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



2026
Том 25
№5
(сентябрь-
октябрь)

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

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

В Е С Т Н И К

Витебского государственного медицинского университета

Том 25 № 5 (сентябрь-октябрь) 2026

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.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, 2026

Главный редактор:
Алексей Николаевич Чуканов – д.м.н., профессор, ректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», Республика Беларусь.

Зам. главного редактора:
Наталья Юрьевна Коневалова – д.б.н., профессор 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. Адаскевич – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.С. Алексанин – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Ю.В. Алексеенко – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
Е.Г. Асирян – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.Я. Бекиш – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Ш.А. Боймурадов – д.м.н., профессор, г. Ташкент, Республика Узбекистан;
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;
М.А. Герасименко – член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор, г. Минск, 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;
И.В. Жильцов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.В. Ищенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.А. Кирпиченко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Н.И. Киселева – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.В. Клочкова – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
В.И. Козловский – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
М.Р. Конорев – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Н. Львов – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
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;
С.Л. Поляков – д.м.н., профессор, г. Минск, 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;
Е.А. Шляхтунов – д.м.н., доцент, 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),
А.В. Жаркова (литературный редактор и корректор русского языка), В.А. Киреенко (корректор английского языка),
И.Д. Ксениди (программист), И.Н. Лапусева (библиограф).

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. 25 No. 5 (September-October) 2026

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.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.



© Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 2026

Editor-in-Chief:
Alexey N. Chukanov – Dr. Sci. (Med.), Professor, rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus.

Deputy Editor-in-Chief:
Natalya Yu. Konevalova – Dr. Sci. (Biology), Professor 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);
S.A. Boymuradov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Tashkent, Republic of Uzbekistan);
Yu.Yu. Byalovsky – Dr. Sci. (Med.), Professor (Ryazan, Russian Federation);
T.D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
L.R. Vykhrystsenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.I. Generalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.A. Herasimenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, 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);
I.Yu. Zhyltsou– Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.V. Ishchenko – Dr. Sci. (Med.), 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);
A.N. Lvov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
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);
S.L. Polyakov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, 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);
Ye.A. Shlyakhtunov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.V. Shulmin – Dr. Sci. (Med.), Associate 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),
A.V. Zharkova (literary editor and Russian language proofreader), V.A. Kireenko (English language proofreader),
I.D. Ksenidi (programmer), I.N. Lapuseva (bibliographer).

Содержание

Обзор

Е.К. Ходьков, А.А. Богданов, К.Б. Болобошко, Н.В. Мохначёв, С.В. Тишалович, С.Ю. Казакевич 9
Факторы, влияющие на удовлетворенность пациента результатом тотального эндопротезирования коленного сустава. Обзор литературы

В.А. Прищепенко, Г.И. Юпатов, А.А. Антонышева, О.М. Азаренко 18
Роль системы иммунитета в развитии и прогрессировании цирроза печени

Патологическая физиология

А.Н. Павлюкевич, Л.Е. Беляева 27
Структурно-функциональные особенности миокарда пренатально стрессированных крыс

Микробиология

М.Г. Романова 36
Антимикробная активность эфирных масел растений семейства *Lamiaceae*

Внутренние болезни

К.Г. Шилина, Л.Р. Выхристенко 45
Предикторы клинической эффективности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленного сустава

Акушерство и гинекология

Л.Ф. Можейко, Т.В. Пинчук, Т.А. Летковская, Е.А. Анфиногенова 58
Роль иммуногистохимических маркеров в дифференциальной диагностике степени тяжести цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений

Анестезиология и реаниматология

М.С. Курашов, С.В. Спиридонов, А.С. Кулик, В.Н. Леванович, А.В. Марочков 66
Определение выживаемости и качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и фракцией выброса левого желудочка менее 30%

Е.В. Никитина, Г.В. Илюкевич, А.Т. Щастный 74
Влияние заместительной почечной терапии на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с тяжелым течением острого панкреатита

Contents

Review

Y.K. Khadzkou, A.A. Bahdanau, K.B. Balaboshka, N.V. Makhnachou, S.V. Tishalovich, S.Y. Kazakevich 9
Factors influencing satisfaction of patients with the outcome of total knee arthroplasty. Literature review

V.A. Pryshchepenka, H.I. Yupatau, A.A. Antonysheva, O.M. Azarenka 18
The role of the immune system in the development and progression of liver cirrhosis

Pathologic physiology

A.N. Pauliukevich, L.Eu. Belyaeva 27
Structural and functional characteristic of myocardium of the prenatally stressed rats

Microbiology

M.G. Romanova 36
Antimicrobial activity of essential oils from plants of the *Lamiaceae* family

Internal medicine

K.G. Shilina, L.R. Vykhrystenka 45
Predictors of clinical efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis

Obstetrics and gynecology

L.F. Mozheiko, T.V. Pinchuk, T.A. Liatkouskaya, E.A. Anfinogenova 58
The role of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of severity degree of cervical squamous intraepithelial lesions

Anesthesiology and resuscitation

M.S. Kurashov, S.V. Spiridonov, A.S. Kulik, V.N. Levanovich, A.V. Marochkov 66
Assessment of survival and quality of life in patients with ischemic heart disease and left ventricular ejection fraction below 30%

K.V. Nikitsina, G.V. Ilukevich, A.T. Shchastny 74
The effect of renal replacement therapy on endothelial dysfunction in patients with acute severe pancreatitis

Нейрохирургия

С.В. Дроздов, К.М. Кубраков, Е.К. Ходьков 81
Карпальный туннельный синдром – проблемы клинической диагностики и консервативного лечения

Психиатрия

А.В. Копытов, В.Г. Объедков 90
Экономическая цена устойчивой траектории частых и сверхчастых госпитализаций при шизофрении: повторный клинико-экономический анализ с учетом феномена псевдорезистентности

Гигиена

Н.В. Самохина, Т.С. Борисова, А.В. Кушнерук 103
Распространенность и прогностическая значимость поведенческих факторов риска формирования сколиоза у детей

Фармакология, клиническая фармакология

О.И. Лазовская, В.Н. Леонтьев, Н.Н. Крук 112
Новый показатель качества лекарственных препаратов альбумина человека: содержание остаточного билирубина

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

Г.И. Горбацевич, Н.С. Гурина 120
Влияние природы растворителя на химический состав экстрактов *Piptoporus betulinus* (Bull.) P. Karst

Правила для авторов 132

Neurosurgery

S.V. Drozdov, K.M. Kubrakov, Y.K. Khadzkou 81
Carpal tunnel syndrome: problems of clinical diagnosis and conservative treatment

Psychiatry

A.V. Kopytov, V.G. Obyedkov 90
The economic cost of a persistent trajectory of frequent and ultra frequent hospitalizations in schizophrenia: a clinical and economic re-analysis considering pseudoresistance

Hygiene

N.V. Samokhina, T.S. Borisova, A.V. Kushneruk 103
Prevalence and prognostic significance of behavioral risk factors for scoliosis in children

Pharmacology, clinical pharmacology

O.I. Lazovskaya, V.N. Leontiev, M.M. Kruk 112
New quality indicator for human albumin preparations: bilirubin residue content

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

H.I. Harbatsevich, N.S. Gurina 120
The effect of the solvent nature on the chemical composition of *Piptoporus betulinus* (Bull.) P. Karst. extracts

Instructions for authors 132

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.9

Факторы, влияющие на удовлетворенность пациента результатом тотального эндопротезирования коленного сустава. Обзор литературы

Е.К. Ходьков[1], А.А. Богданов[1], К.Б. Болобошко[2], Н.В. Мохначёв[2], С.В. Тишалович[1], С.Ю. Казакевич[2]

[1]Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь
[2]Учреждение здравоохранения «Витебская областная клиническая больница», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 9-17.

Factors influencing satisfaction of patients with the outcome of total knee arthroplasty. Literature review

Y.K. Khadzkou[1], A.A. Bahdanau[1], K.B. Balaboshka[2], N.V. Makhnachou[2], S.V. Tishalovich[1], S.Y. Kazakevich[2]

[1]Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus
[2]Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):9-17.

Резюме.
Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) на сегодняшний день является «золотым стандартом» в лечении остеоартрита поздних стадий. Несмотря на значительные успехи в развитии ТЭКС, хирургической технике и конструкции имплантата, многочисленные исследования показывают, что около 80% пациентов были в полной мере удовлетворены результатами операции. Актуальность темы данной статьи определяется тем, что различные факторы на предоперационном, интраоперационном и послеоперационном этапах влияют на результат операции. Возможность распознавать пациентов, подверженных риску неудовлетворенности, имеет важное значение для консультирования, информирования и, возможно, снижения общего уровня неудовлетворенности пациентов. Среди множества факторов, влияющих на удовлетворенность пациента результатом операции, многие могут быть учтены хирургом, что позволит проинформировать и согласовать с пациентом ожидания и функциональный результат после выполнения операции. Изучение характера расхождений между ожиданиями пациента и хирурга относительно восстановления необходимо для улучшения диалога между пациентом и врачом до операции и может быть полезно для совершенствования предоперационных образовательных мероприятий, направленных на согласование предоперационных ожиданий врача и пациента, что, в свою очередь, повысит удовлетворенность пациента и улучшит результаты лечения.
Ключевые слова: эндопротезирование коленного сустава, удовлетворенность пациента, результаты операции.

Abstract.
Total knee arthroplasty (TKA) is currently the "gold standard" for the treatment of advanced-stage osteoarthritis. Despite significant advances in TKA development, surgical technique, and implant design, numerous studies show that only 80% of patients are fully satisfied with the results. The relevance of this article lies in the fact that various factors during the preoperative, intraoperative, and postoperative stages influence the surgical outcome. Recognizing patients at risk for dissatisfaction is essential for counseling, informing, and potentially reducing the overall level of patients' dissatisfaction. Among a number of factors influencing patients' satisfaction with the surgical outcome, many can be addressed by the surgeon, allowing for clear communication and coordination with the patient regarding expectations and the functional outcome after surgery. Exploring the nature of discrepancies between expectations of a patient and a

surgeon regarding recovery is necessary to improve preoperative patient-physician communication and may be useful for improving preoperative educational interventions aimed at aligning preoperative physician's and patient's expectations, which in turn will increase satisfaction of a patient and improve treatment outcomes.
Keywords: knee arthroplasty, patient satisfaction, surgery results.

Введение

Остеоартрит коленного сустава является одной из лидирующих причин инвалидности у населения старше 60 лет. Распространенность данного заболевания значительно возросла за последние десятилетия и продолжает увеличиваться, что является актуальной проблемой для системы здравоохранения. По данным исследователей частота симптоматического остеоартрита среди мужчин старше 60 лет составляет 10%, среди женщин 13% [1]. В большинстве случаев, пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями коленного сустава беспокоят боль и функциональные нарушения, что приводит к снижению повседневной активности и ухудшению качества жизни. Сегодня разработаны и широко используются протоколы консервативного лечения начальных стадий остеоартрита. Однако, в случае прогрессирования патологического процесса, развития стойкого болевого синдрома, выраженного ограничения функции, нестабильности, деформации на фоне неэффективности консервативных методов лечения, методом выбора является тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС).

ТЭКС – современное, высокотехнологическое хирургическое вмешательство, направленное на восстановление функции, избавление от боли, улучшение качества жизни пациентов с поздней стадией остеоартрита. Данная операция является клинически и экономически эффективным методом лечения. Учитывая высокие показатели успешности данной операции, количество первичных ТЭКС резко возросло за последнее десятилетие, что делает данное ортопедическое вмешательство одним из наиболее часто выполняемых во всем мире. Так, по данным Shichman I. и соавт., в период с 2000 по 2019 гг., предполагаемый объем первичных ТЭКС в среднем увеличился на 156%, а прогнозируемое увеличение количества выполняемых операций составляет 24,28% для каждого 5-летнего периода после 2020 года [2]. В то же время, несмотря на значительные успехи в развитии технологии и дизайна эндопротезов, совершенствование периоперационного обеспечения и техники выполнения ТЭКС, процент неудовлетворительных результатов остается значительным. По данным современных исследований, количество пациентов, которые не в полной мере удовлетворены результатом операции, составляет от 15 до 25% процентов. Исходя из этого, хотя заявленная эффективность хирургического лечения, как правило, высока, каждый пятый пациент может быть не в полной мере доволен результатом ТЭКС [3, 4].

По данным систематического обзора Kahlenberg C.A. и соавт., включающего 208 исследований и 95560 пациентов, более 80% пациентов удовлетворены результатом ТЭКС. Однако, в небольшом количестве работ авторы отмечают полную удовлетворенность результатом операции на уровне от 60 до 80%. В то же время, данный обзор указывает на значительное количество факторов, которые могут являться предикторами высокой удовлетворенности результатом операции, либо подвергать пациентов дополнительному риску неблагоприятных исходов лечения. К основным факторам, способным оказать влияние на удовлетворенность пациента клиническим результатом, можно отнести: возраст, пол, психологическое состояние, степень выраженности остеоартрита и уровень болевого синдрома, сопутствующую патологию, уровень качества жизни, степень функциональной активности, наличие или отсутствие социальной поддержки [5].

На сегодняшний день появляется значительное количество публикаций, в которых проводится оценка удовлетворенности пациентов результатами хирургического лечения. Анализ удовлетворенности пациента качеством оказания медицинской помощи и результатом операции, в частности, имеет важное значение в современной системе здравоохранения, так как позволяет выявить, нивелировать либо скорректировать ряд факторов, способных оказать негативное влияние [6].

Цель настоящего обзора – на основании анализа современных источников определить степень возможного влияния различных факторов на удовлетворенность пациентов результатом первичного тотального эндопротезирования коленного сустава.

Пациент-обусловленные факторы, влияющие на удовлетворенность результатом тотального эндопротезирования коленного сустава

В качестве возможных причин удовлетворенности результатами ТЭКС рассматривают ожидания пациента, возраст, пол, сопутствующие физические и психологические заболевания, степень тяжести остеоартрита, индивидуальный порог восприятия боли и исходный функциональный статус.

Ожидания

В исследовании Bourne R.B. и соавт., включающем 1703 пациента, которым было выполнено первичное ТЭКС, авторы отмечают, что 19% пациентов не в полной мере удовлетворены результатом операции. Степень удовлетворенности снижением болевого синдрома варьировала в пределах 72-86%, улучшением функционального результата при повседневной активности 70-84%. По полученным данным одним из основных факторов, повышающим риск неудовлетворенности пациентов результатом операции в 10,7 раза, являются неоправданные ожидания [7].

Оправданность ожиданий пациента результатом хирургического лечения является одним из основополагающих предикторов хороших результатов при выполнении операции. Исходя из этого, знание факторов, способных оказать влияние на результат ТЭКС, с последующей оценкой предоперационных ожиданий, позволит провести конструктивный диалог между хирургом и пациентом, в ходе которого пациент будет индивидуально проинформирован о периоде восстановления и ожидаемых результатах лечения. Оценка и установка соответствующих ожиданий на предоперационном этапе, вероятно, является одним из важных аспектов оптимизации удовлетворенности пациента [8].

В исследовании Ghomrawi H.M.K. и соавт., включающем 2279 случаев, авторы пришли к выводу, что неудовлетворенность результатом хирургического лечения во многих случаях обусловлена неоправдавшимися ожиданиями пациентов. К основным из них можно отнести ожидание полной амплитуды движений в коленном суставе, возвращение к занятиям спортом и активному отдыху. Более того, степень субъективной неудовлетворенности может быть выше у пациентов молодого возраста, ведущих активный образ жизни. Полученные данные позволяют предположить, что на уровень удовлетворенности непосредственно влияет признание пациентом (или отсутствие признания), что эндопротез будет являться несовершенной заменой биологического сустава в отношении объема движений и повседневной активности. Авторы подчеркивают актуальность проведения индивидуального анализа ожиданий, подробного информирования об особенностях предстоящей операции и послеоперационной реабилитации, с целью сформировать у пациента наиболее реалистичные представления о возможных исходах и, тем самым, повысить итоговую удовлетворенность результатами ТЭКС [9].

Возраст

По предположению некоторых исследователей, одним из факторов удовлетворенности пациентов результатами ТЭКС является возраст. Однако, однозначного подтверждения данной взаимосвязи в доступных источниках нам найти не удалось. Тем не менее, лучшее понимание влияния возраста на субъективную оценку результата операции, с учетом баланса между пользой и потенциальным риском развития возможных осложнений, может способствовать формированию более объективных ожиданий пациентов и, тем самым, повысить их удовлетворенность исходами ТЭКС. По данным Noble P.C. и соавт., высокая удовлетворенность исходом проведенного лечения значимо коррелировала с возрастом пациентов в возрастной группе до 60 лет [10]. В то же время, Townsend L.A. и соавт. отмечают обратное: в их исследовании пациенты старше 60 лет были в большей степени удовлетворены результатом восстановления функции коленного сустава и снижением интенсивности болевого синдрома, чем более молодые [11]. В своей работе Von Keudell A. и соавт. акцентируют внимание на следующей зависимости: пациенты моложе 55 лет в большей степени удовлетворены результатом операции (устранение боли, увеличение объема движений в коленном суставе, повседневной активности) при использовании одномыщелкового эндопротеза, тогда как использование тотального эндопротеза обеспечивало большую удовлетворенность результатом операции пациентов старше 65 лет [12]. В соответствии с данными систематического обзора Lee S.H. и соавт., при выполнении пациентам ТЭКС в возрастной группе от 70 до 80 лет наилучшие показатели удовлетворенности в восстановлении функции и повседневной активности были достигнуты у

пациентов в возрасте около 70 лет [13]. Обобщая приведенные данные, можно сделать вывод, что на функциональный результат ТЭКС и удовлетворенность пациента в большей степени влияет не хронологический, а биологический возраст.

Пол

Clement N.D. и соавт., провели ретроспективное исследование, включающее 1584 мужчин и 1926 женщин, которым было выполнено первичное ТЭКС. По полученным результатам авторы сделали вывод, что женщины на предоперационном этапе статистически значимо испытывают более выраженный болевой синдром, имеют значительные функциональные нарушения и чаще страдают сопутствующей патологией, чем мужчины. Анализ данных по шкалам WOMAC и SF-12, проведенный через 1 год после операции, показал отсутствие статистически достоверных различий в общих значениях уровня болевого синдрома, функции коленного сустава, повседневной активности и возвращения к работе. Однако, по данным анкеты, оценивающей именно удовлетворенность результатом операции, более низкий уровень удовлетворенности облегчением боли, возвращением к работе и возвращением к активному отдыху наблюдался у женщин, по сравнению с пациентами мужского пола, но только удовлетворенность облегчением боли оставалась статистически значимо меньшей для женщин, когда были сделаны поправки на искажающие факторы. Авторы данного исследования обращают внимание, что пациенты женского пола имели больший индекс массы тела, выше частоту распространенности депрессии и болей в спине, что могло непосредственно влиять на полученные результаты [14].

Сопутствующая патология

В ряде исследований установлено, что сопутствующие заболевания могут являться предиктором неудовлетворенности пациентов результатами ТЭКС.

По данным проспективного исследования Scott C.E., и соавт., включающего 1217 пациентов, которым было выполнено первичное ТЭКС, установлено, что 54,7% «очень довольны» результатом операции, 26,7% удовлетворены, 13% не уверены, 5,6% недовольны. Анализ учитываемых факторов показал, что депрессия, боль в спине и в других суставах нижних конечностей являются независимыми значимыми предикторами неудовлетворенности в послеоперационном периоде. Авторы пришли к выводу, что заполнение пациентами анкеты психического здоровья на предоперационном этапе, позволит провести дообследование и лечение симптомов депрессии квалифицированными специалистами. В то же время, успех и полнота реабилитации после ТЭКС могут быть ограничены сопутствующей патологией опорно-двигательного аппарата, что требует дополнительного лечения остеоартрита других локализаций [15].

В своей работе Fisher D.A. отмечает, что сопутствующая патология в виде ожирения, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких и депрессии статистически значимо связана с ограничением движений и болью в коленном суставе после ТЭКС, что негативно влияет на удовлетворенность результатом операции [16].

По наблюдению Rizzo E.A. пациенты с ожирением 2 и 3 степени чаще не удовлетворены результатом выполненного ТЭКС [17]. Тем не менее, по данным исследования Pasqualini I. и соавт., пациенты с ожирением отмечали более выраженное и раннее улучшение функции коленного сустава, снижение интенсивности болевого синдрома, высокий уровень удовлетворенности на раннем восстановительном этапе, а спустя год наблюдения не было выявлено существенных различий в сравнении с группой пациентов с нормальным индексом массы тела. Учитывая значительное улучшение показателей амплитуды движений и качества жизни пациентов с ожирением, при условии надлежащего периоперационного ведения, не следует отказывать им в проведении ТЭКС при наличии соответствующих показаний. Совместное принятие решения о проведении операции пациентом и хирургом остаётся важнейшей задачей предоперационного информирования [18].

В исследовании Judge A. и соавт. отмечают, что пациенты с ревматоидным артритом испытывают большую удовлетворенность результатом ТЭКС, чем пациенты с другим типом остеоартрита коленного сустава. Это может быть связано с тем, что наиболее важным ожиданием пациентов с ревматоидным артритом является облегчение интенсивности болевого синдрома, нежели функциональный результат, либо с изначально более низкими ожиданиями от результата хирургического лечения [19].

Степень выраженности остеоартрита

На предоперационном этапе необходимо комплексно оценивать тяжесть симптомов, качество жизни пациента, рентгенологическую картину. По мнению ряда авторов, умеренные

изменения коленного сустава при остеоартрите являются основным предиктором неудовлетворенности результатом ТЭКС, в то же время, наилучший результат достигается у пациентов с более выраженными рентгенологическими признаками заболевания. Исходя из этого, показания для операции у данной группы пациентов должны быть тщательно обоснованы. Более того, с целью объективизации ожиданий пациента, повышенный риск неудовлетворенности результатом при умеренных изменениях коленного сустава следует включать в лист информированного согласия [20, 21, 22].

Боль перед операцией

По данным различных исследований степень выраженности и продолжительность болевого синдрома перед операцией может быть связана с сохранением болей в области коленного сустава после ТЭКС, что негативно сказывается на самооценке пациентами результатов лечения.

В метаанализе Lewis G.N. и соавт., включающем 29993 пациента, наглядно продемонстрировано, что высокий уровень восприятия боли перед операцией оказывает наибольшее влияние на риск развития и уровень послеоперационной боли. По мнению авторов, высокий уровень боли в суставах указывает на более высокий ноцицептивный уровень или более сенсибилизированную ноцицептивную систему. Тот факт, что устранение ноцицептивного воздействия на сустав посредством выполнения ТЭКС не полностью устраняет эту боль и позволяет предположить, что у этих пациентов может присутствовать центральная сенсибилизация, способствующая сохранению боли. Более того, наличие нескольких болевых зон, в случае полиостеоартрита, предполагает распространенную сенсибилизацию в ноцицептивной системе и является предрасполагающим фактором развития хронической боли в послеоперационном периоде [23].

Влияние предоперационного болевого синдрома подчеркивает важность контроля боли до хирургического вмешательства. Оптимальное время для операции у пациентов с остеоартритом коленного сустава плохо изучено. У некоторых пациентов нехирургическое лечение боли более структурированным образом (например, оптимизация анальгезии, контроль массы тела и функциональная активность) может отсрочить операцию, однако, длительная отсрочка также может быть фактором риска неблагоприятного исхода. Имеются доказательства того, что ОА имеет важный центральный компонент сенсибилизации, связанный с распространением гипералгезии и может быть вызван и поддерживаться постоянной ноцицептивной стимуляцией из поврежденного сустава [24]. Исходя из этого, вместо отсрочки операции этим пациентам может быть полезно более раннее хирургическое вмешательство в совокупности с компелексным периоперационным обеспечением, включающим более интенсивные варианты анальгезии (например, пролонгированная регионарная анальгезия, антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата и габапентиноиды).

Внешние факторы, влияющие на удовлетворенность результатом тотального эндопротезирования коленного сустава

Внешние факторы, которые могут быть связаны с удовлетворенностью пациента, включают анестезию, послеоперационное обезболивание, хирургическую технику, тип имплантата и послеоперационную реабилитацию.

Хирургическая техника

Существует возможность выполнения ТЭКС с применением малоинвазивных доступов. Данный метод был внедрен с целью минимизировать повреждение четырехглавой мышцы. Более того, ограниченная артротомия, применение техники «мобильного окна», исключение вывихивания надколенника и гиперфлексии сустава приводит к меньшему повреждению мышц, коллатеральных связок и задней капсулы сустава. Использование малоинвазивной техники позволяет снизить объем кровопотери, сократить длительность стационарного периода лечения, обеспечивает лучший функциональный результат в раннем послеоперационном периоде, что непосредственно влияет на удовлетворенность пациента результатом ТЭКС. Однако, применение данной техники повышает сложность выполнения операции, требует обучения хирургической бригады, использования специального инструментария и моделей эндопротеза. Также отсутствуют статистически значимые различия в функциональном результате и удовлетворенности пациентов результатом ТЭКС в отдаленном периоде наблюдения. На сегодняшний день нет единого мнения о клинической и экономической эффективности внедрения малоинвазивной техники ТЭКС и большинство ортопедов предпочитают применение стандартного метода выполнения операции [25, 26].

Выполнение ТЭКС возможно с использованием различных доступов. К наиболее часто применяемым относятся: медиальный парапателлярный, midvastus доступ, subvastus доступ, латеральный парапателлярный и их различные модификации. Представляет интерес исследование Blom A.W. и соавт., которое включало 875166 операций за 15-тилетний период наблюдения. В данной работе пациенты были распределены по группам в зависимости от использованного доступа при выполнении ТЭКС. По данным исследования, показатели результатов операции, сообщаемые пациентами, были в большинстве случаев хорошими с незначительными различиями при межгрупповом сравнении. Также авторы отмечают, что использование midvastus доступа (3% случаев) было связано с 20% снижением риска ревизионного вмешательства в сравнении со стандартным медиальным парапателлярным (91,9% случаев), а применение малоинвазивных доступов не продемонстрировало каких-либо клинических преимуществ перед стандартными [27].

В последнее время происходит развитие и внедрение роботизированных хирургических технологий, в том числе и при выполнении ТЭКС. На успех выполнения ТЭКС влияет множество факторов, включая позиционирование компонентов эндопротеза, точный баланс промежутков, степень натяжения связок и сохранение мягких тканей. При внедрении робот-ассистированных операций, на основании трехмерной модели коленного сустава, существует возможность рассчитать и выполнить точную резекцию бедренной и большеберцовой костей, позиционирование эндопротеза. Многие исследования демонстрируют отличные результаты и удовлетворенность пациентов результатом ТЭКС при использовании робот-ассистента [28, 29]. В то же время, другие публикации показывают, что несмотря на более точное анатомическое и механическое позиционирование эндопротеза при использовании робот-ассистенции, в сравнении со стандартным ТЭКС, клинические, функциональные результаты и количество осложнений в отдаленном периоде были схожими [30, 31].

Периоперационное обеспечение и реабилитация

Основными компонентами периоперационного обеспечения ТЭКС являются методы снижения кровопотери и степени выраженности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. Концепции Enhanced Recovery After Surgery, «Fast-track» surgery были описаны ещё в 1997 году датским хирургом, патофизиологом Henrik Kehlet, и на сегодняшний день являются актуальным направлением научно-практических исследований, в том числе и в ортопедии. Методы мультимодального обезболивания, включающие упреждающую анальгезию, анестезиологическое обеспечение, регионарные блокады нервных стволов и локальную инфильтрационную анальгезию в совокупности с различными технологиями кровосбережения создают благоприятные условия для ранней активной реабилитации, что улучшает функциональный результат и удовлетворенность пациента результатом ТЭКС, снижает риск развития осложнений и сокращает экономические затраты [32, 33].

Заключение

Тотальное эндопротезирование коленного сустава признано «золотым стандартом» в лечении остеоартрита поздних стадий, способным значительно улучшить «качество жизни» пациента по сравнению с другими методами лечения. Однако, важной причиной неудовлетворенности пациентов являются неоправдавшиеся предоперационные ожидания. Это отчасти связано с различиями в понимании успешного результата между врачом и пациентом.

Необходимым условием взаимопонимания является точная, объективная и актуальная информация, соответствующая состоянию и образу жизни пациента. Эта важная информация также должна быть оценена с учетом образовательного и культурного уровня каждого пациента, чтобы обеспечить информированное участие в процессе принятия совместных решений. После достижения этого станет легче сформировать схожие ожидания относительно вероятного уровня функционального состояния и облегчения симптомов, а также риска неблагоприятных событий, включая постоянную боль, осложнения и необходимость повторной операции.

Таким образом, целью хирургов должно быть согласование с пациентами ожиданий относительно восстановления, чтобы определить цели операции и избежать неудовлетворенности результатом. Несмотря на эти усилия, степень совпадения ожиданий пациентов и хирурга остается в значительной степени неизученной.

Изучение характера расхождений между ожиданиями пациента и хирурга относительно

восстановления необходимо для улучшения диалога между пациентом и врачом до операции и может быть полезно для совершенствования предоперационных образовательных мероприятий, направленных на согласование предоперационных ожиданий врача и пациента, что, в свою очередь, повысит удовлетворенность пациента и улучшит результаты лечения.

Литература

1. Knee osteoarthritis: a review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations / D. Primorac, V Molnar, E. Rod [et al.] // Genes (Basel). 2020 Jul. Vol. 11, № 8. P. 854. DOI: 10.3390/genes11080854
2. Projections and epidemiology of revision hip and knee arthroplasty in the united states to 2040-2060 / I. Shichman, N Askew, A. Habibi [et al.] // Arthroplast today. 2023 May. Vol. 21. Art. 101152 854. DOI: 10.1016/j.artd.2023.101152
3. Rodriguez-Merchan, E. C. Patient satisfaction following primary total knee arthroplasty: contributing factors / E. C. Rodriguez-Merchan // The archives of bone and joint surgery. 2021 Jul. Vol. 9, № 4. P. 379–386. DOI: 10.22038/abjs.2020.46395.2274
4. Verhaar, J. Patient satisfaction after total knee replacement-still a challenge / J. Verhaar // Acta orthopaedica. 2020 Jun. Vol. 91, № 3. P. 241–242. DOI: 10.1080/17453674.2020.1763581
5. Patient satisfaction after total knee replacement: a systematic review / C. A. Kahlenberg, B. U. Nwachukwu, A. S. McLawhorn [et al.] // HSS journal. 2018 Jul. Vol. 14, № 2. P. 192–201. DOI: 10.1007/s11420-018-9614-8
6. Удовлетворенность пациентов после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава: предикторы успеха / М. А. Черкасов, Р. М. Тихилов, И. И. Шубняков [и др.] Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 3. С. 45–54.
7. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? / R. B. Bourne, B. M. Chesworth, A. M. Davis [et al.] // Clinical orthopaedics and related research. 2010 Jan. Vol. 468, № 1. P. 57–63. DOI: 10.1007/s11999-009-1119-9
8. Patients' expectations about total knee arthroplasty outcomes / S. de Achaval, M. A. Kallen, B. Amick[et al.] // Health expect. 2016 Apr. Vol. 19, № 2. P. 299–308. DOI: 10.1111/hex.12350
9. Preoperative expectations associated with postoperative dissatisfaction after total knee arthroplasty: a cohort study / H. M. K. Ghomrawi, L. Y. Lee, B. U. Nwachukwu [et al.] // The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2020 Feb. Vol. 28, № 4. P. e145–e150. DOI: 10.5435/JAAOS-D-18-00785
10. Patient expectations affect satisfaction with total knee arthroplasty / P. C. Noble, M. A. Conditt, K. F. Cook, K. B. Mathis // Clinical orthopaedics and related research. 2006 Nov. Vol. 452. P. 35–43. DOI: 10.1097/01.blo.0000238825.63648.1e
11. Impact of age on patient-reported outcome measures in total knee arthroplasty / L. A. Townsend, R. C. Roubion, D. M. Bourgeois [et al.] // The journal of knee surgery. 2018 Jul. Vol. 31, № 6. P. 580–584. DOI: 10.1055/s-0037-1605557
12. Patient satisfaction after primary total and unicompartmental knee arthroplasty: an age-dependent analysis / A. Von Keudell, S. Sodha, J. Collins [et al.] // The Knee. 2014 Jan. Vol. 21, № 1. P. 180–184. DOI: 10.1016/j.knee.2013.08.004
13. Lee, S. H. Is there an optimal age for total knee arthroplasty?: A systematic review / S. H. Lee, D. H. Kim, Y. S. Lee // Knee surgery and related research. 2020 Nov. Vol. 32, № 1. P. 60. DOI: 10.1186/s43019-020-00080-1
14. Sex does not clinically influence the functional outcome of total knee arthroplasty but females have a lower rate of satisfaction with pain relief / N. D. Clement, D. Weir, J. Holland, D. J. Deehan // Knee surgery and related research. 2020 Jun. Vol. 32, № 1. P. 32. DOI: 10.1186/s43019-020-00048-1
15. Predicting dissatisfaction following total knee replacement: a prospective study of 1217 patients / C. E. Scott, C. R. Howie, D. MacDonald, L. C. Biant // The Journal of bone and joint surgery. British volume. 2010 Jun. Vol. 92, № 9. P. 1253–1258. DOI: 10.1302/0301-620X.92B9.24394
16. Looks good but feels bad: factors that contribute to poor results after total knee arthroplasty / D. A. Fisher, B. Dierckman, M. R. Watts, K. Davis // The Journal of arthroplasty. 2007 Sep. Vol. 22, № 6, suppl. 2. P. 39–42. DOI: 10.1016/j.arth.2007.04.011
17. Obesity severity predicts patient dissatisfaction after total knee arthroplasty / E. A. Rizzo, R. D. Phillips, J. T. Brown [et al.] // The Journal of arthroplasty. 2023 Dec. Vol. 38, № 12. P. 2492–2496. DOI: 10.1016/j.arth.2023.05.063
18. Pasqualini, I. Despite greater improvement in pain and function among obese patients shortly after total knee arthroplasty, there is no difference in patient-reported outcomes and satisfaction between body mass index classes at 1 year postoperatively / I. Pasqualini, N. Huffman, R. E. Redfern // The Journal of arthroplasty. 2024 Jul. Vol. 39, № 7. P. 1719–1725. DOI: 10.1016/j.arth.2024.01.043
19. Predictors of outcomes of total knee replacement surgery / A. Judge, N. K. Arden, C. Cooper [et al.] // Rheumatology (Oxford). 2012 Oct. Vol. 51, № 10. P. 1804–1813. DOI: 10.1093/rheumatology/kes075
20. Youlden, D. J. Radiographic severity of knee osteoarthritis and its relationship to outcome post total knee arthroplasty: a systematic review / D. J. Youlden, J. Dannaway, O. Enke // Australian and New Zealand journal of surgery. 2020 Mar. Vol. 90, № 3. P. 237–242. DOI: 10.1111/ans.15343
21. Mild knee osteoarthritis predicts dissatisfaction after total knee arthroplasty: a prospective study of 186 patients aged 65 years or less with 2-year follow-up / S. Leppänen, M. Niemeläinen, H. Huhtala, A. Eskelinen // BioMed Central musculoskeletal disorders Musculoskeletal disorders. 2021 Aug. Vol. 22, № 1. P. 657. DOI: 10.1186/s12891-021-04543-8
22. Pre-operative arthritis severity as a predictor for total knee arthroplasty patients' satisfaction / C. Schnurr, M. Jarrous, I. Güdden [et al.] // International orthopaedics. 2023 Jul. Vol. 37, № 7. P. 1257–1261. DOI: 10.1007/s00264-013-1862-0
23. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / G. N. Lewis, D. A. Rice, P. J. McNair, M. Kluger // British journal of anaesthesia. 2015 Apr. Vol. 114, № 4. P. 551–561. DOI: 10.1093/bja/aeu441
24. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement / T. Graven-Nielsen, T. Wodehouse, R. M. Langford [et al.] // Arthritis and rheumatism. 2012 Sep. Vol. 64, № 9. P. 2907–2916. DOI: 10.1002/art.34466
25. Better outcomes after minimally invasive surgeries compared to the standard invasive medial parapatellar approach for total knee arthroplasty: a meta-analysis / F. Migliorini, J. Eschweiler, A. Baroncini [et al.] // Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy. 2021 Nov. Vol. 29, № 11. P. 3608–3620. DOI: 10.1007/s00167-020-06306-9
26. Minimally invasive total knee replacement: techniques and results / F. Picard, A. Deakin, N. Balasubramanian, A. Gregori // European journal of orthopaedic surgery and traumatology. 2018 Jul. Vol. 28, № 5. P. 781–791. DOI: 10.1007/s00590-018-2164-4
27. The effect of surgical approach in total knee replacement on

outcomes. An analysis of 875,166 elective operations from the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man / A. W. Blom, L. P. Hunt, G. S. Matharu [et al.] // The Knee. 2021 Aug. Vol. 31. P. 144–157. DOI: 10.1016/j.knee.2021.04.009
28. Clinical results and patient-reported outcomes following robotic-assisted primary total knee arthroplasty: a multicentre study / P. Y. Joo, A. F. Chen, J. Richards [et al.] // Bone and joint open. 2022 Aug. Vol. 3, № 8. P. 589–595. DOI: 10.1302/2633-1462.37.BJO-2022-0076.R1
29. Robotic-assisted total knee arthroplasty demonstrates decreased postoperative pain and opioid usage compared to conventional total knee arthroplasty / S. J. Bhimani, R. Bhimani, A. Smith [et al.] // Bone and joint open. 2020 Oct. Vol. 1, № 2. P. 8–12. DOI: 10.1302/2633-1462.12.BJO-2019-0004.R1
30. Robotic-assisted versus conventional total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / R. Alrajeb, M. Zarti, Z. Shuia [et al.] // European journal of orthopaedic surgery and traumatology. 2024 Apr. Vol. 34, № 3. P. 1333–1343. DOI: 10.1007/s00590-023-03798-2
31. Does robotic-assisted total knee arthroplasty improve outcomes of adult osteoarthritis patients-a systematic review and trial sequential meta-analysis / H. Y. Yue, G. Q. Ding, H. X. Li [et al.] / Orthopaedic surgery. 2025 Jun. Vol. 17, № 6. P. 1549–1560. DOI: 10.1111/os.70007
32. Lee, Y. S. Comprehensive analysis of pain management after total knee arthroplasty / Y. S. Lee // Knee surgery and related research. 2017 Jun. Vol. 29, № 2. P. 80–86. DOI: 10.5792/ksrr.16.024
33. Total knee arthroplasty: improving outcomes with a multidisciplinary approach / J. E. Feng, D. Novikov, A. A. Anoushiravani, R. Schwarzkopf // Journal of multidisciplinary healthcare. 2018 Jan. Vol. 11. P. 63–73. DOI: 10.2147/JMDH.S140550

Поступила 10.04.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. Genes (Basel). 2020 Jul 26;11(8):854. doi: 10.3390/genes11080854
2. Shichman I, Askew N, Habibi A, Nherera L, Macaulay W, Seyler T, et al. Projections and Epidemiology of Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States to 2040-2060. Arthroplast Today. 2023 May;21:101152. doi: 10.1016/j.artd.2023.101152
3. Rodriguez-Merchan EC. Patient Satisfaction Following Primary Total Knee Arthroplasty: Contributing Factors. The Archives of Bone and Joint Surgery. 2021 Jul;9(4):379-386. doi: 10.22038/abjs.2020.46395.2274
4. Verhaar J. Patient satisfaction after total knee replacement-still a challenge. Acta orthopaedica. 2020 Jun;91(3):241-242. doi: 10.1080/17453674.2020.1763581
5. Kahlenberg CA, Nwachukwu BU, McLawhorn AS, Cross MB, Cornell CN, Padgett DE. Patient Satisfaction After Total Knee Replacement: A Systematic Review. HSS Journal. 2018 Jul;14(2):192-201. doi: 10.1007/s11420-018-9614-8
6. Cherkasov MA, Tikhilov RM, Shubnyakov II, Kovalenko AN, Mugutdinov ZA. Patient satisfaction after primary hip replacement: predictors of success. Travmatologiya i Ortopediya Rossii. 2018;24(3):45-54. (In Russ.).
7. Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charron KD. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? Clinical Orthopaedics and Related Research. 2010 Jan;468(1):57-63. doi: 10.1007/s11999-009-1119-9
8. de Achaval S, Kallen MA, Amick B, Landon G, Siff S, Edelstein D, et al. Patients' expectations about total knee arthroplasty outcomes. Health Expect. 2016 Apr;19(2):299-308. doi: 10.1111/hex.12350
9. Ghomrawi HMK, Lee LY, Nwachukwu BU, Jain D, Wright T, Padgett D, et al. Preoperative Expectations Associated With Postoperative Dissatisfaction After Total Knee Arthroplasty: A Cohort Study. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2020 Feb 15;28(4):e145-e150. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00785
10. Noble PC, Conditt MA, Cook KF, Mathis KB. Patient expectations affect satisfaction with total knee arthroplasty. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2006 Nov;452:35-43. doi: 10.1097/01.blo.0000238825.63648.1e
11. Townsend LA, Roubion RC, Bourgeois DM, Leonardi C, Fox RS, Dasa V, et al. Impact of Age on Patient-Reported Outcome Measures in Total Knee Arthroplasty. The Journal of Knee Surgery. 2018 Jul;31(6):580-584. doi: 10.1055/s-0037-1605557
12. Von Keudell A, Sodha S, Collins J, Minas T, Fitz W, Gomoll AH. Patient satisfaction after primary total and unicompartmental knee arthroplasty: an age-dependent analysis. The Knee. 2014 Jan;21(1):180-4. doi: 10.1016/j.knee.2013.08.004
13. Lee SH, Kim DH, Lee YS. Is there an optimal age for total knee arthroplasty?: A systematic review. Knee surgery and related research. 2020 Nov;32(1):60. doi: 10.1186/s43019-020-00080-1
14. Clement ND, Weir D, Holland J, Deehan DJ. Sex does not clinically influence the functional outcome of total knee arthroplasty but females have a lower rate of satisfaction with pain relief. Knee surgery and related research. 2020 Jun;32(1):32. doi: 10.1186/s43019-020-00048-1
15. Scott CE, Howie CR, MacDonald D, Biant LC. Predicting dissatisfaction following total knee replacement: a prospective study of 1217 patients. The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume. 2010 Sep;92(9):1253-1258. doi: 10.1302/0301-620X.92B9.24394
16. Fisher DA, Dierckman B, Watts MR, Davis K. Looks good but feels bad: factors that contribute to poor results after total knee arthroplasty. The Journal of Arthroplasty. 2007 Sep;22(6 Suppl 2):39-42. doi: 10.1016/j.arth.2007.04.011
17. Rizzo EA, Phillips RD, Brown JT, Leary EV, Keeney JA. Obesity Severity Predicts Patient Dissatisfaction After Total Knee Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty. 2023 Dec;38(12):2492-2496. doi: 10.1016/j.arth.2023.05.063
18. Pasqualini I, Huffman N, Redfern RE. Despite Greater Improvement in Pain and Function Among Obese Patients Shortly After Total Knee Arthroplasty, There is No Difference in Patient-Reported Outcomes and Satisfaction Between Body Mass Index Classes at 1 Year Postoperatively. The Journal of arthroplasty. 2024 Jul;39(7):1719-1725. doi: 10.1016/j.arth.2024.01.043
19. Judge A, Arden NK, Cooper C, Kassim Javaid M, Carr AJ, Field RE, et al. Predictors of outcomes of total knee replacement surgery. Rheumatology (Oxford). 2012 Oct;51(10):1804-1813. doi: 10.1093/rheumatology/kes075
20. Youlden DJ, Dannaway J, Enke O. Radiographic severity of knee osteoarthritis and its relationship to outcome post total knee arthroplasty: a systematic review. Australian and New Zealand Journal of Surgery. 2020 Mar;90(3):237-242. doi: 10.1111/ans.15343

21. Leppänen S, Niemeläinen M, Huhtala H, Eskelinen A. Mild knee osteoarthritis predicts dissatisfaction after total knee arthroplasty: a prospective study of 186 patients aged 65 years or less with 2-year follow-up. BioMed Central Musculoskeletal Disorders Musculoskeletal Disorders. 2021 Aug;22(1):657. doi: 10.1186/s12891-021-04543-8
22. Schnurr C, Jarrous M, Güdden I, Eysel P, König DP. Preoperative arthritis severity as a predictor for total knee arthroplasty patients' satisfaction. International Orthopaedics. 2013 Jul;37(7):1257-1261. doi: 10.1007/s00264-013-1862-0
23. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ, Kluger M. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Anaesthesia. 2015 Apr;114(4):551-561. doi: 10.1093/bja/aeu441
24. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, Arendt-Nielsen L, Kidd BL. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. Arthritis and Rheumatism. 2012 Sep;64(9):2907-16. doi: 10.1002/art.34466
25. Migliorini F, Eschweiler J, Baroncini A, Tingart M, Maffulli N. Better outcomes after minimally invasive surgeries compared to the standard invasive medial parapatellar approach for total knee arthroplasty: a meta-analysis. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2021 Nov;29(11):3608-3620. doi: 10.1007/s00167-020-06306-9
26. Picard F, Deakin A, Balasubramanian N, Gregori A. Minimally invasive total knee replacement: techniques and results. European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology. 2018 Jul;28(5):781-791. doi: 10.1007/s00590-018-2164-4
27. Blom AW, Hunt LP, Matharu GS, Reed M, Whitehouse MR. The effect of surgical approach in total knee replacement on outcomes. An analysis of 875,166 elective operations from the National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man. The Knee. 2021 Aug;31:144-157. doi: 10.1016/j.knee.2021.04.009
28. Joo PY, Chen AF, Richards J, Law TY, Taylor K, Marchand K, et al. Clinical results and patient-reported outcomes following robotic-assisted primary total knee arthroplasty : a multicentre study. Bone and Joint Open. 2022 Aug;3(8):589-595. doi: 10.1302/2633-1462.37.BJO-2022-0076.R1
29. Bhimani SJ, Bhimani R, Smith A, Eccles C, Smith L, Malkani A. Robotic-assisted total knee arthroplasty demonstrates decreased postoperative pain and opioid usage compared to conventional total knee arthroplasty. Bone and Joint Open. 2020 Oct;1(2):8-12. doi: 10.1302/2633-1462.12.BJO-2019-0004.R1
30. Alrajeb R, Zarti M, Shuia Z, Alzobi O, Ahmed G, Elmhiregh A. Robotic-assisted versus conventional total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology. 2024 Apr;34(3):1333-1343. doi: 10.1007/s00590-023-03798-2
31. Yue HY, Ding GQ, Li HX, Zeng J, Jiang XD, Zhu ZD, et al. Does Robotic-Assisted Total Knee Arthroplasty Improve Outcomes of Adult Osteoarthritis Patients-A Systematic Review and Trial Sequential Meta-Analysis. Orthopaedic Surgery. 2025 Jun;17(6):1549-1560. doi: 10.1111/os.70007
32. Lee YS. Comprehensive Analysis of Pain Management after Total Knee Arthroplasty. Knee Surgery and Related Research. 2017 Jun;29(2):80-86. doi: 10.5792/ksrr.16.024
33. Feng JE, Novikov D, Anoushiravani AA, Schwarzkopf R. Total knee arthroplasty: improving outcomes with a multidisciplinary approach. Journal of multidisciplinary healthcare. 2018 Jan;11:63-73. doi: 10.2147/JMDH.S140550

Submitted 10.04.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
Ходьков Евгений Константинович – к.м.н., доцент, зав. кафедрой травматологии и ортопедии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», https://orcid.org/0000-0002-9216-7929, e-mail: khadzkou@gmail.com;
А.А. Богданов – старший преподаватель кафедры травматологии и ортопедии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», https://orcid.org/0009-0008-2473-2421;
К.Б. Болобошко – к.м.н., доцент, врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения №1, УЗ «Витебская областная клиническая больница», https://orcid.org/0000-0002-5599-3439;
Н.В. Мохначёв – зав. травматолого-ортопедическим отделением №2, УЗ «Витебская областная клиническая больница;
С.В. Тишалович – старший преподаватель кафедры травматологии и ортопедии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», https://orcid.org/0009-0003-3675-7232;
С.Ю. Казакевич – врач-травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения №1, УЗ «Витебская областная клиническая больница».
Information about authors:
Yauheni K. Khadzkou – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Traumatology & Orthopedics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0000-0002-9216-7929, e-mail:khadzkou@gmail.com;
A.A. Bahdanau – senior lecturer of the Chair of Traumatology & Orthopedics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0009-0008-2473-2421;
K.B. Balaboshka – Candidate of Medical Sciences, associate professor, traumatologist-orthopedist of the traumatology and orthopedic department №.1, Vitebsk Regional Clinical Hospital, https://orcid.org/0000-0002-5599-3439;
N.V. Makhnachou – head of the traumatology and orthopedic department №.2, Vitebsk Regional Clinical Hospital;
S.V. Tishalovich – senior lecturer of the Chair of Traumatology & Orthopedics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0009-0003-3675-7232;
S.Y. Kazakevich – traumatologist-orthopedist of the traumatology and orthopedic department №.1, Vitebsk Regional Clinical Hospital.

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.18

Роль системы иммунитета в развитии и прогрессировании цирроза печени

В.А. Прищепенко, Г.И. Юпатов, А.А. Антонышева, О.М. Азаренко

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 18-26.

The role of the immune system in the development and progression of liver cirrhosis

V.A. Pryshchepenka, H.I. Yupatau, A.A. Antonysheva, O.M. Azarenka

Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):18-26.

Резюме.
Цирроз печени является серьезной проблемой мирового здравоохранения из-за высокой распространенности и уровня смертности, составляющей около 2,4% от всех смертей в мире. В основе развития заболевания лежат нарушения в системе иммунитета, ведущие к хроническому воспалению и фиброзу. Ключевым механизмом прогрессирования патологии считается нарушение барьерной функции кишечника и бактериальная транслокация, которая провоцирует эндотоксинемию и системный воспалительный ответ. В статье представлен обзор научных статей, опубликованных в базах данных РИНЦ, PubMed, Web of Science, Scopus с глубиной поиска 20 лет (2006 – 2026 гг.). Установлено, что у пациентов с циррозом печени наблюдается изменение состава кишечной микробиоты с преобладанием грамотрицательных микроорганизмов. Это приводит к бактериальной транслокации и повышенному всасыванию липополисахарида с развитием эндотоксин- и гипераммониемии. Установлено значимое повышение уровней дефензинов у пациентов с циррозом. Дефензины, активируя клетки Купфера, стимулируют избыточную продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α), что поддерживает воспаление и способствует фиброгенезу. Также, важная роль в прогрессировании заболевания принадлежит дисбалансу цитокинов. В том числе нарушению соотношения про- и противовоспалительных цитокинов.
Ключевые слова: цирроз печени, хронический гепатит, система иммунитета, интерлейкин, дефензин, неспецифическая резистентность организма, кишечная микробиота, бактериальная транслокация, липополисахарид, эндотоксин.

Abstract.
Liver cirrhosis is a serious global public health problem due to its high prevalence and mortality rate, accounting for approximately 2.4% of all deaths worldwide. The development of the disease is underpinned by disturbances in the immune system, leading to chronic inflammation and fibrosis. A key mechanism for the disease progression is impaired intestinal barrier function and bacterial translocation, which provokes endotoxemia and a systemic inflammatory response. This article presents a review of scientific articles available in the Russian Science Citation Index (RSCI), PubMed, Web of Science, and Scopus databases with a search depth of 20 years (2006-2026). Patients with liver cirrhosis have been shown to have altered intestinal microbiota composition, with a predominance of gram-negative microorganisms. This leads to bacterial translocation and increased lipopolysaccharide absorption, leading to endotoxemia and hyperammonemia. A significant increase in defensin levels has been observed in patients with cirrhosis. Defensins, by activating Kupffer cells, stimulate excessive production of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF-α), which maintains inflammation and promotes fibrogenesis. Cytokine imbalance, including a disruption in the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines, also plays a significant role in disease progression.
Keywords: liver cirrhosis, chronic hepatitis, immune system, interleukin, defensin, nonspecific resistance, intestinal microbiota, bacterial translocation, lipopolysaccharide, endotoxin.

Введение

Цирроз печени оказывает существенную нагрузку на систему здравоохранения, учитывая широкую распространенность. Так в Европейском регионе в 2019 году было зарегистрировано 1,6% всех новых случаев заболеваний и более 63 тысяч случаев в Российской Федерации (World Health Organization, Росстат, 2020). Основными причинами цирроза печени в Европе являются алкогольная болезнь печени, хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. В разных странах Европы доля этих факторов может варьироваться. Например, в России, Украине, Беларуси и Литве основная причина цирроза печени – злоупотребление алкоголем. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году смертность от цирроза печени и его осложнений составила около 1,3 миллиона человек в мире, что составляет 2,4% от всех причин смерти в мире (2,8% в Европейском регионе) [1, 2, 3].

В России средняя продолжительность госпитализации пациентов с циррозом печени составляет 21 день, а средняя стоимость лечения – $1 500. Эти данные могут варьироваться в зависимости от региона, типа медицинского учреждения, наличия койко-мест и других факторов, но схожая ситуация наблюдается и в Республике Беларусь. В основе развития цирроза печени лежат разнообразные нарушения в системе иммунитета, приводящие к хроническому воспалению, фиброзу и, в конечном итоге, циррозу печени [2, 3, 4, 5].

Целью данного обзора является изучение роли кишечной микробиоты, гуморальных факторов врожденного иммунитета и цитокинового баланса в патогенезе цирроза печени.

Материал и методы

В статье представлен обзор научных статей, представленных в базах данных РИНЦ, PubMed, Web of Science, Scopus. Глубина поиска 20 лет (2006 – 2026 гг.). Поиск осуществлялся по ключевым словам «цирроз печени», «хронический гепатит», «интерлейкины», «неспецифическая резистентность организма», «кишечная микробиота».

Результаты и обсуждение

Роль микробиоты кишечника в развитии цирроза печени

Эпителий кишечника является важным барьером, защищающим наш организм от проникновения потенциально инвазивных патогенов и сапрофитных микроорганизмов. Это достигается за счет плотных межклеточных контактов, секреции гликокаликса, продукции рецепторов неспецифического врожденного иммунитета и эндогенных антимикробных пептидов. У здорового человека, несмотря на большое количество микроорганизмов в кишечнике, бактериальная транслокация и проникновение бактериальных токсинов в системный кровоток предотвращаются кишечным барьером и детоксикацией в печени. Нарушение защитных механизмов приводит к проникновению микроорганизмов в печень и попаданию бактериальных токсинов в системный кровоток, что вызывает воспалительные процессы [6, 7, 8].

Считается, что нарушение барьерной функции кишечника и повышенное проникновение бактерий (бактериальная транслокация) являются механизмами, ведущими к развитию осложнений и прогрессированию цирроза печени. Бактериальная транслокация приводит к развитию эндотоксинемии, которая в свою очередь является фактором развития порто-системной энцефалопатии, гепаторенального синдрома, саркопении и кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Кроме того, на фоне эндотоксинемии наблюдается снижение эффективности терапии осложнений заболевания, а также увеличивается риск рецидива кровотечения [7, 8, 9, 10].

Эндотоксинемия считается важным фактором прогрессирования цирроза печени и, как показано в различных исследованиях, коррелирует со степенью печеночной недостаточности. В качестве токсинов, потенциально вызывающих иммунный ответ, рассматриваются липополисахарид и гликолипиды грамм-отрицательных бактерий. Концентрации этих соединений в системном кровотоке здорового человека крайне низкие благодаря быстрой элиминации эндотоксинов неспецифическими механизмами врожденного иммунитета и детоксикацией в печени. В то же время у пациентов с хроническими заболеваниями печени наблюдаются более высокие концентрации эндотоксина в периферическом кровотоке, но более низкие по сравнению с его концентрацией в системе портальной вены [7, 8, 9, 10].

Установлено, что хроническое употребление алкоголя приводит к изменению состава кишечной микробиоты. Так при циррозе печени установлен сдвиг видового состава микробиоты кишечника в сторону увеличения числа патогенных энтеробакте-

рий. В то же время снижается видовое разнообразие микроорганизмов, участвующих в синтезе коротко-цепочечных жирных кислот (бактерий семейства *Clostridiales incertae sedis, Ruminococcaceae, Lachnospiraceae*). Также у пациентов с патологией печени наблюдается увеличение числа бактерий родов Streptococcus и Lactobacillus, присутствующих преимущественно в ротовой полости, что может свидетельствовать о снижении эффективности локальных барьерных механизмов [11, 12]. Проведенные нами исследования показали преобладание бактерий группы кишечной палочки – лактозоположительные *E. coli,* а также *Enterococcus spp., Candida spp.* в образцах стула. При этом наблюдалось снижение чувствительности микроорганизмов сразу к нескольким антибактериальным средствам. Эти данные показывают ограничения антибактериальной терапии, направленной на предотвращение бактериальной транслокации, являющейся одним из важных патогенетических звеньев декомпенсации цирроза печени [13].

Среди механизмов, способствующих бактериальной транслокации, основными являются избыточный бактериальный рост, недостаточность иммунной защиты хозяина и повышенная проницаемость барьера слизистой оболочки кишечника. Если эпителий слизистой оболочки физически не поврежден, эндогенные бактерии транслоцируются внутриклеточным путем через клетки эпителиальной выстилки, а затем перемещаются через лимфу в мезентериальные лимфатические узлы. Если слизистая оболочка физически повреждена, бактерии перемещаются межклеточно между эпителиальными клетками, напрямую попадая в кровоток [9, 10, 14].

Преобладание грамотрицательных видов микроорганизмов при избыточном бактериальном росте способствует образованию большого количества ЛПС, который взаимодействует с TLR4, вызывая развитие иммунного ответа путем активации транскрипционных факторов, в том числе NF-κB. Считается, что оксидативный стресс, индуцированный приемом алкоголя, повышает чувствительность звездчатых клеток печени к ЛПС, что способствует прогрессированию фиброза печени. В то же время активация клеток Купфера бактериальными эндотоксинами считается основным механизмом патогенеза алкогольной болезни печени. Кроме того, повышение уровня ЛПС было установлено у пациентов с вирусными гепатитами и неалкогольной жировой болезнью печени [7, 9, 11].

Антигенная стимуляция макрофагов и клеток Купфера в печени приводит к избыточному образованию TNF-α и интерлейкина-6. Развитие воспаления приводит к выбросу значительного числа гуморальных факторов врожденного иммунитета. При этом установлено, что антибиотикотерапия, прием пре- и пробиотиков приводит к снижению уровня эндотоксинов и улучшает индуцированное этанолом поражение печени у крыс [11].

Гуморальные факторы неспецифической резистентности организма

К числу гуморальных компонентов врождённого иммунитета, способных ограничивать бактериальную транслокацию и развитие эндотоксинемии, относятся дефензины, обладающие выраженной антимикробной активностью. Эти соединения представляют собой эндогенные пептиды, обеспечивающие неспецифическую защиту организма от бактерий, вирусов и грибов. В зависимости от структуры выделяют три группы дефензинов: α-, β- и γ-формы [15, 16].

Альфа-дефензины человека, синтезируемые нейтрофилами, относятся к семейству катионных белков с тремя дисульфидными связями и выраженным микробицидным действием. Помимо прямого антимикробного эффекта, дефензины обладают хемотаксическими, иммунорегуляторными и цитотоксическими свойствами, принимая участие в воспалительных реакциях и защитных механизмах организма. Эти соединения широко встречаются в клетках системы иммунитета, в том числе в нейтрофилах, макрофагах, моноцитах, В- и Т-лимфоцитах, незрелых дендритных клетках, эпителиальных клетках. При этом на долю альфа-дефензинов в азурофильных гранулах нейтрофилов приходится до 30–50% среди всего содержимого. Существенную роль в кишечнике альфа-дефензины играют благодаря их продукции клетками Панета, что способствует поддержанию баланса и состава микробиоты [15, 16, 17].

В слизистой оболочке кишечника особое значение имеют а-дефензины HD5 и HD6, которые синтезируются клетками Панета тонкой кишки, а также Р- дефензины: конститутивный HBD1 и индуцируемые HBD2 и HBD3, преимущественно экспрессируемые в эпителии желудка и толстой кишки. Влияние дефензинов на процессы бактериальной транслокации, эндотоксинемии и гипераммониемии до недавнего времени оставалось практически неизученным. В проведённых нами

исследованиях было выявлено повышение уровней альфа-1 и бета-1 дефензинов в сыворотке крови у пациентов с циррозом печени по сравнению с контрольной группой [17, 18].

Альфа-1-дефензин (DEFA1), входящий в семейство высокогомологичных нейтрофильных пептидов человека (HNP), остается малоизученным врожденным фактором неспецифической резистентности организма в контексте заболеваний печени. Было показано, что активация звездчатых клеток и клеток Купфера при гиперэкспрессии генов альфа-1-дефензина в моделях неалкогольного стеатогепатита у мышей приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкинов-1, -6, -8 и TNF-α. При этом уровень дефензина-альфа коррелировал со степенью фиброза печени [16, 19].

Различные исследования показали повышение уровней альфа-дефензинов при HCV-инфекции. Так, установлено, что уровень DEFA1 при хроническом гепатите, вызванном вирусом гепатита С выше уровня дефензина при гепатите В. Кроме того, DEFA1 коррелировал со стадией фиброза печени, что позволяет его расценивать в качестве биомаркера этого процесса [20, 21].

Вероятным патофизиологическим механизмом изменения уровней дефензинов при хроническом гепатите С является персистирующая антигенная нагрузка. При этом моноциты, реагируя на антигенную стимуляцию, инициируют секрецию TNF-α, IL-lα, -1β, -6 и других. В свою очередь выброс провоспалительных цитокинов стимулирует продукцию белков острой фазы воспаления, в том числе системы комплемента, пентраксинов и дефензинов. Предполагается, что это способствует элиминации вирусных антигенов [16, 21, 23].

При алкогольном поражении печени одним из характерных патогенетических механизмов является массивная миграция нейтрофильных лейкоцитов в паренхиму печени. Дегрануляция нейтрофилов характеризуется выбросом протеолитических ферментов, таких как эластаза, трипсиноподобные протеазы, непосредственно приводящих к разрушению клеток печени. В качестве маркеров дегрануляции рассматриваются альфа-дефензины [24, 25, 26].

Важно отметить, что альфа-дефензины специфичны не только для нейтрофильных лейкоцитов, но и для клеток Панета тонкого кишечника. Синтез альфа-дефензина обеспечивает локальную неспецифическую резистентность организма в кишечнике. Установлена связь между концентрацией альфа-дефензинов и уровнем эндотоксинемии, рассматриваемой как показатель бактериальной транслокации. У больных циррозом печени отмечается снижение экспрессии генов HD5 и HD6, а также повышение эндотоксинемии, причём эти изменения коррелируют со стадией заболевания. Вероятно, дефицит альфа-дефензинов способствует развитию синдрома избыточного бактериального роста и усилению бактериальной транслокации. На ранних этапах этот процесс активирует защитные механизмы, усиливает продукцию цитокинов и поддерживает барьерную функцию кишечника. Однако, по мере прогрессирования и декомпенсации цирроза, защитный потенциал снижается, что усугубляет нарушения микробиоты и транслокацию бактерий [16, 17].

Таким образом, дефензины обладают двойственной ролью в патогенезе заболеваний печени. С одной стороны, они поддерживают хроническое воспаление в паренхиме печени путем активации провоспалительных цитокинов. С другой стороны, они являются важным звеном врожденной неспецифической резистентности организма, обеспечивая локальный антибактериальный и противовирусный барьер в кишечнике, что препятствует бактериальной транслокации. Определение их сывороточного уровня может использоваться для оценки выраженности воспаления, мониторинга бактериальной транслокации и прогнозирования декомпенсации заболеваний печени.

Роль интерлейкинов в развитии цирроза печени

Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов является одним из важных механизмов развития и прогрессирования цирроза печени. Установлена ведущая роль профиброзных интерлейкинов IL-6, IL-8, IL-13 и IL-17 в развитии фиброза и цирроза печени. Исследования показали, что у пациентов с циррозом печени наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунитета и чрезмерно высокая продукция TNF-α, IL-6 и IL-10, коррелирующие со степенью тяжести заболевания [27 - 29].

IL-13 и IL-17 рассматриваются как ключевые профиброзные факторы у пациентов с заболеваниями печени. IL-13 относится к эффекторным цитокинам второго типа, направленным на восстановление тканей. Макрофаги, активированные IL-13, участвуют в восстановлении поврежденных тканей и, в то же время, купировании

воспалительной реакции. Цитокин же выступает в роли стимулятора профиброгенных процессов, в том числе индуцирует экспрессию генов коллагена 1 типа, гладкомышечного актина-а (SMA), фактора роста соединительной ткани (CTGF) и других [30].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени отмечается повышенная экспрессия генов синтеза IL-13. При этом одновременно выявляется снижение экспрессии транскрипционного фактора ATF3, который в норме ограничивает активность IL-13, что дополнительно способствует повышению его биологического эффекта [30, 31].

Исследования показали значимую роль IL-13 в формировании фиброзных изменений при различных заболеваниях печени, включая шистосомоз, хронические гепатиты В и С, а также алкогольный и неалкогольный стеатогепатит. Биологическое действие IL-13 реализуется через два рецепторных варианта – IL-13Ra1 и IL-13Ra2. Путь рецептора IL-13Ral инициирует классический сигнальный каскад JAK/Stat6. Изоформа рецептора IL-13Ra2, избыточно экспрессируется в опухолевых и фиброзной тканях. Его активация повышает активность матриксной металлопротеиназы-9, а также вызывает гиперэкспрессию генов сигнального пути STAT6, ответственных за синтез TGF-β звездчатыми клетками печени. В свою очередь TGF-β способствует выработке CTGF и накоплению компонентов межклеточного вещества. CTGF способствует ремоделированию ткани печени [32-34]. Альтернативным механизмом развития фиброза в печени считается повышение экспрессии генов CTGF под влиянием интерлейкина-13 напрямую без участия TGF-β. Учитывая механизмы влияния IL-13 на фиброгенез, данный цитокин может стать потенциальной мишенью для таргетной терапии и профилактики фиброза и цирроза печени [34].

Характер клинических проявлений, индуцируемых IL-13, во многом определяется тем, какие именно клетки выступают в роли его мишеней. В зависимости от этого у пациентов могут развиваться гепатобилиарный фиброз, пролиферативные изменения, стеатоз и связанные с ними патологические процессы. Кроме того, исход ответа зависит от его интенсивности и продолжительности: при умеренной и кратковременной активации он может носить адаптивный характер, тогда как длительная и избыточная стимуляция приводит к повреждению тканей. Так, при шистосомозе начальная фиброзная реакция ограничивает распространение яиц паразита и защищает печёночную ткань, однако при хроническом течении заболевания чрезмерное отложение компонентов внеклеточного матрикса нарушает кровоток и усиливает повреждение печени [34, 35].

IL-10 рассматривается как противофиброзный фактор при заболеваниях печени. Он регулирует иммунный ответ, снижая выработку провоспалительных цитокинов и активность макрофагов, что предотвращает повреждение тканей. Уровни IL-10 могут быть повышены при гепатите, особенно вирусной этиологии, и его роль в патогенезе гепатита В парадоксальна: с одной стороны, он супрессирует иммунный ответ, снижая повреждение тканей, с другой стороны, подавляет продукцию IFN-у, что может способствовать репродукции вируса. При HCV инфекции, в том числе у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, также отмечено повышение уровня интерлейкина-10 [36-39].

IL-17 продуцируется Т-лимфоцитами и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF, вызывающих воспаление и повреждение тканей. Повышение уровня IL-17 при вирусных гепатитах В и С связано с активацией клеток иммунной системы и поддержанием воспаления. Рядом авторов показано, что при алкогольном циррозе печени наблюдается хроническое воспаление с повреждением паренхимы печени на фоне снижения уровня интерлейкина-10. Вместе с тем повышенный уровень интерлейкина-17 усугубляет процессы воспаления и вызывает прогрессирование и декомпенсацию заболевания печени [40-42].

В то же время нами было установлено, что как интерлейкин-10, так и интерлейкин-17 повышены у пациентов с алкогольным циррозом печени. Однако, изменение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов является одним из механизмов прогрессирования заболеваний печени. Оценка соотношения IL-17/IL-10 позволяет подтвердить цирроз печени с чувствительностью 66,67% и специфичностью 88,24%. Оценка баланса IL-10/IL- 17 является дополнительным диагностическим и прогностическим критерием цирроза печени и открывает возможности для дальнейших исследований [43].

Заключение

Система иммунитета играет ключевую роль в развитии цирроза печени и его осложнений.

Нарушения взаимодействия факторов неспецифической резистентности и микробиоты кишечника является важным звеном прогрессирования цирроза печени и его осложнений. Снижение эффективности барьерных механизмов приводит к неконтролируемой активации различных цитокинов, что приводит к поддержанию хронического воспаления и развитию фиброза и цирроза печени. Определение уровней дефензинов и баланса интерлейкинов в сыворотке крови может служить надежным биомаркером активности воспаления и декомпенсации заболевания.

Литература

1. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // The Lancet gastroenterology & hepatology. 2020 Mar. Vol. 5, № 3. P. 245–266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
2. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021. Т. 31, № 6. С. 56–102. DOI: 10.22416/1382- 4376-2021-31-6-56-102
3. Гришина, Д. А. Умеренные когнитивные расстройства: некоторые аспекты диагностики и терапии / Д. А. Гришина, А. Б. Локшина // Доктор.Ру. 2021. Т. 20, № 5. С. 21–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25
4. Общая выживаемость пациентов с циррозом печени / В. В. Петкау, Е. Н. Бессонова, В. В. Бредер, А. А. Каримова // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023. Т. 18, № 3. С. 257–259. DOI: 10.14300/mnnc.2023.18060
5. Пациент с циррозом печени: стратегия ведения в соответствии с национальными клиническими рекомендациями и реальная клиническая практика. Результаты ретроспективного когортного исследования / Н. В. Корочанская, В. М. Дурлештер, О. В. Ковалевская [и др.] // Фарматека. 2021. Т. 28, № 2. P. 78–83. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.2.78-83
6. Демидова, Т. Ю. Кишечная микробиота как эндокринный орган / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова, О. Ш. Ойноткинова // Ожирение и метаболизм. 2020. Т. 17, № 3. С. 299–306. DOI: 10.14341/omet12457
7. Seo, Y. S. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension / Y. S. Seo, V. H. Shah // Clinical and molecular hepatology. 2012 Dec. Vol. 18, № 4. P. 337–346. DOI: 10.3350/cmh.2012.18.4.337
8. Особенности состава микробиоты кишечника у пациентов с алкогольным циррозом печени / Н. В. Шаликиани, И. Г. Бакулин, В. Б. Дубинкина [и др.] // Терапевтический архив. 2015. Т. 87, № 12. С. 59-65. DOI: 10.17116/terarkh2015871259-65
9. Fukui, H. Role of Gut Dysbiosis in Liver Diseases: What Have We Learned So Far? / H. Fukui // Diseases. 2019 Nov. Vol. 7, № 4. P. 58. DOI: 10.3390/diseases7040058
10. Гавриленко, Д. И. Транслокация кишечной микрофлоры при циррозе печени: механизм, клиническое значение, маркеры / Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021. Т. 23, № 2. С. 147–160. DOI: 10.36488/cmac.2021.2.147-160
11. Usami, M. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis / M. Usami // World journal of gastroenterology. 2015 Nov. Vol. 21, № 41. P. 11597–11608. DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11597
12. Role of the normal gut microbiota / S. M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam [et al.] // World journal of gastroenterology. 2015 Aug. Vol. 21, № 29. P. 8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
13. Особенности микроорганизмов толстого кишечника у пациентов с циррозом печени / В. А. Прищепенко, Г. И. Юпатов, Д. А. Свирко [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 78-й науч. сес. ВГМУ, Витебск, 25-26 янв. 2023 г. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Витебский гос. мед. ун-т ; редкол.: Е. Г. Асирян [и др.]. Витебск : ВГМУ, 2023. С. 148–149. 1 CD-ROM. Загл. с титул. экрана.
14. Artis, D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut / D. Artis // Nature reviews. Immunology. 2008 Jun. Vol. 8, № 6. P. 411–420. DOI: 10.1038/nri2316
15. Paczek, L. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process / L. Paczek, W. Michalska, I. Bartlomiejczyk // Age and ageing. 2008 May. Vol. 37, № 3. P. 318–323. DOI: 10.1093/ageing/afn039
16. Rehaume, L. M. Neutrophil-Derived Defensins as Modulators of Innate Immune Function / L. M. Rehaume, R. E. Hancock // Critical reviews in immunology. 2008. Vol. 28, № 3. P. 185–200. DOI: 10.1615/CritRevImmunol.v28.i3.10
17. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology / N. H. Salzman, K. Hung, D. Haribhai [et al.] // Nature immunology. 2010 Jan. Vol. 11, № 1. P. 76–82. DOI: 10.1038/ni.1825
18. Reduced Paneth cell α-defensins in ileal Crohn's disease / J. Wehkamp, N. H. Salzman, E. Porter [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005 Dec. Vol. 102, № 50. P. 18129–18134. DOI: 10.1073/pnas.0505256102
19. Transgenic expression of human neutrophil peptide-1 enhances hepatic fibrosis in mice fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet / R. Ibusuki, H. Uto, S. Arima [et al.] // Liver international. 2013. Vol. 33, № 10. P. 1549–1556. DOI: 10.1111/liv.12203
20. α-Defensin increase in peripheral blood mononuclear cells from patients with hepatitis C virus chronic infection / A. Aceti, M. L. Mangoni, C. Pasquazzi [et al.] // Journal of viral hepatitis. 2006 Dec. Vol. 13, № 12. P. 821–827. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00762.x
21. Elevated Concentration of Defensins in Hepatitis C Virus-Infected Patients / E. H. Mattar, H. A. Almehdar, A. A. AlJaddawi [et al.] // Journal of immunology research. 2016. Vol. 2016. Art. 8373819. DOI: 10.1155/2016/8373819
22. Owusu, D. O. Human defensins and Th-1 cytokines in hepatitis C viral infection / D. O. Owusu, M. Owusu, B. A. Owusu // The Pan African medical journal. 2020 Sep. Vol. 37. C. 103. DOI: 10.11604/pamj.2020.37.103.25211
23. Эфендиев, А. М. Роль иммунного статуса и эндогенных антимикробных пептидов в патогенезе хронического гепатита С / А. М. Эфендиев, З. Г. Хидаятова // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 2. P. 186–191. DOI: 10.17750/KMJ2015-186
24. Poli, G. Oxidative damage and fibrogenesis / G. Poli, M. Parola // Free radical biology and medicine. 1997. Vol. 22, № 1/2. P. 287–305. DOI: 10.1016/S0891-5849(96)00327-9
25. Alcohol-associated liver disease / B. Mackowiak, Y. Fu, L. Maccioni, B. Gao // Journal of clinical Investigation. 2024 Feb. Vol. 134, № 3. Art. e176345. DOI: 10.1172/JCI176345
26. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease / A. K.

Singal, R. Bataller, J. Ahn [et al.] // American journal of gastroenterology. 2018 Feb. Vol. 113, № 2. P. 175–194. DOI: 10.1038/ajg.2017.469
27. Global burden of liver disease: 2023 update / H. Devarbhavi, S. K. Asrani, J. P. Arab [et al.] // Journal of hepatology. 2023 Aug. Vol. 79, № 2. P. 516–537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017
28. Szuster-Ciesielska, A. Serum levels of cytokines in alcoholic liver cirrhosis and pancreatitis / A. Szuster-Ciesielska, J. Daniluk, M. Kandefer-Zerszeń // Archivum immunologiae et therapiae experimentalis. 2000. Vol. 48, № 4. P. 301–307.
29. IL-6 and IL-10 gene polymorphisms and cirrhosis of liver risk from a comprehensive analysis / M. Zheng, W. Fang, M. Yu [et al.] // BMC endocrine disorders. 2021 Dec. Vol. 21, № 1. P. 242. DOI: 10.1186/s12902-021-00906-3
30. Interleukin (IL)-13, Prostaglandin E2 (PGE2), and Prostacyclin 2 (PGI2) Activate Hepatic Stellate Cells via Protein kinase C (PKC) Pathway in Hepatic Fibrosis / G. Sui, G. Cheng, J. Yuan [et al.] // Medical science monitor. 2018 Apr. Vol. 24. P. 2134–2141. DOI: 10.12659/MSM.906442
31. Chronic Liver Disease in Humans Causes Expansion and Differentiation of Liver Lymphatic Endothelial Cells / B. A. J. Tamburini, J. M. Finlon, A. E. Gillen [et al.] // Frontiers in immunology. 2019 May. Vol. 10. P. 1036. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01036
32. Human Pulmonary Fibroblasts Exhibit Altered Interleukin-4 and Interleukin-13 Receptor Subunit Expression in Idiopathic Interstitial Pneumonia / C. Jakubzick, E. S. Choi, K. J. Carpenter [et al.] // The American journal of pathology. 2004. Vol. 164, № 6. P. 1989–2001. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63759-5
33. IL-13 Signaling in Liver Fibrogenesis / Y. Liu, S. Munker, R. Müllenbach, H. L. Weng // Frontiers in immunology. 2012 May. Vol. 3. P. 116. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00116
34. Interleukin-13 Induces Tissue Fibrosis by Selectively Stimulating and Activating Transforming Growth Factor β1 / C. G. Lee, R. J. Homer, Z. Zhu [et al.] // The Journal of experimental medicine. 2001 Sep. Vol. 194, № 6. P. 809–821. DOI: 10.1084/jem.194.6.809
35. Gieseck, R. L. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis / R. L. Gieseck, M. S. Wilson, T. A. Wynn // Nature reviews. Immunology. 2018 Jan. Vol. 18, № 1. P. 62–76. DOI: 10.1038/nri.2017.90
36. Zhang, L.-J. Interleukin-10 and chronic liver disease / L.-J. Zhang, X. Z. Wang // World journal of gastroenterology. 2006 Mar. Vol. 12, № 11. P. 168–1685. DOI: 10.3748/wjg.v12.i11.1681
37. iCa2+ Flux, ROS and IL-10 Determines Cytotoxic, and Suppressor T Cell Functions in Chronic Human Viral Infections / S. Mohanty, P. Barik, N. Debata [et al.] // Frontiers in immunology. 2020 Mar. Vol. 11. P. 83. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00083
38. The role of IDO, IL-10, and TGF-β in the HCV-associated chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma / R. Yang, N. Gao, Q. Chang [et al.] // Journal of medical virology. 2019 Feb. Vol. 91, № 2. P. 265–271. DOI: 10.1002/jmv.25083
39. Expression of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor 1 receptor and its intervention by interleukin-10 in experimental hepatic fibrosis / X.-Z. Wang, Z. X. Chen, L. J. Zhang [et al.] // World journal of gastroenterology. 2003 Jun. Vol. 9, № 6. P. 1287–1291. DOI: 10.3748/wjg.v9.i6.1287
40. Interleukin-17 in Liver Disease Pathogenesis / N. Li, G. Yamamoto, H. Fuji, T. Kisseleva // Seminars in liver disease. 2021 Nov. Vol. 41, № 4. P. 507–515. DOI: 10.1055/s-0041-1730926
41. Serum cytokine levels in alcohol-related liver cirrhosis / J. Daniluk, A. Szuster-Ciesielska, J. Drabko, M. Kandefer-Szerszeń // Alcohol. 2001 Jan. Vol. 23, № 1. P. 29–34. DOI: 10.1016/s0741-8329(00)00134-8
42. Насонов, Е. Л. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases / Е. Л. Насонов , L. N. Denisov , M. L. Stanislav // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 5. С. 545–552. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1547
43. Юпатов, Г. И. Роль баланса интерлейкинов-10 и -17 в развитии цирроза печени / Г. И. Юпатов, В. А. Прищепенко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2025. Т. 24, № 5. С. 30–35. DOI: 10.22263/2312-4156.2025.5.30

Поступила 04.06.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet gastroenterology & hepatology. 2020 Mar;5(3):245-266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
2. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Zhigalova SB, Kitsenko EA, Manuk'yan GV, i dr. Clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastrointestinal Association for the diagnosis and treatment of fibrosis and cirrhosis of the liver and their complications. Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2021;31(6):56-102. (In Russ.). doi: 10.22416/1382- 4376-2021-31-6-56-102
3. Grishina DA, Lokshina AB. Moderate cognitive disorders: some aspects of diagnosis and therapy. Doktor.Ru. 2021;20(5):21-25. (In Russ.). doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25
4. Petkau VV, Bessonova EN, Breder VV, Karimova AA. Total survival of patients with cirrhosis. Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza. 2023;18(3):257-259. (In Russ.). doi: 10.14300/mnnc.2023.18060
5. Korochanskaya NV, Durleshter VM, Kovalevskaya OV, Basenko MA, Serikov SS. Liver cirrhosis patient: strategy of management according to national clinical recommendations and actual clinical practice. Results of retrospective cohort study. Rezul'taty retrospektivnogo kogortnogo issledovaniya. Farmateka. 2021;28(2):78-83. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.2.78-83
6. Demidova TYu, Lobanova KG, Oynotkinova OSh. The gut microbiota as an endocrine organ. Ozhirenie i Metabolizm. 2020;17(3):299-306. (In Russ.). doi: 10.14341/omet12457
7. Seo YS, Shah VH. The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension. Clinical and Molecular Hepatology. 2012 Dec;18(4):337-346. doi: 10.3350/cmh.2012.18.4.337
8. Shalikiani NV, Bakulin IG, Dubinkina VB Ishchenko DS, Alekseev DG, Tyakht AV, i dr. Features of the composition of intestinal microbiota in patients with alcoholic liver cirrhosis. Terapevticheskii Arkhiv. 2015;87(12):59-65. (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh2015871259-65
9. Fukui H. Role of Gut Dysbiosis in Liver Diseases: What Have We Learned So Far? Diseases. 2019 Nov;7(4):58. doi: 10.3390/diseases7040058
10. Gavrilenko DI, Silivonchik NN. Translocation of the intestinal microflora in liver cirrhosis: mechanism, clinical value, markers. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya

Khimioterapiya. 2021;23(2):147-160. (In Russ.). doi: 10.36488/cmac.2021.2.147-160
11. Usami M. Gut microbiota and host metabolism in liver cirrhosis. World Journal of Gastroenterology. 2015 Nov;21(41):11597-11608. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11597
12. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar RD. Role of the normal gut microbiota. World Journal of Gastroenterology. 2015 Aug;21(29):8787-8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
13. Prishchepenko VA, Yupatov GI, Svirko DA, Shuverova KV, Denisenko NV. Features of large intestine microorganisms in patients with cirrhosis of the liver. M-vo zdravookhraneniya Respubliki Belarus', Vitebskii gos med un-t; Asiryan EG, i dr, redkol. Dostizheniya fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 78-i nauch ses VGMU, Vitebsk, 25-26 yanv 2023 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2023. R. 148-149. 1 CD-ROM. Zagl s titul ekrana. (In Russ.)
14. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. Nature Reviews Immunology. 2008 Jun;8(6):411-420. doi: 10.1038/nri2316
15. Paczek L, Michalska W, Bartlomiejczyk I. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process. Age and Ageing. 2008 May;37(3):318-323. doi: 10.1093/ageing/afn039
16. Rehaume LM, Hancock RE. Neutrophil-Derived Defensins as Modulators of Innate Immune Function. Critical Reviews in Immunology. 2008;28(3):185-200. doi: 10.1615/critrevimmunol.v28.i3.10
17. Salzman NH, Hung K, Haribhai D, Chu H, Karlsson-Sjöberg J, Amir E, et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. Nature Immunology. 2010 Jan;11(1):76-83. doi: 10.1038/ni.1825
18. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, Nuding S, Weichenthal M, Petras RE, et al. Reduced Paneth cell α-defensins in ileal Crohn's disease. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005 Dec;102(50):18129-18134. doi: 10.1073/pnas.0505256102
19. Ibusuki R, Uto H, Arima S, Mawatari S, Setoguchi Y, Iwashita Y, et al. Transgenic expression of human neutrophil peptide-1 enhances hepatic fibrosis in mice fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. Liver International. 2013 Nov;33(10):1549-1556. doi: 10.1111/liv.12203
20. Aceti A, Mangoni ML, Pasquazzi C, Fiocco D, Marangi M, Miele R, et al. α-Defensin increase in peripheral blood mononuclear cells from patients with hepatitis C virus chronic infection. Journal of Viral Hepatitis. 2006 Dec;13(12):821-827. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00762.x
21. Mattar EH, Almehdar HA, AlJaddawi AA, Abu Zeid IE, Redwan EM. Elevated Concentration of Defensins in Hepatitis C Virus-Infected Patients. Journal of Immunology Research. 2016;2016:8373819. doi: 10.1155/2016/8373819
22. Owusu DO, Owusu M, Owusu BA. Human defensins and Th-1 cytokines in hepatitis C viral infection. The Pan African Medical Journal. 2020 Sep;37:103. doi: 10.11604/pamj.2020.37.103.25211
23. Efendiev AM, Khidayatova ZG. The role of immune status and endogenous antimicrobial peptides in the pathogenesis of chronic hepatitis C. Kazanskii Meditsinskii Zhurnal. 2015;96(2):186-191. (In Russ.). doi: 10.17750/KMJ2015-186
24. Poli G, Parola M. Oxidative damage and fibrogenesis. Free Radical Biology and Medicine. 1997;22(1-2):287-305. doi: 10.1016/s0891-5849(96)00327-9
25. Mackowiak B, Fu Y, Maccioni L, Gao B. Alcohol-associated liver disease. Journal of Clinical Investigation. 2024 Feb. Vol. 134, № 3. Art. e176345. doi: 10.1172/JCI176345
26. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. American Journal of Gastroenterology. 2018 Feb;113(2):175-194. doi: 10.1038/ajg.2017.469
27. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. Journal of Hepatology. 2023 Aug;79(2):516-537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017
28. Szuster-Ciesielska A, Daniluk J, Kandefer-Zerszeń M. Serum levels of cytokines in alcoholic liver cirrhosis and pancreatitis. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2000;48(4):301-307.
29. Zheng M, Fang W, Yu M, Ding R, Zeng H, Huang Y, et al. IL-6 and IL-10 gene polymorphisms and cirrhosis of liver risk from a comprehensive analysis. BMC Endocrine Disorders. 2021 Dec;21(1):242. doi: 10.1186/s12902-021-00906-3
30. Sui G, Cheng G, Yuan J, Hou X, Kong X, Niu H. Interleukin (IL)-13, Prostaglandin E2 (PGE2), and Prostacyclin 2 (PGI2) Activate Hepatic Stellate Cells via Protein kinase C (PKC) Pathway in Hepatic Fibrosis. Medical Science Monitor. 2018 Apr;24:2134-2141. doi: 10.12659/msm.906442
31. Tamburini BAJ, Finlon JM, Gillen AE, Kriss MS, Riemondy KA, Fu R, et al. Chronic Liver Disease in Humans Causes Expansion and Differentiation of Liver Lymphatic Endothelial Cells. Frontiers in Immunology. 2019 May;10:1036. doi: 10.3389/fimmu.2019.01036
32. Jakubzick C, Choi ES, Carpenter KJ, Kunkel SL, Evanoff H, Martinez FJ, et al. Human Pulmonary Fibroblasts Exhibit Altered Interleukin-4 and Interleukin-13 Receptor Subunit Expression in Idiopathic Interstitial Pneumonia. The American Journal of Pathology. 2004 Jun;164(6):1989-2001. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63759-5
33. Liu Y, Munker S, Müllenbach R, Weng HL. IL-13 Signaling in Liver Fibrogenesis. Frontiers in Immunology. 2012 May;3:116. doi: 10.3389/fimmu.2012.00116
34. Lee CG, Homer RJ, Zhu Z, Lanone S, Wang X, Koteliansky V, et al. Interleukin-13 Induces Tissue Fibrosis by Selectively Stimulating and Activating Transforming Growth Factor β1. The Journal of Experimental Medicine. 2001 Sep;194(6):809-821. doi: 10.1084/jem.194.6.809
35. Gieseck RL, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. Nature Reviews Immunology. 2018 Jan;18(1):62-76. doi: 10.1038/nri.2017.90
36. Zhang LJ, Wang XZ. Interleukin-10 and chronic liver disease. World Journal of Gastroenterology. 2006 Mar;12(11):1681-1685. doi: 10.3748/wjg.v12.i11.1681
37. Mohanty S, Barik P, Debata N, Nagarajan P, Devadas S. iCa2+ Flux, ROS and IL-10 Determines Cytotoxic, and Suppressor T Cell Functions in Chronic Human Viral Infections. Frontiers in Immunology. 2020 Mar;11:83. doi: 10.3389/fimmu.2020.00083
38. Yang R, Gao N, Chang Q, Meng X, Wang W. The role of IDO, IL-10, and TGF-β in the HCV-associated chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Journal of Medical Virology. 2019 Feb;91(2):265-271. doi: 10.1002/jmv.25083
39. Wang XZ, Chen ZX, Zhang LJ, Chen YX, Li D, Chen FL, et al. Expression of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor 1 receptor and its intervention by interleukin-10 in experimental hepatic fibrosis. World Journal of Gastroenterology. 2003 Jun;9(6):1287-91. doi: 10.3748/wjg.v9.i6.1287
40. Li N, Yamamoto G, Fuji H, Kisseleva T. Interleukin-17 in Liver Disease Pathogenesis. Seminars in Liver Disease. 2021 Nov;41(4):507-515. doi: 10.1055/s-0041-1730926
41. Daniluk J, Szuster-Ciesielska A, Drabko J, Kandefer-Szerszeń M. Serum cytokine levels in alcohol-related liver cirrhosis. Alcohol. 2001 Jan;23(1):29-34. doi: 10.1016/s0741-

8329(00)00134-8
42. Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interlekin 17 - a new target for the anticytokine therapy of immunoinflammatory rheumatic diseases. Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya. 2013;51(5):545–552. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
43. Yupatov GI, Prishchepenko VA. The role of interleukin-10 and -17 balance in developing liver cirrhosis. Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. 2025;24(5):30-35. (In Russ.). doi: 10.22263/2312-4156.2025.5.30

Submitted 04.06.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
Прищепенко Вячеслав Александрович – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», https://orcid.org/0000-0003-1097-918X, e-mail: prslava92@gmail.com.
Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, УО «Витебский государственный медицинский университет», https://orcid.org/0000-0001-5844-5369;
А.А. Антонышева – врач-интерн УЗ «Витебская областная клиническая больница»;
О.М. Азаренко – врач-интерн УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр».

Information about authors:
Viachaslau A. Pryshchepenka – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0000-0003-1097-918X, e-mail: prslava92@gmail.com;
H.I. Yupatau – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0000-0001-5844-5369;
A.A. Antonysheva – intern, Vitebsk Regional Clinical Hospital;
O.M. Azarenka – intern, Vitebsk Regional Clinical Hospital.

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.27

Структурно-функциональные особенности миокарда пренатально стрессированных крыс

А.Н. Павлюкевич, Л.Е. Беляева

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 27-35.

Structural and functional characteristic of myocardium of the prenatally stressed rats

A.N. Pauliukevich, L.Eu. Belyaeva

Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):27-35.

Резюме.
Цель исследования – изучить морфологические характеристики миокарда и его силовые и скоростные показатели у крыс, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности.
Материал и методы. Из беременных крыс (n=44) сформировали равночисленные группы «Контроль беременные» и «Стресс беременные» (последние подвергались суточному голоданию, 20-минутной иммобилизации в воде (t=23±2°C) и контакту с экскрементами кошек в течение суток в разные дни беременности). У 3-месячного наркотизированного потомства (группы «Стресс» и «Контроль») исследовали морфологические особенности миокарда, а на препарате изолированного по методу Лангендорфа сердца при объемной скорости коронарного потока (ОСКП) 6, 8, 10, 15 мл/мин. регистрировали развиваемое внутрижелудочковое давление (РВД), скорость сокращения и расслабления миокарда левого желудочка (dlVPdp max и dlVPdp min) при интактной NO-синтазе и при ее селективной и неселективной блокаде.
Результаты. У крыс группы «Стресс» отмечалось повреждение миокарда, что сопровождалось снижением РВД в среднем на 38,5% у самцов и на 26,5% – у самок, а также уменьшением dlVPdp max и dlVPdp min у самцов на 37,8% и 38,6% при ОСКП 8 мл/мин. Блокада NO-синтазы не приводила к восстановлению сниженной сократительной функции изолированных сердец крыс группы «Стресс».
Заключение. Воздействие стрессоров на организм беременных крыс способствует развитию у их 3-месячного потомства кардиомиопатии, которая характеризуется очаговыми повреждениями кардиомиоцитов и снижением сократительной функции сердца. Введение ингибиторов NO-синтазы в перфузионный раствор не устраняет нарушений сократительной функции миокарда крыс группы «Стресс».
Ключевые слова: пренатальный стресс, кардиомиоциты, развиваемое внутрижелудочковое давление, скорость сокращения и расслабления миокарда, оксид азота, NO-синтаза.

Abstract.
Objectives. To investigate the morphological characteristics of the myocardium and its force and velocity parameters in rats whose mothers were exposed to stressors during pregnancy.
Material and methods. Pregnant rats (n=44) were divided into two equal-sized groups: "Pregnant control" and "Pregnant stress" (the latter were subjected to 24-hour food deprivation, 20-minute immobilization in water (t=23±2°C) and contact with cat feces for 24 hours on different days of pregnancy). In 3-month-old anesthetized offspring ("Stress" and "Control" groups), the morphological features of the myocardium were examined, and in isolated hearts perfused according to the Langendorff method at coronary flow rates (CFR) of 6, 8, 10, and 15 mL/min, the developed intraventricular pressure (DVP), the maximum rates of contraction and relaxation of the left ventricular myocardium (dLVPdp max and dLVPdp min) were recorded under intact NO-synthase and under its selective and non-selective blockade.

Results. In rats subjected to prenatal stress myocardial damage was observed, accompanied by decrease in DVP by an average of 38.5% in males and 26.5% in females, as well as a reduction in dLVPdp max and dLVPdp min in males by 37.8% and 38.6%, respectively, at a CFR of 8 mL/min. NO-synthase blockade did not restore the reduced contractile function in isolated hearts from rats of «Stress» group.
Conclusions. Exposure to stressors during pregnancy promotes the development of cardiomyopathy in 3-month-old offspring, which is characterized by focal damage of cardiomyocytes and reduced of cardiac contractile function. Administration of NO-synthase inhibitors to the perfusion solution does not reverse the impairments of contractile function in isolated hearts from rats of «Stress» group.
Keywords: prenatal stress, cardiomyocytes, developed intraventricular pressure, myocardial contraction and relaxation velocity, nitric oxide, NO synthase.

Введение

Болезни сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее место в структуре заболеваемости населения, причем большинство из них характеризуется постепенным прогрессирующим течением, приводящим к ухудшению качества жизни индивидуума, инвалидности и преждевременной смерти. Важной причиной высокой уязвимости сердечно-сосудистой системы к экзогенным и эндогенным патогенам являются неблагоприятные условия пренатального развития (например, гипоксия, недостаток нутриентов, воздействие токсических веществ, инфекции, тяжелые стрессовые ситуации во время беременности, заболевания беременной и др.), что подтверждается результатами экспериментальных и клинических исследований [1-5]. Одним из универсальных механизмов болезней системы кровообращения считают дисфункцию эндотелия, своеобразного паракринного «органа» сердечно-сосудистой системы. Главным проявлением этой дисфункции является дефицит монооксида азота NO, играющего важную роль в механизмах регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, ремоделирования сосудистой стенки и механоэлектрической трансдукции в кардиомиоцитах [6]. В то время как влияние пренатального стресса на зависимые от монооксида азота механизмы регуляции сосудистого тонуса потомства относительно изучено, экспериментальных работ, характеризующих сократительную активность миокарда при действии на организм нескольких стрессоров в пренатальном периоде, крайне мало. Так, за 48-летний период по запросу “prenatal stress and cardiac contractility” в базе данных Национальной медицинской библиотеки США PubMed обнаружено всего 65 научных оригинальных статей.

Цель исследования – изучить морфологические характеристики миокарда и его силовые и скоростные показатели у крыс, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности.

Материал и методы

Экспериментальные исследования были выполнены на базе НИЛ учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (ВГМУ) в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 года «О защите животных, использующихся для научных целей», рекомендациями FELASA Working Group Report (1994-1996), ТКП 125-2008 (кодекс GLP), межгосударственным стандартом «Принципы надлежащей лабораторной практики» ГОСТ 33044-2014, СанПиН 2.1.2.12.-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев), законом РБ «Об ответственном обращении с животными» от 01.04.2024 № 361-З. Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными ВГМУ.

Для получения потомства самок и самцов беспородных крыс-производителей (по 44 грызуна) высаживали в клетки и, после обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке самки [7], самцов отсаживали, а из самок методом случайного выбора сформировали две группы: «Контроль беременные» и «Стресс беременные». Для моделирования хронического «непредсказуемого» стресса [8] в нашей модификации во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни воспроизводили иммобилизационный

стресс, фиксируя животных в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой (t=23±2°C), до уровня шеи, в течение 20 минут; в 6-й и 13-й дни имитировали присутствие хищника, обеспечивая контакт крыс с экскрементами Felis в течение одних суток.

У беременных крыс оценивали уровень кортикостерона в сыворотке крови на 20-й день гестации, массу надпочечников и селезенки, рассчитанной на 100 г массы тела, характер изменений слизистой оболочки желудка, а также выраженность инфантицидного поведения самок в течение 10 дней после рождения потомства путем ежедневного подсчета новорожденных крысят в каждой клетке. Протокол-дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В 3-месячном возрасте потомство крыс – группы «Контроль» и «Стресс» – наркотизировали нембуталом (60 мг/кг, внутрибрюшинно), у части крыс извлекали сердца для морфологического исследования (n=40), у оставшихся крыс – для изучения силовых и скоростных показателей функции миокарда (n=121). С помощью световой микроскопии при увеличении ×400 оценивали морфологическую структуру миокарда после фиксации образцов в 10% растворе нейтрального формалина, стандартной гистологической проводки серийных срезов, окрашивания гематоксилином и эозином, промывки и заключения срезов в среду «Biomount».

Сократительную функцию миокарда крыс исследовали с помощью системы для перфузии изолированного сердца мелких лабораторных животных IH-SR 844/1 (HSE-HA, ФРГ). Изолированное по методу Лангендорфа сердце, сокращающееся в изометрическом режиме при постоянной – 240 ударов в минуту – частоте сердечных сокращений, перфузировали раствором Кребса-Хензелайта при объемной скорости коронарного потока (ОСКП), составлявшей 6, 8, 10, 15 мл/мин., регистрируя силовые и скоростные показатели работы сердца: развиваемое внутрижелудочковое давление (РВД), скорость сокращения и расслабления миокарда левого желудочка (dLVPdp max и dLVPdp min соответственно). С целью выяснения роли оксида азота в механизмах регуляции сократительной активности миокарда в перфузионный раствор добавляли либо конкурентный неселективный ингибитор NO-синтазы (для блокады изоформ эндотелиальной, индуцибельной, нейрональной NO-синтазы – eNOS, iNOS, nNOS соответственно) – метиловый эфир N-ω-нитро-L-аргинина (L-NAME, «Sigma», США, Lot 98H1427), в концентрации

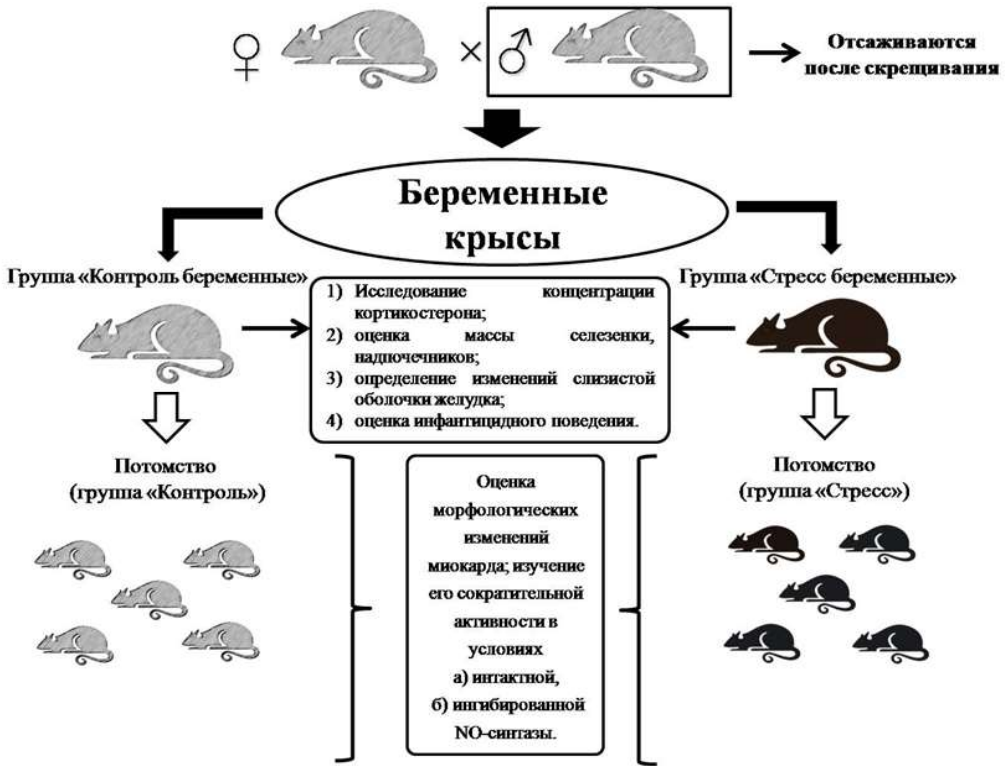


Рисунок 1 – Протокол-дизайн эксперимента

60 мкмоль/л, либо высокоселективный блокатор iNOS S-метилизотиомочевину (S-MT) в концентрации 10 мкмоль/л («Sigma», США).

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью программы «Statistica 10.0». Распределение полученных значений проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка, и, поскольку оно отличалось от нормального, проводили множественное межгрупповое сравнение с использованием критерия Краскела-Уоллиса для независимых переменных. При наличии статистически значимых различий по указанному выше критерию анализ межгрупповых различий изучаемых показателей проводили с применением непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Данные представляли в виде Me (15%; 85%). Различия цифровых показателей считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Содержание кортикостерона в сыворотке крови самок группы «Стресс беременные» на 20-й день беременности существенно снижалось, в то время как влажная масса надпочечников возрастала, а селезенки – снижалась (сравнение с показателями у крыс группы «Контроль беременные», рис. 2А, Б, В). В слизистой оболочке желудка крыс, подвергавшихся стрессу во время беременности, визуально были обнаружены эрозивные повреждения с отложением на дне солянокислого гематина. Процент каннибализма самками своего потомства в течение первых 10 суток после рождения у крыс группы «Стресс беременные» был в 6,7 раз выше, чем в группе «Контроль беременные». Выявленные изменения у крыс, подвергавшихся стрессу во время беременности, свидетельствуют о наличии у них общего адаптационного синдрома в стадии истощения [9].

Морфологические характеристики миокарда потомства отображены в таблице 1.

Морфологически картина этой кардиомиопатии была более выражена у самок группы «Стресс». Таким образом, воздействие стрессоров на организм беременных крыс приводит к выраженным структурным изменениям миокарда их половозрелого потомства в виде повреждения и воспаления.

При оценке силовых и скоростных показателей работы сердца крыс, перенесших стресс в

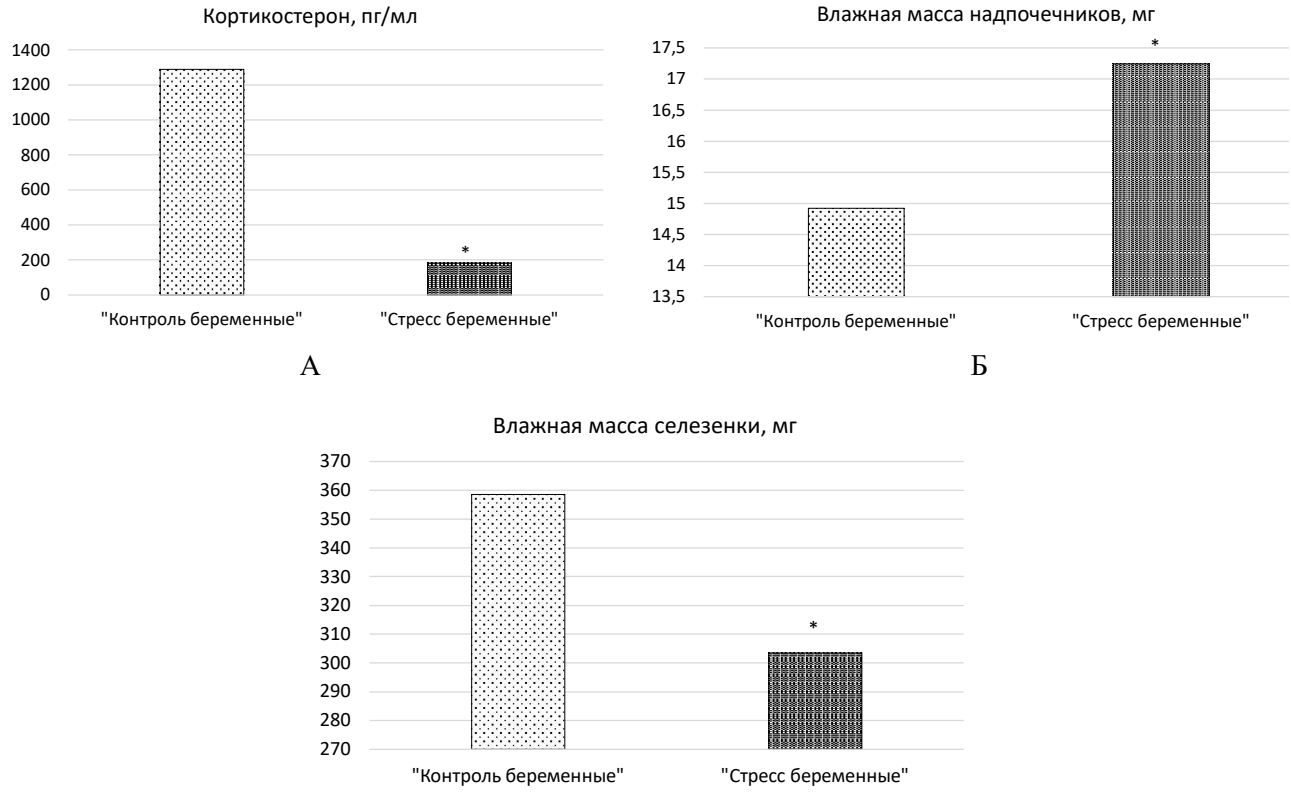


Рисунок 2 – Проявление стресс-реакции у беременных самок: * – $p<0,05$.

Таблица 1 – Морфологические проявления кардиомиопатии, индуцированные неблагоприятными условиями пренатального развития крыс

Показатели	Группы крыс	
	«Контроль»	«Стресс»
Форма кардиомиоцитов (КМЦ)	Не изменена	Внутриклеточный отек
Выраженность гиперемии миокарда	Мало выраженная	Значительная, с признаками стаза
Интерстициальный отек	Незначительный	Выраженный
Периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация	Незначительная	Выраженная
Исчерченность КМЦ	Четкая	Нечеткая
Миоцитолиз	Отсутствовал	Наличие
Ядра КМЦ	Крупные, овальные	Мелкие, с наличием кариопикноза, кариорексиса

пренатальном периоде, было выявлено их снижение. Так, в сердцах самцов группы «Стресс» обнаружено снижение РВД на 38,5% при всех уровнях ОСКП, а также dLVPdp max и dLVPdp min только при невысокой скорости объемной перфузии миокарда (8 мл/мин) в одинаковой степени – на 38% – по сравнению с таковыми у самцов группы «Контроль». В сердцах самок группы «Стресс» РВД также было снижено при ОСКП 8-15 мл/мин. в среднем на 26,5% при сохраненной скорости сокращения и расслабления миокарда. Таким образом, более выраженные нарушения сократительной функции изолированного сердца были выявлены у пренатально стрессированных 3-месячных самцов.

Ингибирование всех изоформ NO-синтазы с помощью L-NAME приводило к снижению РВД в сердцах самцов группы «Контроль» на 37,8% при всех уровнях ОСКП, а также dLVPdp max и dLVPdp min в среднем на 41,0% и 27,9% соответственно, при ОСКП 8-15 мл/мин (сравнение с соответствующими силовыми и скоростными показателями работы сердца самцов группы «Контроль» в условиях интактных eNOS, iNOS, nNOS). Ингибирование iNOS посредством введения в перфузионный раствор S-MT в сердцах этой группы не приводило к статистически значимым изменениям вышеуказанных показателей при всех уровнях ОСКП.

Как и у самцов, у самок под влиянием L-NAME снижалось только РВД в среднем на 27,9% при всех изучаемых уровнях ОСКП, в то время как dLVPdp max и dLVPdp существенно не изменялись (сравнение с показателями, полученными при перфузии сердец самок группы «Контроль» в условиях интактных NO-синтаз). Перфузия таких сердец с добавлением в перфузионный раствор S-MT не сопровождалось статистически значимыми изменениями РВД, dLVPdp max и dLVPdp min. Полученные результаты, во-первых, указывают на важную роль монооксида азота, образуемого в физиологических условиях, в механизмах регуляции сократительной функции миокарда; во-вторых, косвенно свидетельствуют об отсутствии образования NO индуцибельной NO-синтазой в миокарде 3-месячных самок и самцов, родившихся от контрольных крыс, что свидетельствует об отсутствии у них выраженного локального и системного воспаления.

Разовое как совместное ингибирование eNOS, iNOS, nNOS с помощью L-NAME, так и изолированная блокада iNOS посредством S-MT не приводили к восстановлению сниженных РВД, dlVPdp max и dlVPdp min при всех изучаемых уровнях ОСКП при перфузии изолированных сердец пренатально стрессированных самцов и самок, более того, у самок, перенесших пренатальный стресс, под действием L-NAME dlVPdp min снизилась на 15,3% при ОСКП 6 мл/мин. (сравнение с dLVPdp min в группе «Стресс» без использования этого ингибитора).

Таким образом, разовая блокада всех изоформ NO-синтазы в сердцах пренатально стрессированных крыс не улучшала силовые и скоростные показатели сократительной функции, и ингибирование лишь iNOS также не оказывало существенного влияния на сниженные РВД, dlVPdp min и dlVPdp max, вероятно, в миокарде пренатально стрессированных крыс к достижению ими 3-месячного возраста гиперпродукции NO индуцибельной NO-синтазой уже не было. Тем не менее, пренатальный стресс оставляет выраженные морфологические «следы» в миокарде, обнаруженные даже спустя 3 месяца после рож-

дения, которые, несмотря на воспаление в миокарде и возможную при этом гиперпродукцию NO, не устраняются кратковременной перфузией изолированного сердца с однократным добавлением ингибиторов NO-синтазы. Таким образом, механизмы кардиомиопатии, вызванной действием стрессоров в пренатальном периоде, требуют дальнейшего, более детального изучения.

Обсуждение

Комбинированное воздействие нескольких стрессоров на организм во время беременности вызывает изменения как у самих матерей, так и у их потомства. Наличие признаков стадии истощения общего адаптационного синдрома у крыс, чья беременность развивалась в неблагоприятных условиях, подтверждает факт стрессорного воздействия на них, причем достаточно интенсивного, приведшего к развитию пренатально-индуцированной кардиомиопатии у их потомства. Структурные изменения, выявленные в миокарде пренатально стрессированных крыс, могут лежать в основе нарушения сократительной активности левого желудочка изолированного сердца таких организмов. Полученные результаты также указывают на то, что избыточное образование NO iNOS, по всей видимости, не является причиной снижения силовых и скоростных показателей работы КМЦ у таких крыс. В ходе проведенных нами ранее экспериментов были получены данные о нарушениях в системе образования и действия NO в эндотелии коронарных сосудов [10], которое, в том числе, сопровождалось снижением базального тонуса коронарных сосудов крыс-самцов, но не самок, перенесших стресс в пренатальном периоде [11], как за счет избыточной продукции NO iNOS, так и из-за возможного дефицита и/или снижения биодоступности оксида азота, образуемого eNOS. Следовательно, сама по себе гиперперфузия миокарда способна привести к его отеку с развитием как систолической, так и диастолической дисфункции. Установлено, что монооксид азота NO регулирует экспрессию генов, контролирующих процессы гипертрофии, апоптоза кардиомиоцитов и ангиогенеза; синтез натрийуретических пептидов, сократительных белков β-миозина и актина, а также координирует кальций-зависимые механизмы возбуждения и сокращения миокарда [12]. Таким образом, NO активно участвует в морфогенезе сердца во внутриутробном периоде, а нарушения его образования и действия способны, в том числе благодаря эпигенетическим механизмам, привести к ремоделированию сердца при его повреждении и/или предъявлении к нему повышенных гемодинамических нагрузок [5, 13]. Последние нередко обусловлены артериальной гипертензией, которая также может быть вызвана неблагоприятными условиями пренатального развития. Формирование «порочного круга» в этих условиях ускорит развитие сердечной недостаточности.

Следует отметить, что признаки кардиомиопатии, индуцированной неблагоприятными условиями пренатального развития, описаны и другими исследователями. Воздействие гипоксии во время внутриутробного развития (как наиболее частого негативного фактора, осложняющего беременность) способствует повышению чувствительности к кальцию митохондриальных пор высокой проницаемости в КМЦ крыс с последующим усилением выброса митохондриями пероксида водорода и развитием окислительного стресса в миокарде [14]. Такого рода изменения могут приводить к повреждению кардиомиоцитов активными формами кислорода (АФК), энергетическому дисбалансу в этих клетках, и, следовательно, нарушению их функциональной активности. Снижение инотропного ответа на повышение концентрации кальция было зарегистрировано в сердцах крыс на 7-й и 22-й дни после рождения, матери которых во время беременности подвергались прерывистой гипоксии [15, 16]. Под влиянием никотина, попадающего в организм беременных крыс, выявлено нарушение работы протеин-дисульфид-изомеразы, уменьшение экспрессии супероксиддисмутазы-2 и белков митохондриального комплекса (I, II, IV и V) у их 3-месячного потомства при снижении уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-4 [17, 18]. Такие изменения могут приводить к повреждению митохондрий миокарда, дефициту энергии в его клетках, усилению апоптоза кардиомиоцитов, развитию фиброза миокарда и нарушению сократительной активности сердца в целом. Воздействие на крыс наноаэрозолей диоксида титана (~10 мг/м^3, d=130-150 нм) во время беременности сопровождалось снижением сократительной способности КМЦ у потомства преимущественно за счет митохондриальной дисфункции их кардиомиоцитов [19]. Расстройства метаболизма у беременных также могут способствовать нарушению сократительной способности миокарда их потом-

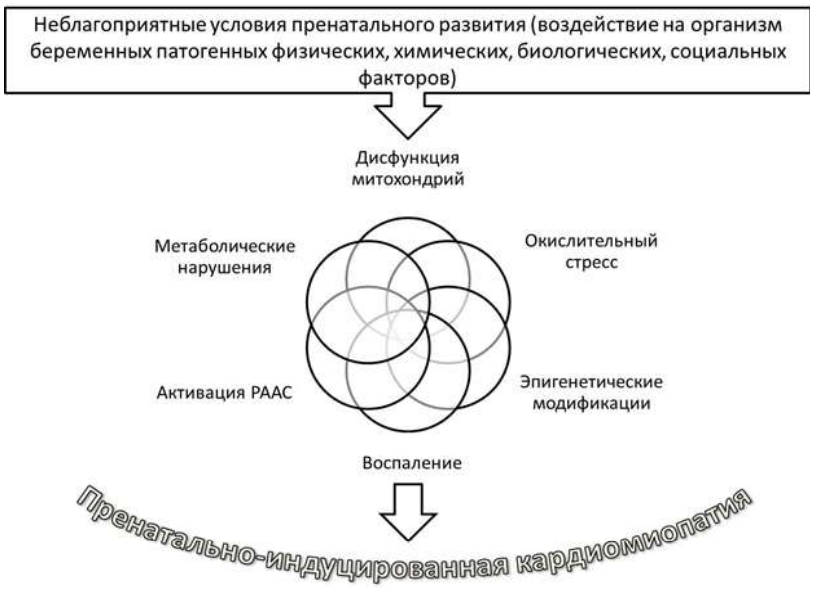


Рисунок 3 – Гипотетические механизмы развития кардиомиопатии, индуцированной пренатальным стрессом

ства. В то время как экспериментальных работ, изучающих влияние голодания в пренатальном периоде на сократительную активность сердца в постнатальном периоде, не обнаружено, имеются данные о негативном влиянии ожирения у беременных на работу сердца у их потомства. У половозрелых мышей, матери которых страдали от ожирения во время беременности, наблюдались выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, повышенное содержание коллагена и трансформирующего фактора роста-β в миокарде, а также дисфункция миокарда левого желудочка, преимущественно за счет нарушения обмена кальция в КМЦ, нарушения функций митохондрий в этих клетках и гиперпродукции АФК [20-23]. Упрощенные механизмы развития кардиомиопатии, индуцированной неблагоприятными условиями пренатального развития, схематически представлены на рисунке 3.

Заключение

Результаты выполненного нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Воздействие стрессоров на организм беременных крыс способствует развитию у 3-месячного потомства кардиомиопатии, индуцированной неблагоприятными условиями пренатального развития, которая характеризуется очаговыми повреждениями кардиомиоцитов, воспалением в миокарде и снижением силовых и скоростных показателей сократительной функции сердца.

2. Введение ингибиторов NO-синтазы в перфузионный раствор не устраняет нарушений сократительной функции изолированных сердец крыс, перенесших пренатальный стресс.

Источники финансирования. *редства, выделенные по ГПНИ Республики Беларусь «Оценить отдаленные последствия пренатального стресса на тонус коронарных сосудов и обоснование способов предупреждения выявленных нарушений»; бюджетные средства ВГМУ.*

Funding. *Funds were allocated under the State Program of Scientific Research of the Republic of Belarus "To assess the long-term consequences of prenatal stress on the tone of coronary vessels and to substantiate methods for preventing the identified disorders"; budgetary funds of the VSMU.*

Литература

1. Prenatal lipopolysaccharides exposure induces transgenerational inheritance of hypertension / N. Cao, C. Lan, C. Chen [et al.] // Circulation. 2022 Oct. Vol. 146, № 14. P. 1082–1095.
2. Prenatal hypoxia impairs cardiac mitochondrial and ventricular function in guinea pig offspring in a sex-related manner / L. P. Thompson, L. Chen, B. M. Polster [et al.] // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. 2018 Dec. Vol. 315, № 6. P. R1232–R1241. DOI: 10.1152/ajpregu.00224.2018
3. Prenatal cold-induced sympathetic stress programs long-term cardiac β-adrenergic dysregulation and metabolic impairment in female rat offspring / B. Piquer, A. H. Paredes, G. Cruz, H. E. Lara // Journal of neuroendocrinology. 2026

Jun. Vol. 38, № 6. P. e70204. DOI: 10.1111/jne.70204
4. Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: a systematic scoping review / C. Eberle, T. Fasig, F. Brüseke, S. Stichling // PLoS One. 2021 Jan. Vol. 16, № 1. P. e0245386. DOI: 10.1371/journal.pone.0245386
5. Impact of early-life environmental exposures and potential transgenerational influence on the risk of coronary artery disease and heart failure / P. Obrycka, J. Soczyńska, K. Butyńska [et al.] // Cells. 2026 Jan. Vol. 15, № 3. P. 222. DOI: 10.3390/cells15030222
6. Modulating nitric oxide: implications for cytotoxicity and cytoprotection / I. Belenichev, O. Popazova, N. Bukhtiyarova [et al.] // Antioxidants (Basel.). 2024 Apr. Vol. 13, № 5. P. 504. DOI: 10.3390/antiox13050504
7. Бакулина, Э. Д. Объекты биологии развития / Э. Д. Бакулина, В. С. Баранов. М. : Наука, 1975. 579 с.
8. Weinstock, M. Prenatal stressors in rodents: effects on behavior / M. Weinstock // Neurobiology of stress. 2016 Aug. Vol. 6. P. 3–13. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.08.004
9. Selye, H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation / H. Selye // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1946 Feb. Vol. 6. P. 117–230. DOI: 10.1210/jcem-6-2-117
10. Павлюкевич, А. Н. Система образования оксида азота у крыс, перенесших пренатальный стресс / А. Н. Павлюкевич, Л. Е. Беляева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2020. Т. 19, № 2. С. 35–43.
11. Влияние пренатального стресса на активность индуцибельной NO-синтазы в сердцах крыс-самцов / Л. Е. Беляева, А. Н. Федченко, С. С. Лазуко, И. В. Лигецкая // Новости медико-биологических наук. 2017. Т. 16, № 1. С. 126–130.
12. The molecular mechanisms of cardiac development and related diseases / Y. Li, J. Du, S. Deng [et al.] // Signal transduction and targeted therapy. 2024 Dec. Vol. 9, № 1. P. 368. DOI: 10.1038/s41392-024-02069-8
13. Molecular and biochemical mechanisms of cardiomyopathy development following prenatal hypoxia – focus on the NO system / O. Popazova, I. Belenichev, N. Bukhtiyarova [et al.] // Antioxidants. 2025. Vol. 14, № 6. P. 743. DOI: 10.3390/antiox14060743
14. Fetal programming of the cardiac mitochondrial permeability transition pore in male offspring from hypoxic pregnancies / L. M. K. Smith, P. Pasdois, M. Pires [et al.] // Redox biology. 2026. Vol. 89. Art. 103975. DOI: 10.1016/j.redox.2025.103975
15. Ostádalová, I. Effect of prenatal hypoxia on contractile performance and responsiveness to Ca2+ in the isolated perinatal rat heart / I. Ostádalová, B. Ostádal, F. Kolár // Physiological research. 1995. Vol. 44, № 2. P. 135–137.
16. Intermittent hypoxia in utero damages postnatal growth and cardiovascular function in rats / L. Chen, Z. H. Zadi, J. Zhang [et al.] // Journal of applied physiology. (1985). 2018 Apr. Vol.124, № 4. P. 821–830. DOI: 10.1152/japplphysiol.01066.2016
17. Maternal nicotine exposure leads to decreased cardiac protein disulfide isomerase and impaired mitochondrial function in male rat offspring / N. G. Barra, M. Lisyansky, T. A. Vanduzer [et al.] // Journal of applied toxicology. 2017 Dec. Vol. 37, № 12. P. 1517–1526. DOI: 10.1002/jat.3503
18. Developmental nicotine exposure alters cardiovascular structure and function in neonatal and juvenile rats / E. G. Flanigan, G. P. Farman, M. R. Dennis [et al.] // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 2024 Dec. Vol. 327, № 6. P. H1442–H1454. DOI: 10.1152/ajpheart.00558.2024
19. Maternal-engineered nanomaterial exposure disrupts progeny cardiac function and bioenergetics / Q. A. Hathaway, C. E. Nichols, D. L. Shepherd [et al.] // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 2017 Mar. Vol. 312, № 3. P. H446–H458. DOI: 10.1152/ajpheart.00634.2016
20. Protective effect of antioxidants on cardiac function in adult offspring exposed to prenatal overnutrition / J. Zhang, L. Cao, W. Wang [et al.] // Journal of developmental origins of health and disease. 2022. Vol. 13, № 6. P. 741–749. DOI: 10.1017/S2040174422000095
21. Maternal diet-induced obesity programs cardiovascular dysfunction in adult male mouse offspring independent of current body weight / H. L. Blackmore, Y. Niu, D. S. Fernandez-Twinn [et al.] // Endocrinology. 2014 Oct. Vol. 155, № 10. P. 3970–3980. DOI: 10.1210/en.2014-1383
22. A maternal high fat, high-sucrose diet induces transgenerational cardiac mitochondrial dysfunction independently of maternal mitochondrial inheritance / J. L. A. Ferey, A. L. Boudoures, M. Reid [et al.] // American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 2019 May. Vol. 316, № 5. P. H1202–H1210. DOI: 10.1152/ajpheart.00013.2019
23. Maternal obesity increases the risk of fetal cardiac dysfunction via visceral adipose tissue derived exosomes / Y. Liu, Y. Wang, C. Wang [et al.] // Placenta. 2021 Feb. Vol. 105. P. 85–93. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.01.020

Поступила 13.07.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Cao N, Lan C, Chen C, Xu Z, Luo H, Zheng S, et al. Prenatal lipopolysaccharides exposure induces transgenerational inheritance of hypertension. Circulation. 2022 Oct;146(14):1082-1095. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059891
2. Thompson LP, Chen L, Polster BM, Pinkas G, Song H. Prenatal hypoxia impairs cardiac mitochondrial and ventricular function in guinea pig offspring in a sex-related manner. American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2018 Dec;315(6):R1232-R1241. doi: 10.1152/ajpregu.00224.2018
3. Piquer B, Paredes AH, Cruz G, Lara HE. Prenatal cold-induced sympathetic stress programs long-term cardiac β-adrenergic dysregulation and metabolic impairment in female rat offspring. Journal of Neuroendocrinology. 2026 Jun;38(6):e70204. doi: 10.1111/jne.70204
4. Eberle C, Fasig T, Brüseke F, Stichling S. Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: a systematic scoping review. PLoS One. 2021 Jan;16(1):e0245386. doi: 10.1371/journal.pone.0245386
5. Obrycka P, Soczyńska J, Butyńska K, Frątczak A, Hałaburdo J, Gawełczyk W, et al. Impact of early-life environmental exposures and potential transgenerational influence on the risk of coronary artery disease and heart failure. Cells. 2026 Jan;15(3):222. doi: 10.3390/cells15030222
6. Belenichev I, Popazova O, Bukhtiyarova N, Savchenko D, Oksenych V, Kamyshnyi O. Modulating nitric oxide: implications for cytotoxicity and cytoprotection. Antioxidants (Basel.). 2024 Apr;13(5):504. doi: 10.3390/antiox13050504

7. Bakulina ED, Baranov VS. Objects of developmental biology. Moscow, RF: Nauka; 1975. 579 p. (In Russ.).
8. Weinstock M. Prenatal stressors in rodents: effects on behavior. Neurobiology of Stress. 2016 Aug;6:3-13. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.08.004
9. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1946 Feb;6:117-230. doi: 10.1210/jcem-6-2-117
10. Pavlyukevich AN, Belyaeva LE. Nitrogen oxide production system in rats undergoing prenatal stress. Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. 2020;19(2):35-43. (In Russ.).
11. Belyaeva LE, Fedchenko AN, Lazuko SS, Ligetskaya IV. The effect of prenatal stress on the activity of induced NO-synthase in the hearts of male rats. Novosti Mediko-biologicheskikh Nauk. 2017;16(1):126-130. (In Russ.).
12. Li Y, Du J, Deng S, Liu B, Jing X, Yan Y, et al. The molecular mechanisms of cardiac development and related diseases. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024 Dec;9(1):368. doi: 10.1038/s41392-024-02069-8
13. Popazova O, Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Popazova O, Belenichev I, et al. Molecular and biochemical mechanisms of cardiomyopathy development following prenatal hypoxia – focus on the NO system. Antioxidants. 2025;14(6):743. DOI: 10.3390/antiox14060743
14. Smith LMK, Pasdois P, Pires M, Lock MC, Galli GLJ. Fetal programming of the cardiac mitochondrial permeability transition pore in male offspring from hypoxic pregnancies. Redox Biology. 2026;8:103975. doi: 10.1016/j.redox.2025.103975
15. Ostádalová I, Ostádal B, Kolár F. Effect of prenatal hypoxia on contractile performance and responsiveness to Ca2+ in the isolated perinatal rat heart. Physiological Research. 1995;44(2):135-137.
16. Chen L, Zadi ZH, Zhang J, Scharf SM, Pae EK. Intermittent hypoxia in utero damages postnatal growth and cardiovascular function in ratsю Journal of Applied Physiology. (1985). 2018 Apr;124(4):821-830. doi: 10.1152/japplphysiol.01066.2016
17. Barra NG, Lisyansky M, Vanduzer TA, Raha S, Holloway AC, Hardy DB. Maternal nicotine exposure leads to decreased cardiac protein disulfide isomerase and impaired mitochondrial function in male rat offspring. Journal of Applied Toxicology. 2017 Dec;37(12):1517-1526. doi: 10.1002/jat.3503
18. Flanigan EG, Farman GP, Dennis MR, Wollman L, Van Den Berg M, Granzier H, et al. Developmental nicotine exposure alters cardiovascular structure and function in neonatal and juvenile rats. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2024 Dec;327(6):H1442-H1454. doi: 10.1152/ajpheart.00558.2024
19. Hathaway QA, Nichols CE, Shepherd DL, Stapleton PA, McLaughlin SL, Stricker JC, et al. Maternal-engineered nanomaterial exposure disrupts progeny cardiac function and bioenergetics. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2017 Mar;312(3):H446-H458. doi: 10.1152/ajpheart.00634.2016
20. Zhang J, Cao L, Wang W, Huo Y, Zheng Y, Wu F, Gui Y. Protective effect of antioxidants on cardiac function in adult offspring exposed to prenatal overnutrition. Journal of Developmental Origins of Health and Disease. 2022;13(6):741-749. doi: 10.1017/S2040174422000095
21. Blackmore HL, Niu Y, Fernandez-Twinn DS, Tarry-Adkins JL, Giussani DA, Ozanne SE. Maternal diet-induced obesity programs cardiovascular dysfunction in adult male mouse offspring independent of current body weight. Endocrinology. 2014 Oct;155(10):3970-3980. doi: 10.1210/en.2014-1383
22. Ferey JLA, Boudoures AL, Reid M, Drury A, Scheaffer S, Modi Z, et al. A maternal high fat, high-sucrose diet induces transgenerational cardiac mitochondrial dysfunction independently of maternal mitochondrial inheritance. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2019 May;316(5):H1202-H1210. doi: 10.1152/ajpheart.00013.2019
23. Liu Y, Wang Y, Wang C, Shi R, Zhou X, Li Z, et al. Maternal obesity increases the risk of fetal cardiac dysfunction via visceral adipose tissue derived exosomes. Placenta. 2021 Feb;105:85-93. doi: 10.1016/j.placenta.2021.01.020

Submitted 13.07.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
А.Н. Павлюкевич – магистр медицинских наук, старший преподаватель кафедры патологической физиологии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Беляева Людмила Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, декан стоматологического факультета, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», e-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by.

Information about authors:
A.N. Pauliukevich – Master of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Lyudmila Eu. Belyaeva – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathologic Physiology, Dean of the dental faculty, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by.

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.36

Антимикробная активность эфирных масел растений семейства *Lamiaceae*

М.Г. Романова

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 36-44.

Antimicrobial activity of essential oils from plants of the *Lamiaceae* family

M.G. Romanova

Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):36-44.

Резюме.

Цель исследования – оценка антибактериального действия образцов эфирных масел растений семейства Lamiaceae по отношению к штаммам бактерий *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus.*

Материал и методы. Методом гидродистилляции (Гинзбурга) выделены эфирные масла растений семейства Lamiaceae: змееголовник молдавский (*Dracocephalum moldavika L.*), многоколосник морщинистый (*Agastache rugosa L.*), многоколосник морщинистый (*Agastache rugosa L.*), сорт «Коралл», многоколосник фенхельный (*Agastache foeniculum L.*), сорт многоколосник гибридный (*Agastache × hybrida*), «Академик Решетников». Антимикробную активность эфирных масел изучали диско-диффузионным методом в отношении стандартных штаммов грамположительных бактерий Staphylococcus aureus ATCC 25923, грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883).

Результаты и обсуждение. Антимикробная активность образцов оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов в миллиметрах. Установлено, что эфирные масла изученных образцов наиболее активны по отношению к грамположительным бактериям рода *Staphylococcus aureus,* причем выраженную активность проявили эфирные масла змееголовника молдавского (зона задержки роста составила – 26±2,3 мм) и многоколосника морщинистого, сорт «Коралл» – (20,33±2,89 мм). В отношении *Escherichia coli* умеренно выраженную антимикробную активность показали эфирные масла многоколосника морщинистого – (16,67±3,51 мм), многоколосника морщинистого, сорт «Коралл» – (18±3,61 мм), многоколосника фенхельного – (17,33±3,06 мм). В отношении *Pseudomonas aeruginosa* эффект отсутствовал у большинства испытуемых образцов. В отношении *Klebsiella pneumoniae* умеренно выраженную антимикробную активность проявило эфирное масло многоколосника фенхельного – (16±1 мм).

Заключение. Таким образом, результаты проведенного нами исследования показали, что эфирные масла изученных образцов растений обладают антимикробным эффектом разной степени выраженности и свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения антимикробной активности эфирных масел лекарственных растений семейства *Lamiaceae.*

Ключевые слова: эфирные масла, семейство Lamiaceae, метод гидродистилляции (Гинзбурга), антимикробная активность, грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии, диско-дифузионный метод.

Abstract.

Objectives. To assess the antibacterial activity of the essential oils samples of the Lamiaceae family plants against bacterial strains of *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*.

Material and methods. The method of hydrodistillation (Ginzburg) was used to isolate essential oils of the Lamiaceae family plants: *Dracocephalum moldavika L., Agastache rugosa L., Agastache rugosa L.*, variety "Coral", *Agastache foeniculum L.*, variety *Agastache × hybrida*, "Akademik Reshetnikov". The antimicrobial activity of essential oils was studied using the disk diffusion method against standard strains of gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, gram-negative bacteria *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883.

Results. The antimicrobial activity of the samples was assessed based on the diameter of the inhibition zones of the test strains

in millimeters. The essential oils of the studied samples were established to be most active against gram-positive bacteria of the genus *Staphylococcus aureus*, with pronounced activity demonstrated by the essential oils of *Dracocephalum moldavika L.* (growth inhibition zone – 26±2,3 mm) and *Agastache rugosa L.*, variety "Coral" – (20,33±2,89 mm), while moderate activity was demonstrated by the essential oil of Agastache foeniculum L. – (18,33±2,31 mm). With respect to Escherichia coli, moderate antimicrobial activity was demonstrated by the essential oils of Agastache rugosa L. – (16,67±3,51 mm), A*gastache rugosa L.*, variety "Coral" – (18±3,61 mm), *Agastache foeniculum L.* – (17,33±3,06 mm), while weak activity was demonstrated by the essential oil of Dracocephalum moldavika L. – (12±1,73 mm). With respect to *Pseudomonas aeruginosa*, no effect was observed in most of the tested samples, except for *Agastache rugosa L.*, variety "Coral" – (11,33±0,58 mm) and Agastache foeniculum L. – (10±2,65 mm), which demonstrated weak antibacterial activity. With respect to Klebsiella pneumoniae, the essential oil of Agastache foeniculum L. showed moderate antimicrobial activity – (16±1 mm), weak activity was demonstrated by the essential oils of *Dracocephalum moldavika L.* – (12±3,46 mm), Agastache rugosa L., variety "Coral" – (14±3,61 mm) and *Agastache × hybrida*, "Akademik Reshetnikov" – (10±3,61 mm). Thus, the results of our study showed that the essential oils of the studied plant samples possess antimicrobial effects of varying degrees of severity and indicate the need for further antimicrobial activity study of essential oils of the *Lamiaceae* family medicinal plants.
Keywords: essential oils, Lamiaceae family, hydrodistillation method (Ginzburg method), antimicrobial activity, gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, disk diffusion method.

Введение

Эфирные масла (ЭМ) растений семейства *Lamiaceae* широко используются в медицинской практике для лечения заболеваний, вызванных окислительным стрессом и бактериальными инфекциями. Эфирные масла представляют собой летучие соединения с малой молекулярной массой и высокой биологической активностью, синтезируемые в различных органах растений: стебли, листья, цветы, почки, плоды, семена, корни. ЭМ и их экстракты содержат большое количество летучих, ароматических и биоактивных соединений (БАВ), которые обладают антиоксидантными и противомикробными свойствами [1, 2, 3].

Традиционными и популярными методами извлечения ЭМ являются методы извлечения на водной основе – паровая дистилляция и гидродистилляция [1, 2, 4, 5].

ЭМ являются летучими веществами и растворяются в спирте и некоторых органических растворителях. Летучие молекулы ЭМ перемещаются через липиды мембраны бактериальной клетки благодаря своей гидрофобной природе. Они способны нарушать структуру клеточной стенки, делать ее более проницаемой. Изменение проницаемости оболочки бактерий приводит к утечке ионов и других клеточных молекул и, соответственно, к гибели клеток [1, 3, 6, 7, 8, 11].

Антибактериальная активность ЭМ тесно связана с химическим составом. Исследования показывают, что фенольные соединения – цитраль, коричный альдегид, эвгенол, карвакрол и тимол обладают выраженной антибактериальной активностью, кетоны – α-туйон, β-мирцен, геранилацетат обладают более слабой активностью [1,3, 8, 9, 10, 12, 13].

Виды многоколосников (*Agastache*) представляют интерес в качестве источников веществ, обладающих антимикробными и антиоксидантными действиями. Исследования показали, что многоколосник морщинистый (*A. rugosa L.*) обладает различными фармакологическими и физиологическими свойствами – антибактериальным, противогрибковым, противовирусным, противораковым и т.д. [11, 14, 15, 16]. Многоколосник морщинистый (*A. rugosa L.*) содержит много вторичных метаболитов: фенилпропаноиды, терпеноиды, каротиноиды. Chang Ha Park и др. установили, что метанольный экстракт из цветов многоколосника морщинистого (*A. rugosa L.*) обладал антибактериальной активностью в отношении *Escherichia coli, Staphylococcus hemolyticus, Aeromonas hydrophila, Escherichia coli* (ATCC 35150), *Cronobacter sakazakii, Aeromonas salmonicida* [14].

Установлена противогрибковая активность эстрагола – компонента эфирного масла многоколосника морщинистого (*A. rugosa L.*) в отношении *Aspergillus niger, Aspergillus flavus, Trichoderma viride, Candida albicans, Candida tropicalis, Cryptococcus neoformans, Trichophyton mucoides, Trichophyton tonsurans, Blastoschizomyces capitatus* [15]. H. Gong с соавторами [16] выявили сильное ингибирующее действие ЭМ многоколосника морщинистого (*A. rugosa L.*) в отношении *Staphylococus aureus, Escherichia coli* и низкую активность против *Candida albicans*. Эфирное масло многоколосника фенхельного (*A. foeniculum L.*) проявляет активность в отношении *Aspergillus sp.* и *Fusarium solani* [15]. Многочисленные исследо-

вания показывают, что эфирное масло из *Agastache* проявляет противогрибковую активность только в высокой концентрации – 1 и 2 мг/мл, что указывает на умеренно выраженную антибактериальную активность [11, 14, 15, 16].

Установлена достаточно высокая активность ЭМ лофанта анисового (*Lophantus anisatus Benth.*) в отношении грибов *Microsporum canis, Trichophyton rubrum, Candida albicans* [6, 11].

Антимикробные свойства травы змееголовника молдавского (*Dracocephalum moldavika L.*) позволяют использовать его в традиционной медицине для лечения различных заболеваний. Диско-диффузионным методом обнаружен значительный антимикробный эффект ЭМ змееголовника молдавского в отношении *Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Staphylococus aures, Listeria monocytogenes* [11, 12, 13, 17, 18, 19]. Активными компонентами ЭМ змееголовника молдавского, подавляющими рост бактерий, являются гераниол, нерол, геранил-ацетат, гераниаль, нерилацетат, нераль, нерилацетат [17, 18, 19].

Цель исследования – оценка антибактериального действия образцов эфирных масел растений семейства *Lamiaceae* по отношению к штаммам бактерий *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus.*

Материал и методы

Методом гидродистилляции на лабораторной установке Гинзбурга [5] (рис. 1) нами были выделены эфирные масла эфиромасленичных растений, таких как змееголовник молдавский (*Dracocephalum moldavika L.*), многоколосник морщинистый (*Agastache rugosa L.*), многоколосник морщинистый, сорт «Коралл», многоколосник фенхельный (*Agastache foeniculum L.*), сорт многоколосник гибридный (*Agastache × hybrida*), «Академик Решетников». Навеску измельченного сырья помещали в широкогорлую круглодонную или плоскодонную колбу, наливали 300 см воды и закрывали резиновой пробкой с обратным шариковым холодильником. В пробке снизу укрепляли металлические крючки, на которые при помощи тонкой проволоки подвешивали градуированный приемник так, чтобы конец холодильника находился точно под воронкообразным расширением приемника на расстоянии около 1 мм, не касаясь его. Приемник должен свободно помещаться в горле колбы, не прикасаясь к стенкам горла, и отстоять от уровня воды не менее чем на 50 мм.

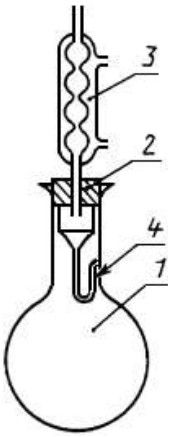


Рисунок 1 – Прибор для определения содержания эфирного масла методом 1 (Гинзбурга):
1 – колба; 2 – резиновая пробка; 3 – холодильник;
4 – градуированный приемник

Колбу с содержимым нагревали до кипения и поддерживали его в течение времени, указанного в нормативно-техническом документе на конкретное сырье.

Пары воды и эфирного масла конденсировались в холодильнике, и жидкость стекала в приемник. Масло отстаивалось в градуированном колене приемника, а вода через меньшее колено приемника вытекала обратно в колбу. Объем масла в градуированной части приемника определяли после окончания перегонки и охлаждения колбы до комнатной температуры. Прибор после шести-восьми определений промывали ацетоном, затем водой.

Антимикробную активность эфирных масел изучали диско-диффузионным методом в отношении стандартных штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883.

Для проведения исследования готовили стандартную бактериальную суспензию на стерильном 0,9% растворе натрия хлорида. Для этого с помощью микропипетки со стерильным наконечником вносили исследуемую культуру в стерильную пробирку со стерильным физраствором и доводили концентрацию микроорганизмов до значения 0,5 единиц стандарта мутности по McFarland. Бактериальную суспензию засевали газоном на поверхность питательной среды «Агар Мюллер-Хинтон» в чашки Петри. На стерильные диски диаметром 5 мм из фильтровальной бумаги наносили 0,001 мл (1 мкл) эфирного масла. Диски с препаратами накладывали на посев на рас-

стоянии 2,5 см от центра чашки, на одну чашку 2 диска – контроль и с эфирным маслом. Посевы инкубировали 24 часа при температуре +36°С. После инкубации на поверхности равномерного бактериального газона (вокруг дисков) сформировались зоны подавления роста бактерий. Учет результатов осуществляли путем измерения диаметра зон подавления их роста. Эксперимент выполняли в трехкратной повторности [6].

Результаты

Антимикробная активность образцов оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов в миллиметрах. Диаметр зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие антибактериальной активности. Диаметр зон задержки роста 10-15 мм соответствовал слабой антибактериальной активности, 15-20 мм – умеренно-выраженной антибактериальной активности, более 20 мм – выраженной антибактериальной активности. Результаты исследования антимикробной активности образцов приведены в таблицах 1-4.

Обсуждение

Из данных, представленных в таблицах 1-4 следует, что эфирные масла изученных образцов наиболее активны по отношению к грамположительным бактериям рода *Staphylococcus aureus*, причем выраженную активность проявили эфирные масла змееголовника молдавского (зона задержки роста – 26±2,3 мм) (рис. 2) и многоколосника морщинистого, сорт «Коралл» – (20,33±2,89 мм) (рис. 3), умеренно выраженную активность проявило эфирное масло многоколосника фенхельного – (18,33±2,31 мм) (рис. 4).

В отношении *Pseudomonas aeruginosa* эффект отсутствовал у большинства испытуемых образцов кроме многоколосника морщинистого, сорт «Коралл» – (11,33±0,58 мм) (рис. 5) и многоколосника фенхельного – (10±2,65 мм) (рис. 6), которые проявили слабую активность.

Таблица 1 – Антимикробная активность исследуемых образцов эфирных масел в отношении грамотрицательных бактерий (зона торможения, в мм)

Эфирное масло	*Escherichia coli*			
	1	2	3	Среднее, мм
Змееголовник молдавский	14	11	11	12±1,73
Многоколосник морщинистый	17	13	20	16,67±3,51
Многоколосник морщинистый, сорт «Коралл»	17	15	22	18±3,61
Сорт многоколосник гибридный, «Академик Решетников»	9	7	11	9±2
Многоколосник фенхельный	14	18	20	17,33±3,06

Таблица 2 – Антимикробная активность исследуемых образцов эфирных масел в отношении грамотрицательных бактерий (зона торможения, в мм)

Эфирное масло	*Pseudomonas aeruginosa*			
	1	2	3	Среднее, мм
Змееголовник молдавский	7	10	7	8±1,73
Многоколосник морщинистый	7	6	8	7±1
Многоколосник морщинистый, сорт «Коралл»	11	11	12	11,33±0,58
Сорт многоколосник гибридный, «Академик Решетников»	6	8	8	7,33±1,15
Многоколосник фенхельный	11	12	7	10±2,65

Таблица 3 – Антимикробная активность исследуемых образцов эфирных масел в отношении грамотрицательных бактерий (зона торможения, в мм)

Эфирное масло	*Klebsiella pneumoniae*			
	1	2	3	Среднее, мм
Змееголовник молдавский	10	10	16	12 ±3,46
Многоколосник морщинистый	7	10	7	8±1,73
Многоколосник морщинистый, сорт «Коралл»	10	15	17	14 ±3,61
Сорт многоколосник гибридный, «Академик Решетников»	7	14	9	10±3,61
Многоколосник фенхельный	15	16	17	16±1

Таблица 4 – Антимикробная активность исследуемых образцов эфирных масел в отношении грамположительных бактерий (зона торможения, в мм)

Эфирное масло	*Staphylococcus aureus*			
	1	2	3	Среднее, мм
Змееголовник молдавский	22	26	30	26±2,3
Многоколосник морщинистый	13	17	14	14,67±2,08
Многоколосник морщинистый, сорт «Коралл»	22	17	22	20,33±2,89
Сорт многоколосник гибридный, «Академик Решетников»	12	9	8	9,67±2,08
Многоколосник фенхельный	21	17	17	18,33±2,31



Рисунок 2 – Антимикробная активность эфирного масла змееголовника молдавского в отношении *Staphylococcus aureus*



Рисунок 3 – Антимикробная активность эфирного масла многоколосника, сорт «Коралл», в отношении *Staphylococcus aureus*



Рисунок 4 – Антимикробная активность эфирного масла многоколосника фенхельного в отношении *Staphylococcus aureus*



Рисунок 5 – Антимикробная активность эфирного масла многоколосника морщинистого, сорт «Коралл», в отношении *Pseudomonas aeruginosa*

В отношении *Escherichia coli* умеренно выраженную антимикробную активность показали эфирные масла многоколосника морщинистого – (16,67±3,51 мм) (рис. 7), многоколосника морщинистого, сорт «Коралл» – (18±3,61 мм) (рис. 8), многоколосника фенхельного – (17,33±3,06 мм) (рис. 9). Эфирное масло змееголовника молдавского проявило слабую активность – (12±1,73 мм) (рис. 10).

Умеренно выраженную антимикробную активность в отношении *Klebsiella pneumoniae* проявило эфирное масло многоколосника фенхельного – (16±1 мм) (рис. 11), слабую активность проявили эфирные масла змееголовника молдавского – (12±3,46 мм) (рис. 12), многоколосника морщинистого, сорт «Коралл» – (14 ±3,61 мм) (рис. 13), сорт многоколосник гибридный, «Академик Решетников» – (10±3,61 мм) (рис. 14).

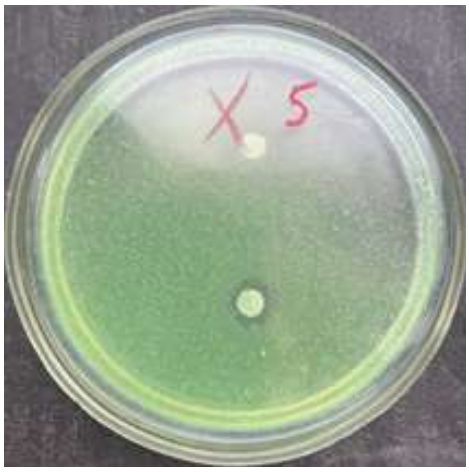


Рисунок 6 – Антимикробная активность эфирного масла многоколосника фенхельного в отношении *Pseudomonas aeruginosa*



Рисунок 7 – Антимикробная активность эфирного масла многоколосника морщинистого в отношении *Escherichia coli*



Рисунок 8 – Антимикробная активность эфирного масла многоколосника, сорт «Коралл» в отношении *Escherichia coli*



Рисунок 9 – Антимикробная активность эфирного масла многоколосника фенхельного в отношении *Escherichia coli*



Рисунок 10 – Антимикробная активность эфирного масла змееголовника молдавского в отношении *Escherichia coli*



Рисунок 11 – Антимикробная активность эфирного масла многоколосника фенхельного в отношении *Klebsiella pneumoniae*

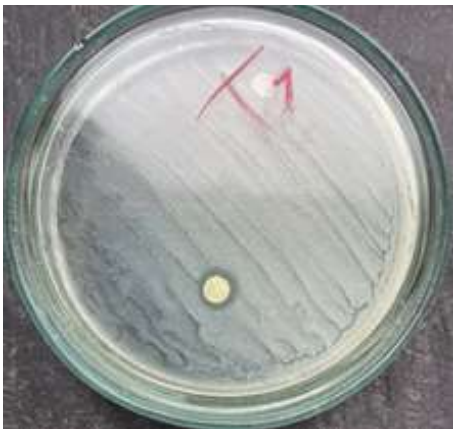


Рисунок 12 – Антимикробная активность эфирного масла змееголовника молдавского в отношении *Klebsiella pneumoniae*



Рисунок 13 – Антимикробная активность эфирного масла многоколосника морщинистого, сорт «Коралл», в отношении *Klebsiella pneumoniae*

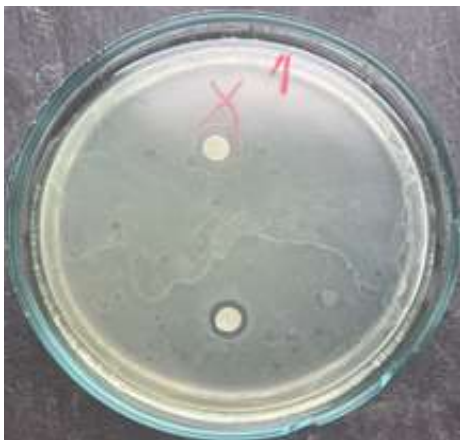


Рисунок 14 – Антимикробная активность эфирного масла сорт многоколосник гибридный, «Академик Решетников» в отношении *Klebsiella pneumoniae*

Заключение

На основании данных, полученных в ходе проведенных экспериментов, нами установлено, что эфирные масла многоколосника фенхельного и многоколосника морщинистого, сорт «Коралл» проявили наибольшую антимикробную активность в отличие от эфирных масел многоколосника морщинистого и сорта многоколосник гибридный, «Академик Решетников».

Впервые показана антимикробная активность эфирного масла многоколосника морщинистого, сорт «Коралл». Также была обнаружена антибактериальная активность эфирного масла растения сорта многоколосник гибридный «Академик Решетников» в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Эфирное масло змееголовника молдавского проявило выраженную активность в отношении грамположительных бактерий рода *Staphylococcus aureus*.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о выраженных антимикробных свойствах эфирного масла многоколосника морщинистого, сорт «Коралл» в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*.

В целом, результаты проведенного исследования показали, что эфирные масла изученных нами растений обладают противомикробным эффектом разной степени выраженности.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения антимикробной активности эфирных масел растений семейства *Lamiacea* в качестве перспективных лекарственных растений с антимикробным эффектом.

Литература

1. Applications of essential oils and plant extracts in different industries / P. Bolouri, R. Salami, S. Kouhi [et al.] // Molecules. 2022 Dec. Vol. 27, № 24. P. 8999–9016. DOI: 10.3390/molecules27248999
2. Early state research on antifungal natural products / M. Negri, T. P. Salci, C. S. Shinobu-Mesquita [et al.] // Molecules. 2014 Mar. Vol. 19, № 3. P. 2914–2956. DOI: 10.3390/molecules190
3. Bassol, I. Essential oils in combination and their antimicrobial properties / I. Bassol, H. R. Juliani // Molecules. 2012 Apr. Vol. 17, № 4. P. 3989–4006. DOI: 10.3390/molecules17043989
4. Фармакопея Евразийского экономического союза / Евразийская экономическая комиссия. URL: https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia_utv.php (дата обращения: 25.09.2026).
5. Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных и дубильных веществ, эфирного масла : ГОСТ 24027.2-80. Взамен ГОСТ 6076-74 ; введен 01.01.1981. М. : ИПК Издательство стандартов, 1981. 10 с.
6. Паштецкий, В. С. Использование эфирных масел в ме-

дицине, ароматерапии, ветеринарии и растениеводстве (обзор) / В. С. Паштецкий, Н. В. Невкрытая // Таврический вестник аграрной науки. 2018. № 1. С. 16–38. DOI: 10.25637/TVAN2018.01.02
7. Бадекова, К. Ж. Антимикробная активность эфирных масел растений, произрастающих в Казахстане / К. Ж. Бадекова, С. Б. Ахметова // Фармация Казахстана. 2020. № 1. С. 15–17.
8. Antibacterial activity of terpenes and terpenoids present in essential oils / A. Guimaraes, L. M. Meireles, M. F. Lemos [et al.] // Molecules. 2019 Jul. Vol. 24, № 13. P. 2471. DOI: 10.3390/molecules24132471
9. Karpiński, T. M. Essential oils of Lamiaceae family plants as antifungals / T. M. Karpiński // Biomolecules. 2020 Jan. Vol. 10, № 1. P. 103. DOI: 10.3390/biom10010103
10. Antibacterial effects of the essential oils of commonly consumed medicinal herbs using an in vitro model / M. Sokovic, J. Glamočlija, P. D. Marin [et al.] // Molecules. 2010 Oct. Vol. 15, № 11. P. 7532–7546. DOI: 10.3390/molecules15117532
11. Тырков, А. Г. Антимикробная активность эфирных масел, выделенных из растений Астраханского региона / А. Г. Тырков, Л. Т. Сухенко, Э. Р. Акмаев // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2012. Т. 88, № 2. С. 57–59.
12. De Martino, L. Chemical composition and in vitro antimicrobial and mutagenic activities of seven Lamiaceae essential oils / L. De Martino, V. De Feo, F. Nazzaro // Molecules. 2009 Oct. Vol. 14, № 10. P. 4213–4230. DOI: 10.3390/molecules14104213
13. Skrypnik, L. Effect of salicylic acid on phenolic compounds, antioxidant and antihyperglycemic activity of Lamiaceae plants grown in a temperate climate / L. Skrypnik, A. Golovin, T. Savina // Frontiers in bioscience. 2022 Feb. Vol. 14, № 1. P. 3. DOI: 10.31083/j.fbe1401003
14. In vitro antioxidant and antimicrobial properties of flower, leaf and stem extracts of Korean mint / H. P. Chang, J. Y. Hyeon, B. B. Thanislas [et al.] // Antioxidants. 2019. Vol. 8, № 3. P. 75–85. DOI: 10.3390/antiox8030075
15. Zielinska, S. Phytochemistry and bioactivity of aromatic and medicinal plants from the genus Agastache (Lamiaceae) / S. Zielinska, A. Matkowski // Phytochemistry reviews. 2014. Vol. 13, № 2. P. 391–416. DOI: 10.1007/s11101-014-9349-1
16. Microscopic identification and in vitro activity of Agastache rugosa (Fisch. et Mey) from Xinjiang, China / H. Gong, S. Li, L. He, R. Kasimu // BMC Complementary and alternative medicine. 2017 Feb. Vol. 17, № 1. P. 95.
17. Dracocephalum moldavika: cultivation, chemical composition and biological activity / M. Acimovic, V. Sikora, M. Brdar-Jokanović [et al.] // Journal of agronomy, technology and engineering management. 2019. Vol. 2, № 1. P. 153–167.
18. Phytochemical, antioxidant and antibacterial properties of Melissa officinalis and Dracocephalum moldavica essential oils / A. Ehsani, O. Alizadeh, M. Hashemi [et al.] // Veterinary research forum. 2017. Vol. 8, № 3. P. 223–229.
19. Котюк, Л. А. Антимикробная активность эфиромасличных растений семейства Lamiaceae Lindl. относительно Escherichia coli / Л. А. Котюк // Біологічний вісник МДПУ. 2016. Т. 6, № 1. С. 216–236.

Поступила 07.07.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Bolouri P, Salami R, Kouhi S, Kordi M, Asgari Lajayer B, et al. Applications of essential oils and plant extracts in different industries. Molecules. 2022 Dec;27(24):8999. doi: 10.3390/molecules27248999
2. Negri M, Salci TP, Shinobu-Mesquita CS, Capoci IR, Svidzinski TI, Kioshima ES. Early state research on antifungal natural products. Molecules. 2014 Mar;19(3):2925-56. doi: 10.3390/molecules19032925
3. Bassol I, Juliani HR. Essential oils in combination and their antimicrobial properties. Molecules. 2012 Apr;17(4):3989-4006. doi: 10.3390/molecules17043989
4. Evraziiskaya ekonomicheskaya komissiya. The Pharmacare of the Eurasian Economic Union. URL: https://eec.eaeunion.org/comission/department/deptexreg/formirovanie-obshchikh-rynkov/pharmacopoeia/pharmacopoeia_utv.php [Accessed 25th September 2026]. (In Russ.).
5. Raw material medicinal plant. Methods for determining moisture, ash content, extractive and aromatic substances, essential oil: GOST 24027.2-80. Vzamen GOST 6076-74; vveden 01.01.1981. Moscow, RF: IPK Izdatel'stvo standartov; 1981. 10 p. (In Russ.).
6. Pashtetskiy VS, Nevkrytaya NV. Use of essential oils in medicine, aromatherapy, veterinary science and crop production (overview). Tavricheskii Vestnik Agrarnoi Nauki. 2018;(1):16-38. (In Russ.). doi: 10.25637/TVAN2018.01.02
7. Badekova KZh, Akhmetova SB. Antimicrobial activity of essential oils of plants grown in Kazakhstan. Farmatsiya Kazakhstana. 2020;(1):15-17. (In Russ.).
8. Guimarães AC, Meireles LM, Lemos MF, Guimarães MCC, Endringer DC, Fronza M, et al. Antibacterial activity of terpenes and terpenoids present in essential oils. Molecules. 2019 Jul;24(13):2471. doi: 10.3390/molecules24132471
9. Karpiński TM. Essential oils of Lamiaceae family plants as antifungals. Biomolecules. 2020 Jan;10(1):103. doi: 10.3390/biom10010103
10. Soković M, Glamočlija J, Marin PD, Brkić D, van Griensven LJ. Antibacterial effects of the essential oils of commonly consumed medicinal herbs using an in vitro model. Molecules. 2010 Oct;15(11):7532-7546. doi: 10.3390/molecules15117532
11. Tyrkov AG, Sukhenko LT, Akmaev ER. Antimicrobial activity of essential oils extracted from plants of the Astrakhan region. Vestnik Altaiskogo Gosudarstvennogo Agrarnogo Universiteta. 2012;88(2):57-59. (In Russ.).
12. De Martino L, De Feo V, Nazzaro F. Chemical composition and in vitro antimicrobial and mutagenic activities of seven Lamiaceae essential oils. Molecules. 2009 Oct;14(10):4213-4230. doi: 10.3390/molecules14104213
13. Skrypnik L, Golovin A, Savina T. Effect of salicylic acid on phenolic compounds, antioxidant and antihyperglycemic activity of Lamiaceae plants grown in a temperate climate. Frontiers in Bioscience. 2022 Feb;14(1):3. doi: 10.31083/j.fbe1401003
14. Chang HP, Hyeon JY, Ye EP, Jong SP, Sook YL, et al. Thanislas BB. In vitro antioxidant and antimicrobial properties of flower, leaf and stem extracts of Korean mint. Antioxidants. 2019;8(3):75-85. doi: 10.3390/antiox8030075
15. Zielinska S, Matkowski A. Phytochemistry and bioactivity of aromatic and medicinal plants from the genus Agastache (Lamiaceae). Phytochemistry Reviews. 2014;13(2):391-416. doi: 10.1007/s11101-014-9349-1
16. Gong H, Li S, He L, Kasimu R. Microscopic identification and in vitro activity of Agastache rugosa (Fisch. et Mey) from Xinjiang, China. BMC Complementary and

Alternative Medicine. 2017 Feb;17(1):95. doi: 10.1186/s12906-017-1605-7
17. Aćimović M, Sikora V, Brdar-Jokanović M, Kiprovski B, Popović V, Koren A, et al. Dracocephalum moldavika: cultivation, chemical composition and biological activity. Journal of Agronomy Technology and Engineering Management. 2019;2(1):153-167.
18. Ehsani A, Alizadeh O, Hashemi M, Afshari A, Aminzare M. Phytochemical, antioxidant and antibacterial properties of Melissa officinalis and Dracocephalum moldavica essential oils. Veterinary Research Forum. 2017;8(3):223-229.
19. Kotyuk LA. Antimicrobial activity of essential-oil plants of the family Lamiaceae Lindl. in relation to Escherichia coli. Biologichnii Visnik MDPU. 2016;6(1):216-236. (In Russ.).

Submitted 07.07.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
Марина Григорьевна Романова– старший преподаватель кафедры общей и органической химии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», e-mail: romanova.m.13@mail.ru.

Information about authors:
Marina G. Romanova – Senior Lecturer of the Chair of General and Organic Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: romanova.m.13@mail.ru.

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.45

Предикторы клинической эффективности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленного сустава

К.Г. Шилина, Л.Р. Выхристенко

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 45-57.

Predictors of clinical efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis

K.G. Shilina, L.R. Vykhrystenka

Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):45-57.

Резюме.
Одним из современных методов лечения остеоартрита коленного сустава (ОА КС) является внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты (ГК), однако, алгоритмы отбора пациентов для локальной терапии ГК отсутствуют.
Цель – выявить клинические предикторы эффективности внутрисуставных инъекций ГК при ОА КС.
Материал и методы: в открытом, проспективном, одноцентровом когортном клиническом исследовании приняли участие 102 пациента женского пола с ОА КС I-III стадии. Группа 1 (49 женщин, возраст 62,4±5,47 лет (95% ДИ 60,2-64,6)) получала стандартное лечение ОА КС, пациентам группы 2 (53 женщины, 63,3+-6,8 лет (95% ДИ 61,4-65,1)) дополнительно вводилась ГК в КС. Фармакологический анамнез включал сведения о ранее выполненных внутрисуставных инъекциях ГК/глюкокортикостероидов (ГКС), частоте и длительности использования пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Выраженность симптомов ОА КС оценивали до лечения и через 3, 6, 12 месяцев при помощи опросника WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).
Результаты. В группе ГК через 6 месяцев после инъекции ГК сохранялось уменьшение интенсивности клинических проявлений ОА КС: снижение боли по ВАШ ($p<0,001$), суммы баллов по WOMAC ($p<0,001$), частоты использования НПВП ($p=0,007$), отказ от НПВП в течение года в 26,4% случаев. В контрольной группе изменения исследуемых показателей отсутствовали на всех этапах наблюдения ($p>0,05$). Выполненная ранее внутрисуставная инъекция ГКС снижала вероятность ответа на ГК по WOMAC через 3 месяца в 5,9 раз ($p=0,004$; $V=0,408$).
Заключение. Разработаны прогностические модели, определяющие продолжительность положительного ответа на внутрисуставную терапию ГК (снижение симптомов ОА КС минимум на 20%) в течение 3 месяцев (чувствительность 80,6%, специфичность 72,7%), и 6 месяцев (чувствительность 68%, специфичность 71,4%). Таким образом, нами подтверждена эффективность ГК при ОА КС.
Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, внутрисуставные инъекции, гиалуроновая кислота, вискосуплементация, эффективность, предиктор.

Abstract.
Intra-articular hyaluronic acid (HA) injection is one of the contemporary treatment modalities for knee osteoarthritis (KOA). However, there are currently no established algorithms for selecting patients who are most likely to benefit from local HA therapy.
Objectives. To identify clinical predictors of the efficacy of intra-articular HA injections in patients with KOA.
Material and methods: This open-label, prospective, single-center cohort study included 102 female patients with Kellgren–Lawrence grade I–III KOA. Group 1 (49 women; 62,4±5,47 years (95% CI 60,2-64,6) received standard treatment for KOA, whereas patients in Group 2 (53 women; 63,3±6,8 years (95% CI 61,4-65,1 years)) additionally underwent intra-articular HA injections. Pharmacological history included data on previous intra-articular HA and/or glucocorticoid

injections, as well as the frequency and duration of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) use. The severity of KOA symptoms was assessed at baseline and at 3, 6, and 12 months after treatment using the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and the Visual Analog Scale (VAS) for pain. Statistical analysis was performed using Statistica version 10.0 software.
Results: In the HA group, a sustained reduction in the severity of clinical manifestations of KOA was observed 6 months after injection, including a decrease in pain intensity on VAS ($p<0,001$), reduction in WOMAC total scores ($p<0,001$), and decreased frequency of NSAIDs use ($p=0,007$). Complete discontinuation of NSAIDs within 12 months was achieved in 26,4% of cases. In the control group, no significant changes in the studied outcomes were observed at any follow-up time point ($p>0,05$). A history of prior intra-articular glucocorticoid injections reduced the likelihood of a positive response to HA therapy according to WOMAC scores at 3 months by 5,9-fold ($p=0,004$; $V=0,408$). Predictive models were developed to determine the duration of a clinically meaningful response to intra-articular HA therapy (defined as at least a 20% reduction in KOA symptoms) at 3 months (sensitivity 80,6%, specificity 72,7%) and 6 months (sensitivity 68,0%, specificity 71,4%). Thus, the efficacy of intra-articular HA injections in KOA was confirmed.
Keywords: osteoarthritis, knee joint, intra-articular injections, hyaluronic acid, viscosupplementation, efficacy, predictor.

Введение

Остеоартрит коленного сустава (ОА КС) – лидирующая ревматологическая патология не только в Республике Беларусь, но и во всем мире. [1-2]. Медленно прогрессирующие дегенеративно-воспалительные изменения структур сустава приводят к хронизации боли, снижению качества жизни и инвалидизации пациентов [3-4].

Несмотря на длительное изучение ОА КС, его широкую распространенность, клинические протоколы разных стран, рекомендации ведущих ревматологических сообществ по лечению данной нозологии отличаются [5-11]. Это может быть связано с рядом факторов, таких как частота обновления рекомендаций/клинических протоколов, строгость подходов к формированию рекомендаций, учет экономической эффективности методов лечения и т.д. В таблице 1 представлены подходы к лечению ОА КС, рекомендованные ревматологическими сообществами, национальными клиническими протоколами и другими документами, регламентирующими лечение ОА в разных странах.

Сообщества ревматологов всех перечисленных стран солидарны в вопросе важности нефармакологических методов лечения ОА КС. К ним относятся обучение пациента, коррекция массы тела, лечебная физкультура с упором на силовые и аэробные упражнения, использование ортезов, вспомогательных ортопедических приспособлений, иглоукалывание, бальнеотерапия. Локальные (топические) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) рекомендованы как первая линия терапии или альтернатива пероральному приему НПВП, в особенности у пожилых пациентов. Пероральный прием НПВП при ОА КС рекомендован в минимально эффективной дозе на максимально короткий срок с учетом коморбидности пациента.

Применение симптоматических медленно действующих препаратов (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои) при ОА является одним из самых дискутабельных вопросов, что отражается различиями в клинических рекомендациях. Биоактивный концентрат из мелких морских рыб и гликозаминогликан-пептидный комплекс не рекомендованы для использования (за исключением Российской Федерации) в связи со слабой доказательной базой.

Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (ГКС) может использоваться при ОА КС при наличии рефрактерного к лечению синовита, частота использования ограничена (не более 2-3 раз в год в один сустав). При этом следует понимать, что даже однократная инъекция ГКС в КС значительно ускоряет прогрессирование ОА КС по данным МРТ [12]. Введение плазмы, обогащенной тромбоцитами не рекомендовано большинством сообществ в связи с ограниченной доказательной базой.

Мнение ревматологических сообществ по использованию дулоксетина, противоэпилептических препаратов, трамадола в лечении ОА КС отражено в таблице 1.

Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты (ГК) широко используются для лечения симптоматического ОА КС, но не все клинические рекомендации и протоколы поддерживают ее использование. Это может быть связано с датой обновления протоколов, так как более новые

Таблица 1 – Сравнение подходов к лечению остеоартрита коленного сустава

Метод лечения	КП* МЗ РБ, 2012[1]	КР**, РБ, 2021[2]	КР**, РФ, 2025[3]	КР**, КНР, 2024[4]	КР**, ACR, 2019[5]	КР**, OARSI, 2019[6]	КР**, ESCEO, 2019[7]
Нефармакологические методы	+	+	+	+	+	+	+
Топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)	-	+	+	+	+	+	+
Пероральные НПВП	+	+	+	+	+	+/-	+
Хондроитина сульфат и/или глюкозамина сульфат	+ (I-II ст. ОА КС)	+	+	+/-	-	-	+***
Диацереин	-	+	+	+/-	-	-	+/-
Неомыляемые соединения авокадо и сои	-	+	+	-	-	-	+/-
Биоактивный концентрат из мелких морских рыб	-	-	+	-	-	-	-
Гликозаминогликан-пептидный комплекс	-	-	+	-	-	-	-
Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты (ГК)	-	+	+/-	+	-/+	+/-	+/-
Внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов (ГКС)	+	+	+	+	+	+/-	+
Внутрисуставное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами	-	-	-/+	+/-	-	-	-
Дулоксетин	-	+	+/-	-	+/-	+/-	+
Противоэпилептические препараты	-	-	+/-	-	-	-	-
Трамадол	+	+	+/-	-	+/-	-	+

Примечание: *КП – клинические протоколы; **КР – клинические рекомендации; *** – только кристаллический глюкозамин сульфат и сульфат хондроитина; + рекомендовано; +/- условно рекомендовано; -/+ условно не рекомендовано; - не рекомендовано; [1]Клинические протоколы Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 2012 [5]; [2]Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями, Республика Беларусь, 2021 [6]; [3]Клинические рекомендации Российской федерации по лечению полиартроза (генерализованного остеоартрита), Ассоциация ревматологов России, 2025 [7]; [4]Рекомендации по диагностике и нехирургическому лечению раннего остеоартроза коленного сустава, Китайская ассоциация здорового старения, 2024 [8]; [5]Рекомендации Американской коллегии ревматологов/Фонда по борьбе с артритом (ACR) 2019 года по лечению остеоартроза кисти, тазобедренного и коленного суставов [9]; [6]Рекомендации международного общества исследования остеоартрита (OARSI) по нехирургическому лечению остеоартроза коленного, тазобедренного суставов и полиартикулярного остеоартроза [10]; [7]Рекомендации по алгоритму лечения остеоартроза коленного сустава в Европе и на международном уровне: отчет рабочей группы Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) [11]

клинические рекомендации и протоколы чаще выступают «за» применение ГК. Одним из ключевых аргументов «против» внутрисуставного введения ГК при ОА КС является слабый недолговременный клинический эффект или его отсутствие, невозможность прогнозировать эффект. Однако современные данные говорят о необходимости персонифицированного подхода к назначению ГК, так как клиническая эффективность ГК может зависеть от ряда факторов, таких как возраст, клинический и молекулярный фенотип ОА КС, хронические заболевания, физико-химические свойства ГК, стадия ОА КС [13-14]. В 2025 году Европейская экспертная группа по висскосуплементации выпустила рекомендации по индивидуализированному подходу к использованию ГК при ОА КС для повышения ее эффективности [15]. В 2026 году рабочей группой ESCEO опубликовано экспертное мнение по поводу инъекций ГК при ОА КС с акцентом на практикоориентированный подход [16]. Основной вывод экспертов – имеющиеся данные о клинической эффективности и безопасности внутрисуставных инъекций ГК при ОА КС позволяют считать ее применение целесообразным. Отдельно отмечена необходимость включения рекомендаций по использованию ГК в национальные и международные клинические рекомендации. Ранее в реко-

мендациях ESCEO по лечению ОА КС, выпущенных в 2019 году, ГК рассматривалась как терапия 2-й линии и имела слабую рекомендацию [11].

Известно, что у части пациентов инъекция ГК может не привести к ожидаемому клиническому эффекту (снижение боли, скованности, улучшение функции сустава) [17]. Ограничением использования ГК в лечении ОА КС можно считать стоимость курсового лечения, при этом результаты опубликованных работ не позволяют прогнозировать развитие клинического эффекта от инъекции ГК и не представляют алгоритм отбора пациентов для локальной терапии ГК. В связи с вышеизложенным одним из перспективных научных направлений является поиск клинических и молекулярных предикторов эффективности внутрисуставных инъекций лекарственных препаратов ГК при ОА КС.

Материал и методы

Для участия в открытом, проспективном, одноцентровом когортном исследовании в реальной клинической практике были приглашены пациенты УЗ «Витебская областная клиническая больница», госпитализированные во 2-е ревматологическое отделение с диагнозом ОА КС.

Критерии включения:

– пациенты старше 18 лет с ОА КС I-III ст. и неэффективностью предшествующей консервативной терапии (лечебная физкультура (ЛФК), физиотерапия, местные и пероральные формы НПВП, хондропротекторы);

– полученное у пациентов информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

– пациенты с ОА КС IV ст.;

– наличие противопоказаний для внутрисуставных инъекций ГК на момент осмотра (синовит на момент первичного осмотра и в период, отведённый для введения ГК, чувствительность пациента к препаратам на основе ГК (в т.ч. гиперчувствительность в анамнезе); повреждение, воспаление, инфицирование кожных покровов в области предполагаемого введения ГК; системные нарушения свертываемости крови).

– осуществлённое ранее (за 6 мес. до настоящего исследования) введение ГК в исследуемый коленный сустав;

– наличие любого из следующих заболеваний: ОА при системных аутоиммунных заболеваниях, подагре, других воспалительных артропатиях – спондилоартриты, ревматоидный артрит и др.; ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, активная инфекция гепатита В или С;

– беременные и кормящие женщины.

В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 (49 женщин) включала исследуемых, которые получали стандартное лечение ОА КС согласно действующему клиническому протоколу – ЛФК, физиотерапия, массаж, НПВП перорально/внутримышечно, хондроитина сульфат натрия инъекционный. Пациентам группы 2 (53 женщины) дополнительно выполнялось введение ГК в коленный сустав. Средний возраст составил 62,4±5,47 лет (95% ДИ 60,2-64,6) в группе 1, в группе 2 – 63,3±6,8 лет (95% ДИ 61,4-65,1), без статистически значимых различий между группами.

У включенных в исследование учитывались данные анамнеза в отношении выполнения внутрисуставных инъекций ГК/ГКС ранее (да/нет), стадии ОА КС, частоты использования пероральных форм НПВП (число дней в неделю) в связи с наличием боли в КС.

Для оценки выраженности клинических симптомов ОА КС (боль, скованность, нарушение функции) был использован балльный анкетированный опросник WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index). Интенсивность боли дополнительно оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Пациенты самостоятельно отвечали на вопросы опросника WOMAC и оценивали боль по ВАШ на контрольных точках наблюдения (3, 6, 12 месяцев после лечения) в сравнении со своими исходными результатами.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась в программе Statistica 10,0. Статистически значимыми признавались результаты при значении $p<0,05$. Исходно выполнена проверка на нормальность распределения, применен критерий Колмогорова-Смирнова (ненормальное для всех показателей, за исключением возраста). Для оценки наличия корреляционной связи использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs) с интерпретацией тесноты связи при помощи шкалы Чеддока. Независимые группы сравнивали, применяя критерий Уилкоксона (для показателя «возраст» использовался t-критерий Стьюдента). Для сравнения связанных выборок выполнялся двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана с использованием поправки Бонферрони (множественность сравнений), post-hoc анализ. При сравнении групп по

категориальному признаку был использован точный критерий Фишера с оценкой связи по V Крамера. Для выявления зависимости вероятности исхода от количественных и категориальных показателей был использован метод бинарной логистической регрессии с отбором переменных методом исключения (метод включения использовался отдельно только для стадии ОА КС). Диагностическая значимость прогностических моделей была оценена при помощи метода ROC-кривых.

Результаты

Клиническая эффективность внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленного сустава

При сравнении группы 1 (далее – контрольная группа) и группы 2 (далее – группа ГК) по клиническому ответу на используемое лечение ОА КС были выявлены статистически значимые различия (табл. 2).

Исходно между группами отсутствовали различия по возрасту, общему значению WOMAC, боли, скованности, функции по WOMAC, уровню боли по ВАШ, использованию НПВП (p>0,05). При сравнении группы ГК и контрольной группы через 3, 6, 12 месяцев отмечаются различия в уровне WOMAC и подшкале Функция по WOMAC, уровню боли по ВАШ, частоте использования НПВП, через 3 и 6 месяцев по подшкале Боль по WOMAC, через 3 месяца – по подшкале Скованность по WOMAC. Динамика изучаемых

Таблица 2 – Сравнение группы ГК и контрольной группы по анализируемым показателям на этапах наблюдения, p-значение

Показатель	Этапы наблюдения			
	Исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.
WOMAC, баллы	0,569	<0,001*	<0,001*	0,011*
Подшкала Боль по WOMAC, баллы	0,793	<0,001*	0,002*	0,125
Подшкала Скованность по WOMAC, баллы	0,507	0,013*	0,085	0,458
Подшкала Функция по WOMAC, баллы	0,461	<0,001*	0,002*	0,014*
Боль по ВАШ, мм	0,238	<0,001*	<0,001*	0,003*
Частота использования НПВП, количество дней в неделю	0,258	<0,001*	<0,001*	<0,001*

Примечание: * – статистически значимые различия между группами (p<0,05); WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) – анкетированный опросник для оценки тяжести симптомов ОА КС в баллах; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 3 – Уровни WOMAC, ВАШ, частота использования НПВП в группе ГК на этапах наблюдения (Me [25-75])

Показатель	Этапы наблюдения				p
	Исходно (p1)	3 мес. (p2)	6 мес. (p3)	12 мес. (p4)	
WOMAC, баллы	57 (45-66,5)	41 (30-55)	48 (30-59)	49 (40-61)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}<0,001
Подшкала Боль по WOMAC, баллы	11 (9-13)	7 (5-9)	9 (5-11)	9 (7-12)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}<0,001
Подшкала Скованность по WOMAC, баллы	5 (3-6)	2 (1-4)	3 (1-5)	4 (2-5)	p_{1-2}<0,001 $p_{1-3=}$0,002
Подшкала Функция по WOMAC, баллы	42 (35-49)	31 (22-42)	35 (21-44)	39 (30-45)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}<0,001
ВАШ, мм	62 (50-72)	40 (30-64)	45 (19-67)	50 (43-70)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}<0,001
Частота использования НПВП, количество дней в неделю	4 (2-7)	1 (0-5,5)	2 (0-7)	2 (0-7)	p_{1-2}<0,001 $p_{1-3=}$0,007 $p_{1-4=}$0,037

Примечание: p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4} – статистические значимые различия между показателями на этапах наблюдения; WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) – анкетированный опросник для оценки тяжести симптомов ОА КС в баллах; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

показателей внутри групп на этапах наблюдения представлена в таблицах 3 и 4.

У пациенток группы ГК через 6 месяцев после инъекции сохранялось уменьшение интенсивности клинических проявлений ОА КС, о чем говорит статистически значимое снижение боли по ВАШ, общей суммы баллов по WOMAC и отдельно по подшкалам Боль, Скованность, Функция. В группе ГК значительно снизилась частота использования НПВП в течение всего периода наблюдения – 14 из 53 пациенток (26,4%) полностью отказались от использования НПВП в течение года. В контрольной группе изменения исследуемых показателей отсутствовали на всех этапах наблюдения (p>0,05). Отсутствие существенных изменений баллов опросника WOMAC и его подразделов в контрольной группе на этапах наблюдения в сравнении с исходным можно объяснить утерей клинического эффекта в период до первой контрольной точки (3 месяца). Так, уменьшение симптомов ОА в контрольной группе отмечалось только у 5 из 49 человек через 3 мес. (из них только у 2 человек балл по WOMAC снизился >20%), через 12 месяцев – у 6 человек.

Влияние стадии остеоартрита коленного сустава на клинические симптомы и результаты лечения

Исходно группа ГК и контрольная группа не различались по стадиям ОА КС (p>0,05): группа ГК включала 3/53 (5,7%) пациента с I рентгенологической стадией, 35/53 (66%) со II стадией, 15/53 (28,3%) с III стадией ОА КС, а в контрольной группе у 1/49 (2%) пациентов диагностирована I стадия ОА КС, 28/49 (57,1%) имели II стадию, 20/49 (40,8%) III стадию.

Была выполнена оценка взаимосвязи рентгенологической стадии и клинических симптомов ОА КС. Не выявлено статистически значимых корреляций между стадией ОА КС и такими показателями, как WOMAC исходно, боль, скованность, функция по WOMAC исходно, боль по ВАШ, частота использования НПВП (p>0,05), что говорит об отсутствии связи между стадией ОА КС и выраженностью клинических симптомов.

Далее было проведено сравнение частоты позитивного клинического ответа на лечение (снижение суммы баллов по WOMAC на ≥20%) [18]) между группами в зависимости от стадии ОА КС (табл. 5).

У пациентов со II стадией ОА КС в группе ГК частота достижения клинического ответа была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой на всех этапах наблюдения, в то время как у пациентов с III стадией ОА КС различия определялись только через 3 и 6 месяцев.

Сравнительный анализ внутри группы ГК выявил, что частота достижения клинического ответа после инъекции ГК не отличалась у пациентов со II и III стадией ОА КС на всех этапах наблюдения. Результаты бинарной логистической регрессии также не выявили статистически значимого влияния стадии ОА КС на вероятность достижения клинического ответа после внутрисуставной инъекции ГК (p>0,05 для всех этапов наблюдения).

Влияние молекулярной массы гиалуроновой кислоты на клиническую эффективность внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты

Для изучения влияния молекулярной массы ГК на развитие клинического эффекта после

Таблица 4 – Уровни WOMAC, ВАШ, частота использования НПВП в контрольной группе на этапах наблюдения (Me [25-75])

Показатель	Этапы наблюдения			
	Исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.
WOMAC, баллы	60 (47-70)	59 (46-70)	60 (47-70)	60 (47-70)
Подшкала Боль по WOMAC, баллы	11 (7-13)	11 (8-13)	11 (9-13)	11 (9-13)
Подшкала Скованность по WOMAC, баллы	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)
Подшкала Функция по WOMAC, баллы	45 (35-52)	45 (34-52)	45 (35-52)	45 (35-52)
ВАШ, мм	70 (50-80)	60 (50-80)	70 (50-80)	70 (50-80)
Частота использования НПВП, количество дней в неделю	4 (3-7)	4 (2-7)	5 (3-7)	7 (3-7)

Примечание: p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4} – статистические значимые различия между показателями на этапах наблюдения; WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) – анкетированный опросник для оценки тяжести симптомов ОА КС в баллах; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 5 – Сравнение частоты позитивного клинического ответа на лечение у пациентов со II и III стадией остеоартрита коленного сустава в зависимости от метода лечения*

Этап наблюдения	Ответ на лечение (II стадия ОА КС), группа				p
	ГК (n=35)		Контрольная (n=28)		
	Абс.	%	Абс.	%	
3 месяца	21	60	1	3,6	<0,001
6 месяцев	17	48,6	0	0	<0,001
12 месяцев	10	28,6	0	0	0,002
	Ответ на лечение (III стадия ОА КС), группа				
	ГК (n=15)		Контрольная (n=20)		
3 месяца	7	46,7	0	0	<0,001
6 месяцев	6	40	0	0	0,003
12 месяцев	2	13,3	0	0	0,176

Примечания: * – из проводимого анализа были исключены пациенты с I ст. остеоартрита коленного сустава (ОА КС) из-за малого количества (3 пациента в группе гиалуроновой кислоты (ГК), 1 пациент в контрольной группе); p – различия между группами на этапах наблюдения.

инъекции и его выраженность, группа ГК была разделена на подгруппы. Пациенты, которым выполнялось 3 последовательных введения ГК с молекулярной массой 1,2-2,9 миллионов дальтон в КС с интервалом 7 дней, были отнесены к подгруппе среднемолекулярной ГК (далее – СМ ГК; 14 пациенток (26,4%)). Во вторую подгруппу были включены 39 пациенток (73,6%), которым в КС однократно вводилась ГК с высокой молекулярной массой более 3 миллионов дальтон (далее – ВМ ГК).

Исходно обе подгруппы не различались по уровню боли по ВАШ (p=0,110), частоте приема НПВП до инъекции (p=0,254), однако, различались по общему баллу по WOMAC (p=0,008), боли по WOMAC (p=0,024), скованности по WOMAC (p=0,005), функции по WOMAC (p=0,005). Значения WOMAC были выше в подгруппе ВМ ГК, то есть пациенты с более тяжелым ОА КС чаще выбирали ГК с более высокой молекулярной массой. Это можно объяснить удобным режимом введения высокомолекулярной (ВМ) ГК: нужно выполнить одно введение в КС, нет необходимости посещать врача повторно, что может вызывать трудности при нарушенной функции КС. Для сравнения: при использовании СМ ГК необходимо выполнить 3-5 повторных введений за 1 курс лечения, при этом стоимость СМ ГК на курс лечения не всегда ниже ВМ ГК.

При сравнении подгрупп СМ ГК и ВМ ГК по уровню боли по ВАШ и частоте использования НПВП через 3, 6, 12 месяцев после локальной инъекционной терапии ГК, статистически значимые различия отсутствовали (p>0,05). В связи с тем, что не представляется возможным сравнить подгруппы по показателю WOMAC и его подшкалам по причине наличия исходных различий между ними, произведено сравнение динамики этих показателей на этапах наблюдения. Через 3, 6, 12 месяцев статистически значимые различия WOMAC и его подшкал в подгруппах СМ ГК и ВМ ГК отсутствовали (p>0,05).

Прогнозирование развития клинического эффекта после локальной инъекционной терапии гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Для прогнозирования клинического ответа на внутрисуставное введение ГК использовали динамику индекса WOMAC, оценивающего интегрально клинические симптомы ОА КС на этапах лечения. Ответчиком на лечение признавались пациентки, у которых снижение индекса WOMAC/его подшкал на контрольных точках наблюдения превышало 20% [18]. Подробные результаты приведены в таблице 6.

Корреляционные связи между ответчиками по WOMAC и изучаемыми нами показателями представлены в таблице 7.

Отмечалась статистически значимая умеренная отрицательная корреляционная связь между внутрисуставной инъекцией ГКС в анамнезе и эффектом от инъекции ГК по WOMAC/его подшкалам через 3 и 6 месяцев.

Между возрастом и клиническим ответом на ГК по общему баллу WOMAC отмечалась слабая обратная корреляция через 3 и 6 месяцев, умеренная через 1 год; для подшкалы Боль по WOMAC

Таблица 6 – Число пациентов (абсолютное, %), у которых снизились показатели шкал WOMAC на контрольных точках наблюдения

Показатель	3 месяца после ГК	6 месяцев после ГК	12 месяцев после ГК
WOMAC	31/53 (58,5%)	25/53 (47,2%)	14/53 (26,4%)
Подшкала Боль по WOMAC	31/53 (58,5%)	25/53 (47,2%)	12/53 (22,6%)
Подшкала Скованность по WOMAC	35/52 (67,3%)	24/52 (46,2%)	14/52 (26,9%)
Подшкала Функция по WOMAC	27/53 (50,9%)	21/53 (39,6%)	13/53 (24,5%)

Примечание: ГК – гиалуроновая кислота, WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) – анкетированный опросник для оценки тяжести симптомов ОА КС в баллах; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 7 – Взаимосвязи изучаемых показателей у пациентов, позитивно ответивших на гиалуроновую кислоту, p (rs)

Показатели	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
WOMAC			
Возраст, лет	0,049 (-0,272)	0,03 (-0,298)	0,007 (-0,367)
Инъекция ГКС в КС в анамнезе	0,002 (-0,408)	0,023 (-0,312)	p>0,05
Функция по WOMAC исходно, баллов	0,003 (-0,405)	0,018 (-0,323)	p>0,05
Боль по ВАШ исходно, мм	0,004 (-0,390)	0,036 (-0,288)	p>0,05
Боль по WOMAC			
Возраст, лет	0,030 (-0,298)	0,022 (-0,313)	0,016 (-0,331)
Инъекция ГКС в КС в анамнезе	0,002 (-0,408)	0,023 (-0,312)	p>0,05
Функция по WOMAC исходно, баллов	0,008 (-0,398)	0,018 (-0,325)	p>0,05
Боль по ВАШ исходно, мм	0,008 (-0,359)	0,043 (-0,279)	p>0,05
Скованность по WOMAC			
Возраст, лет	0,030 (-0,301)	p>0,05	p>0,05
Инъекция ГКС в КС в анамнезе	<0,001 (-0,493)	<0,001 (-0,542)	0,044 (-0,280)
Функция по WOMAC			
Возраст, лет	0,007 (-0,367)	0,003 (-0,394)	p>0,05
Инъекция ГКС в КС в анамнезе	0,007 (-0,368)	0,039 (-0,284)	p>0,05
Функция по WOMAC исходно, баллов	0,004 (-0,390)	0,016 (-0,329)	p>0,05
Стадия ОА КС	0,008 (-0,359)	0,051 (-0,270)	p>0,05

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; ОА КС – остеоартрит коленного сустава, WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) – анкетированный опросник для оценки тяжести симптомов ОА КС в баллах; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

– слабая отрицательная корреляция через 3 месяца, умеренная через 6 и 12 месяцев; для подшкалы Скованность – умеренная отрицательная корреляция только через 3 месяца; для подшкалы Функция – умеренная отрицательная корреляция через 3 и 6 месяцев. Полученные результаты демонстрируют, что с увеличением возраста уменьшается количество пациентов с положительным эффектом от локальной терапии ГК.

Значения подшкалы Функция по WOMAC до инъекции ГК умеренно обратно коррелировали с количеством пациентов-ответчиков по WOMAC и его подшкалами через 3 и 6 месяцев: чем больше была сумма баллов подшкалы Функция исходно, тем у меньшего числа пациентов наблюдался ответ на ГК.

Уровень боли по ВАШ умеренно обратно коррелировал с количеством пациентов-ответчиков по WOMAC/боли по WOMAC через 3 месяца, через 6 месяцев отмечалась слабая обратная корреляция, через год после инъекции ГК статистически значимые корреляции отсутствовали. Таким образом, исходно высокий уровень боли по ВАШ негативно влияет на достижение положительного результата от введения ГК.

Между стадией ОА КС и результатами подшкалы Функция по WOMAC отмечалась умеренная отрицательная корреляционная связь через 3 месяца, слабая через 6 месяцев, что указывает на ограниченное влияние терапии ГК на функцию су-

става у пациентов с более тяжелой стадией ОА КС.

Влияние внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидов на развитие клинического эффекта от локальной инъекционной терапии гиалуроновой кислотой

Исходно контрольная группа и группа ГК не имели статистически значимых различий по частоте внутрисуставных инъекций ГКС в анамнезе (14 из 49 в контрольной группе, 19 из 53 в группе ГК, p=0,435). Для изучения влияния ГКС, введенных в КС, на развитие клинического эффекта на внутрисуставную инъекцию ГК, пациентки группы ГК были подразделены на 2 подгруппы. Пациенткам подгруппы 1 (19/53) минимум 1 раз вводили ГКС внутрисуставно, у пациенток подгруппы 2 (34/53) отсутствовал анамнез внутрисуставных инъекций ГКС (табл. 8).

При сравнении частоты снижения WOMAC на 20% и более через 3 месяца, в зависимости от наличия внутрисуставной инъекции ГКС в анамнезе, были получены статистически значимые различия (p=0,004). Даже одна инъекция ГКС в анамнезе снижала вероятность ответа на ГК по WOMAC через 3 месяца в 5,9 раз. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь (V=0,408). У пациентов контрольной группы статистически значимая связь между выполненной ранее инъекцией ГКС и снижением WOMAC более чем на 20% через 3 месяца после стационарного лечения отсутствовала (p=0,126).

Модели прогнозирования ответа на локальную инъекционную терапию гиалуроновой кислотой

Для выявления зависимости вероятности исхода от количественных и категориальных показателей (возраст, стадия ОА КС, стадия ОА ТБС, наличие метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета, варикозной болезни нижних конечностей, длительность симптомов ОА КС, частота приема НПВП исходно, WOMAC исходно, боль по WOMAC исходно, скованность по WOMAC исходно, функция по WOMAC исходно, ВАШ исходно, наличие нейропатического компонента боли, инъекция ГКС внутрисуставно в анамнезе) был использован метод бинарной логистической регрессии с отбором переменных методом исключения. Из моделей были исключены все переменные, кроме возраста, функции по WOMAC и инъекции ГКС внутрисуставно в анамнезе в связи с отсутствием статистически значимого влияния на исход. Из финальных моделей был исключен отобранный показатель «инъекция ГКС в анамнезе» из-за чрезмерной вариабельности, что могло привести к нестабильности оценок коэффициентов и снижению предсказательной способности модели. Разработано 2 прогностических модели – для прогноза ответа на инъекцию ГК по WOMAC через 3 месяца и через 6 месяцев.

Модель 1 (прогнозирование ответа на гиалуроновую кислоту, сохраняющегося минимум 3 месяца после инъекции)

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P_{3мес.}=13{,}02-0{,}1\times ХФУНКЦ-0{,}13\times ХВОЗ \quad (1),$$

где:

$P_{3мес.}$ – вероятность снижения общей суммы баллов по WOMAC минимум на 20% через 3 месяца;

ХВОЗ – возраст (полных лет);

ХФУНКЦ – функция коленных суставов исходно согласно WOMAC (баллов).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) определяет 34,5% дисперсии вероятности снижения общей суммы баллов по WOMAC минимум на 20% через 3 месяца.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы возраст и исходная функция

Таблица 8 – Пациенты с позитивным ответом на гиалуроновую кислоту по WOMAC в зависимости от наличия или отсутствия внутрисуставной инъекции глюкокортикостероидов в анамнезе

Положительный ответ на инъекцию ГК	Внутрисуставная инъекция ГКС в анамнезе (n=19)		Отсутствие внутрисуставной инъекции ГКС в анамнезе (n=34)		p	ОШ; 95% ДИ
	Абс.	%	Абс.	%		
Через 3 месяца после инъекции ГК	6	31,6	25	73,5	0,004	0,17; 0,05-0,57

Примечание: ГК – гиалуроновая кислота; ГКС – глюкокортикостероиды.

коленных суставов по WOMAC имеют обратную связь с вероятностью снижения индекса WOMAC после инъекции ГК. Увеличение возраста на 1 год уменьшает шансы положительного исхода в 1,14 раз (95% ДИ: 0,78-0,98), увеличение исходной функции коленных суставов по WOMAC на балл – уменьшает шансы положительного исхода в 1,11 раз (95% ДИ: 0,84-0,97).

Диагностическая значимость прогностической модели была оценена при помощи метода ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза снижения WOMAC после инъекции и вероятности исхода Р, составила 0,79±0,06 с 95% ДИ: 0,67-0,92.

Пороговое значение вероятности $P_{3мес.}$ (1) в точке cut-off составляло 0,52. Значения $P_{3мес.}$, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу снижения WOMAC минимум на 20% через 3 месяца после инъекции ГК. Чувствительность и специфичность метода составили 80,6% и 72,7% соответственно.

Модель 2 (прогнозирование ответа на гиалуроновую кислоту, сохраняющегося минимум 6 месяцев после инъекции)

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$P_{6мес.}$=11,52-0,08×ХФУНКЦ-0,13×ХВОЗ (2), где:

$P_{6мес.}$ – вероятность снижения общей суммы баллов по WOMAC минимум на 20% через 6 месяцев (%);

ХВОЗ – возраст (полных лет);

ХФУНКЦ – функция коленных суставов исходно согласно WOMAC (баллов).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p=0,002). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (2) определяет 29% дисперсии вероятности снижения общей суммы баллов по WOMAC минимум на 20% через 6 месяцев.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, факторы возраст и исходная функция коленных суставов по WOMAC имеют обратную связь с вероятностью снижения индекса WOMAC после инъекции ГК. Увеличение возраста на 1 год уменьшает шансы положительного исхода через 6 месяцев после инъекции ГК в 1,14 раз (95% ДИ: 0,79-0,98), увеличение исходной функции коленных суставов по WOMAC на балл – уменьшает шансы положительного исхода в 1,08 раз (95% ДИ: 0,87-0,98).

Диагностическая значимость прогностической модели была оценена при помощи метода ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза снижения WOMAC после инъекции и вероятности исхода Р, составила 0,78±0,06 с 95% ДИ: 0,65-0,9.

Пороговое значение вероятности $P_{6мес.}$ (2) в точке cut-off составляло 0,48. Значения Р6мес, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу снижения WOMAC минимум на 20% через 6 месяцев после инъекции ГК. Чувствительность и специфичность метода составили 68% и 71,4% соответственно.

Обсуждение

Нами была подтверждена эффективность внутрисуставных инъекций ГК при лечении ОА КС в реальной клинической практике. Клинический эффект в виде снижения интенсивности боли и скованности в КС, улучшении его функции сохранялся около 6 месяцев, что согласуется с результатами других исследователей [17]. По результатам опубликованных работ ГК обладает рядом преимуществ в лечении ОА КС: имеет высокий профиль безопасности, в связи с чем может применяться у коморбидных пациентов, снижает уровень боли и частоту использования пероральных НПВП, улучшает функцию сустава, замедляет прогрессирование ОА КС по данным МРТ [12]. Локальная терапия лекарственными препаратами ГК может использоваться как метод консервативного лечения при наличии противопоказаний к оперативному лечению ОА КС или при нежелании пациента прибегать к оперативному вмешательству [6, 10, 14]. Продемонстрировано снижение интенсивности воспаления в суставе при внутрисуставном введении ГК [14, 16]. Важно отметить, что помимо снижения выраженности клинических симптомов ОА КС терапия ГК в нашем исследовании позволила значительно снизить частоту использования НПВП в течение года после лечения, что особенно важно для пациентов пожилого возраста, с коморбидной патологией.

В наше исследование были включены преимущественно пациенты со II-III рентгенологической стадией ОА КС – 61,8% (63/102) пациентов имели II стадию, 34,3% (35/102) III стадию, первая стадия верифицирована только у 4 (3,9%) пациентов. Основным критерием для включения пациентов в исследование было наличие выраженного болевого синдрома, сохраняющегося

несмотря на предшествующую адекватную терапию. Наши результаты подтвердили отсутствие взаимосвязи между стадией ОА КС и выраженностью клинических симптомов, что согласуется с результатами других исследователей [19-21].

Локальная терапия ГК была клинически эффективна независимо от молекулярной массы ГК, однако, ее эффективность может зависеть от других свойств (например, кросс-сшивка, субстрат), что не учитывалось в нашем исследовании.

Нами впервые было изучено влияние предшествующего введения ГКС в КС на развитие клинического ответа на локальную инъекционную терапию ГК. Полученные данные говорят о негативном влиянии ГКС на развитие клинически значимого эффекта после инъекции ГК (через 3 месяца вероятность ответа на ГК ниже в 5,9 раз). Согласно литературным данным об ускоренной прогрессии ОА КС после инъекций ГКС, подходы к использованию ГКС в лечении ОА КС могут быть пересмотрены [12]. Необходимы дальнейшие исследования для поиска молекулярных механизмов взаимодействия ГКС со средой сустава при ОА КС и их влияния на синтез эндогенной ГК.

Для прогнозирования ответа на ГК через 3 и 6 месяцев после внутрисуставной инъекции нами были разработаны 2 модели с хорошей чувствительностью и специфичностью. Следует отметить простоту и удобство в использовании этих прогностических моделей, так как, помимо оценки тяжести ОА КС по данным шкалы WOMAC и знания возраста пациента, какие-либо дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследований не требуются.

Заключение

1. Внутрисуставные инъекции ГК являются клинически эффективным методом лечения ОА КС. На протяжении 6 месяцев после локальной инъекционной терапии ГК у пациентов отмечалось снижение интенсивности симптомов ОА КС – уменьшение боли, скованности, улучшение функции КС.

2. Предшествующие инъекции ГКС в КС значительно снижают вероятность наступления клинического эффекта после инъекций ГК.

3. Разработаны модели прогнозирования ответа на ГК. Модель 1 позволяет прогнозировать снижение симптомов ОА КС минимум на 20% через 3 месяца с чувствительностью 80,6%, специфичностью 72,7%, модель 2 – через 6 месяцев с чувствительностью и специфичностью 68% и 71,4% соответственно. Модели прогнозирования могут быть использованы врачами-ревматологами, врачами-травматологами, врачами-хирургами, а также врачами общей практики для решения вопроса о направлении пациента на локальную инъекционную терапию ГК.

Литература

1. Prevalence of hip and knee osteoarthritis in Europe: a systematic review and meta-analysis / I. Christofides, I. Vavliakis, H. H. de Klerk [et al.] // BMC Musculoskeletal disorders. 2026 Jan. Vol. 27, № 1. P. 155. DOI: 10.1186/s12891-026-09493-7
2. Osteoarthritis / World Health Organization. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis (дата обращения: 29.09.2026).
3. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet rheumatology. 2023 Aug. Vol. 5, № 9. P. e508–e522. DOI: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7
4. Health-related quality of life in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis / H. Yan, J. Guo, W. Zhou [et al.] // Psychology, health & medicine. 2022 Sep. Vol. 27, № 8. P. 1859–1874. DOI: 10.1080/13548506.2021.1971725
5. Об утверждении клинического протокола диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 10 мая 2012 г. № 522 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – URL: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/revmatologiya.php (дата обращения: 25.04.2026).
6. Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями / Н. А. Мартусевич, Н. Ф. Сорока, Т. Д. Тябут [и др.] // Рецепт. 2021. № 2. – С. 261–306.
7. Полиартроз (генерализованный остеоартрит) // Рубрикатор. Клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/256_2 (дата обращения: 25.04.2026).
8. Guideline for diagnosis and non-surgical treatment of early-stage knee osteoarthritis (2024 edition) / Osteoarthrosis Committee of Chinese Aging Well Association // Zhonghua yi xue za zhi. 2024 Aug. Vol. 104, № 31. P. 2895–2909. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240503-01035
9. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / S. L. Kolasinski, T. Neogi, M. C. Hochberg [et al.] // Arthritis care & research. 2020 Feb. Vol. 72, № 2. P. 149–162. DOI: 10.1002/acr.24131
10. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis / R. R. Bannuru, M. C. Osani, E. E. Vaysbrot [et al.] // Osteoarthritis and cartilage. 2019 Nov. Vol. 27, № 11. P. 1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
11. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / O. Bruyère, G. Honvo,

N. Veronese [et al.] // Seminars in arthritis and rheumatism. 2019 Dec. Vol. 49, № 3. P. 337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
12. Intra-articular Knee Injections and Progression of Knee Osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative / U. U. Bharadwaj, J. A. Lynch, G. B. Joseph [et al.] // Radiology. 2025 May. Vol. 315, № 2. P. e23308. DOI: 10.1148/radiol.233081
13. Шилина, К. Г. Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты в терапии остеоартрита коленного сустава: краткий обзор / К. Г. Шилина, Л. Р. Выхристенко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2025. Т. 24, № 3. С. 9–17.
14. Chevalier, X. Predictors of Clinical Benefit with Intra-articular Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis – A Narrative Review / X. Chevalier, B. Sheehan // Current rheumatology reviews. 2024. Vol. 20, № 4. P. 379–387. DOI: 10.2174/0115733971274662240108074038
15. EUROVISCO Consensus Guidelines for the Use of Hyaluronic Acid Viscosupplementation in Knee Osteoarthritis Based on Patient Characteristics / T. Conrozier, R. Raman, D. Diraçoglu [et al.] // Cartilage. 2025 Dec. Vol. 16, №4. P. 438–452. DOI: 10.1177/19476035241271970
16. Expert consensus on hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: a patient-centered approach / N. Fuggle, F. Rannou, E. Maheu [et al.] // Aging clinical and experimental research. 2026 Apr. Vol. 38, № 1. P. 110. DOI: 10.1007/s40520-026-03366-8
17. Glinkowski, W. M. Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Umbrella Review / W. M. Glinkowski, W. Tomaszewski // Journal of clinical medicine. 2025. Vol. 14, № 4. P. 1272. DOI: 10.3390/jcm14041272
18. OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited / T. Pham, D. van der Heijde, R. D. Altman [et al.] // Osteoarthritis and cartilage. 2004 May. Vol. 12, № 5. P. 389–399. DOI: 10.1016/j.joca.2004.02.001
19. Radiographic severity, extent and pattern of cartilage loss are not associated with patient reported outcomes before or after total knee arthroplasty in end-stage knee osteoarthritis / C. E. H. Scott, G. Holland, O. J. F. Keenan [et al.] // The Knee. 2021 Aug. Vol. 31. P. 54–63. DOI: 10.1016/j.knee.2021.04.003
20. Biomechanical markers associations with pain, symptoms, and disability compared to radiographic severity in knee osteoarthritis patients: a secondary analysis from a cluster randomized controlled trial / F. Bensalma, N. Hagemeister, A. Cagnin [et al.] // BMC Musculoskeletal disorders. 2022 Oct. Vol. 23, № 1. P. 896. DOI: 10.1186/s12891-022-05845-1
21. The correlation between clinical and radiological severity of osteoarthritis of the knee / W. Steenkamp, P. A. Rachuene, R. Dey [et al.] // SICOT-J. 2022. Vol. 8. P. 14. DOI: 10.1051/sicotj/2022014

Поступила 16.06.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Christofides I, Vavliakis I, de Klerk HH, Broekman M, Verheyen CC, Doornberg JN. Prevalence of hip and knee osteoarthritis in Europe: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskeletal Disorders. 2026 Jan;27(1):155. doi: 10.1186/s12891-026-09493-7
2. World Health Organization. Osteoarthritis. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis [Accessed 29th September 2026].
3. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Rheumatology. 2023 Aug;5(9):e508-e522. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7
4. Yan H, Guo J, Zhou W, Dong C, Liu J. Health-related quality of life in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. Psychology Health & Medicine. 2022 Sep;27(8):1859-1874.
5. On the approval of a clinical protocol for the diagnosis and treatment of patients (adult population) with rheumatic diseases in the provision of medical care in outpatient and inpatient conditions of district, oblast and republican health organizations: prikaz M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 10 maya 2012 g. № 522. Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Belarus'. URL: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/revmatologiya.php [Accessed 25th April 2026]. (In Russ.).
6. Martusevich NA, Soroka NF, Tyabut TB, Rudoy AS, Kunder EV, Rudenko EV, i dr. National guidelines for the treatment and care of patients with rheumatic diseases. Retsept. 2021;(2):261-306. (In Russ.).
7. Polyarthrosis (generalized osteoarthritis). Rubrikator. Klinicheskie rekomendatsii. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/256_2 [Accessed 29th September 2026].
8. Osteoarthrosis Committee of Chinese Aging Well Association. Guideline for diagnosis and non-surgical treatment of early-stage knee osteoarthritis (2024 edition). Zhonghua Yi Xue Za Zhi. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20240503-01035
9. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care & Research. 2020 Feb;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131
10. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
11. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
12. Bharadwaj UU, Lynch JA, Joseph GB, Akkaya Z, Nevitt MC, Lane NE, et al. Intra-articular Knee Injections and Progression of Knee Osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative. Radiology. 2025 May;315(2):e233081. doi: 10.1148/radiol.233081
13. Shilina KG, Vykhristenko LR. Intravenous injections of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee joint: a brief overview. Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. 2025;24(3):9-17. (In Russ.).
14. Chevalier X, Sheehan B. Predictors of Clinical Benefit with Intra-articular Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis – A Narrative Review. Current Rheumatology Reviews. 2024;20(4):379-387. doi: 10.2174/0115733971274662240108074038
15. Conrozier T, Raman R, Diraçoglu D, Montfort J, Bard H, Baron D, et al. EUROVISCO Consensus

Guidelines for the Use of Hyaluronic Acid Viscosupplementation in Knee Osteoarthritis Based on Patient Characteristics. Cartilage. 2025 Dec;16(4):438-452. doi: 10.1177/19476035241271970
16. Fuggle N, Rannou F, Maheu E, Migliore A, Al-Daghri N, Alokail M, et al. Expert consensus on hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: a patient-centered approach. Aging Clinical and Experimental Research. 2026 Apr;38(1):110. doi: 10.1007/s40520-026-03366-8
17. Glinkowski WM, Tomaszewski W. Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Umbrella Review. Journal of Clinical Medicine. 2025;14(4):1272. doi: 10.3390/jcm14041272
18. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, et al. OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. Osteoarthritis and Cartilage. 2004 May;12(5):389-399. doi: 10.1016/j.joca.2004.02.001
19. Scott CEH, Holland G, Keenan OJF, Ross LA, MacDonald DJ, Lawson GM, et al. Radiographic severity, extent and pattern of cartilage loss are not associated with patient reported outcomes before or after total knee arthroplasty in end-stage knee osteoarthritis. The Knee. 2021 Aug;31:54-63. doi: 10.1016/j.knee.2021.04.003
20. Bensalma F, Hagemeister N, Cagnin A, Ouakrim Y, Bureau NJ, Choinière M, et al. Biomechanical markers associations with pain, symptoms, and disability compared to radiographic severity in knee osteoarthritis patients: a secondary analysis from a cluster randomized controlled trial. BMC Musculoskeletal Disorders. 2022 Oct;23(1):896. doi: 10.1186/s12891-022-05845-1
21. Steenkamp W, Rachuene PA, Dey R, Mzayiya NL, Ramasuvha BE. The correlation between clinical and radiological severity of osteoarthritis of the knee. SICOT-J. 2022;8:14. doi: 10.1051/sicotj/2022014

Submitted 16.06.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
Шилина Кристина Геннадьевна – старший преподаватель кафедры общей врачебной практики, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», e-mail: beshta.kris@yandex.ru;
Л.Р. Выхристенко – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», https://orcid.org/0000-0002-6149-6973.

Information about authors:
Kristina G. Shilina – senior teacher of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: beshta.kris@yandex.ru;
L.R. Vykhrystenka – Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0000-0002-6149-6973.

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.58

Роль иммуногистохимических маркеров в дифференциальной диагностике степени тяжести цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений

Л.Ф. Можейко, Т.В. Пинчук, Т.А. Летковская, Е.А. Анфиногенова

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 58-65.

The role of immunohistochemical markers in the differential diagnosis of severity degree of cervical squamous intraepithelial lesions

L.F. Mozheiko, T.V. Pinchuk, T.A. Liatkouskaya, E.A. Anfinogenova

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):58-65.

Резюме.
Цель исследования – оценить роль экспрессии биомолекулярных маркеров p16INK4a, сурвивина и цитокератинов AE1/AE3 в дифференциальной диагностике степени тяжести цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений в раннем репродуктивном периоде.
Материал и методы: Проведено патологоанатомическое и иммуногистохимическое исследование 118 образцов биопсийного материала, полученного от 118 женщин в возрасте 18–35 лет с цервикальными интраэпителиальными плоскоклеточными поражениями, ассоциированными с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). В зависимости от степени поражения случаи разделены на 2 группы: LSIL (n=68) и HSIL (n=50). Иммуногистохимическое исследование выполнено с антителами к p16INK4a, сурвивину и цитокератинам AE1/AE3. Количественную оценку экспрессии проводили с использованием программного обеспечения Aperio ImageScope с алгоритмом Positive Pixel Count. Оценивали позитивность экспрессии и индекс интенсивности экспрессии. Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27.0.1. Для оценки диагностической ценности маркеров проводили ROC-анализ.
Результаты. В группе HSIL отмечено усиление интенсивности и повышение позитивности экспрессии p16INK4a ($p<0,001$) и сурвивина ($p=0,001$ и $p<0,001$ соответственно), а также снижение позитивности экспрессии цитокератинов AE1/AE3 ($p<0,001$) по сравнению с группой LSIL. Наибольшей диагностической ценностью обладала позитивность экспрессии p16INK4a (AUC=0,82, чувствительность 74,0%, специфичность 88,2% при пороговом значении 0,246). Позитивность экспрессии цитокератинов AE1/AE3 (AUC=0,69) является противоположным маркером: превышение порогового значения 0,631 указывает на низкую степень цервикального поражения.
Заключение. Иммуногистохимическое исследование с комплексной оценкой позитивности экспрессии p16INK4a и цитокератинов AE1/AE3 обладает высокой диагностической ценностью в дифференциальной диагностике степени тяжести цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений в раннем репродуктивном периоде.
Ключевые слова: цервикальное интраэпителиальное плоскоклеточное поражение, LSIL, HSIL, p16INK4a, сурвивин, цитокератины AE1/AE3, иммуногистохимический анализ, ранний репродуктивный период.

Abstract.
Objectives. To evaluate the diagnostic significance of p16INK4a, survivin, and cytokeratin AE1/AE3 expression in the differential diagnosis of severity of cervical squamous intraepithelial lesions.
Material and Methods. A histopathological and immunohistochemical study was performed on 118 biopsy specimens obtained from 118 women aged 18–35 years with HPV-associated cervical squamous intraepithelial lesions. According to the lesion grade, the cases were divided into two groups: LSIL (n=68) and HSIL (n=50). Immunohistochemical staining

was performed using antibodies against p16INK4a, survivin, and cytokeratins AE1/AE3. Quantitative assessment of marker expression was performed using Aperio ImageScope software (with the algorithm Positive Pixel Count), with evaluation of expression positivity and expression intensity index. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 27.0.1. ROC analysis was performed to evaluate the diagnostic value of the markers.
Results. Patients with HSIL demonstrated increased expression intensity and a higher proportion of p16INK4a- ($p<0,001$) and survivin-positive cells ($p=0,001$ and $p<0,001$, respectively), as well as reduced positivity for cytokeratins AE1/AE3 ($p<0,001$). Among the investigated biomarkers, p16INK4a expression positivity demonstrated the highest diagnostic performance (AUC=0,82), with a sensitivity of 74,0% and specificity of 88,2% at a cutoff value of 0,246. Cytokeratin AE1/AE3 expression positivity (AUC=0,69) acted as an inverse marker, where exceeding the cutoff value of 0,631 indicates a low-grade cervical lesion.
Conclusions. Immunohistochemical assessment of p16INK4a, survivin, and cytokeratin AE1/AE3 expression demonstrates substantial diagnostic value for differentiating the grade of cervical squamous intraepithelial lesions in women of early reproductive age.
Keywords: cervical intraepithelial squamous lesions, LSIL, HSIL, p16INK4a, survivin, AE1/AE3 cytokeratin, immunohistochemical analysis, early reproductive age.

Введение

Своевременная диагностика предраковой патологии шейки матки остается одной из приоритетных задач акушерско-гинекологической практики. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, начиная с 2014 года, применяется двухступенчатая система стратификации цервикальных поражений: поражения низкой степени (LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion) характеризуются высокой частотой спонтанной регрессии, что требует лишь медицинского наблюдения, тогда как поражения высокой степени (HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion) относятся к облигатным предраковым состояниям ввиду низкой вероятности обратного развития и высокого риска прогрессирования в инвазивную карциному, что обусловливает необходимость их своевременной диагностики и лечения [1, 2].

Верификация степени цервикального поражения выполняется путем гистологического исследования биоптатов шейки матки. При этом проблема дифференциации поражений шейки матки низкой и высокой степени не теряет своей актуальности, в особенности у женщин раннего репродуктивного периода, поскольку ошибочная диагностика может привести к несвоевременной постановке диагноза либо к необоснованным лечебно-диагностическим вмешательствам, оказывающим влияние на фертильную функцию [3]. В связи с этим возникает необходимость в объективных методах уточняющей диагностики, одним из которых является иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптатов шейки матки.

ИГХ позволяет визуализировать экспрессию специфических белков и получить информацию о пролиферативной активности, состоянии клеточного цикла и апоптоза. В отличие от рутинного гистологического исследования, оно дает возможность оценить биологический потенциал цервикального поражения, что особенно важно для пограничной патологии шейки матки. С практической точки зрения ИГХ позволяет повысить точность диагностики HSIL, снизить частоту гипердиагностики и, следовательно, необоснованных эксцизий, сохраняя репродуктивное здоровье молодых женщин.

В настоящем исследовании проанализированы три биомолекулярных маркера, отражающих ключевые звенья неопластической трансформации: p16INK4a (маркер трансформирующей папилломавирусной инфекции) [4], сурвивин (ингибитор апоптоза) [5] и цитокератины AE1/AE3 (белок промежуточных филаментов, отражающий изменения эпителиальной дифференцировки) [6, 7].

Цель исследования: оценить роль экспрессии биомолекулярных маркеров p16INK4a, сурвивина и цитокератинов AE1/AE3 в дифференциальной диагностике степени тяжести цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений.

Материал и методы

Исследование носило двухэтапный характер. На клиническом этапе в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска (клиническая база кафедры акушерства и гинекологии с курсом повышения квалификации и переподготовки УО «Белорусский государственный медицинский

университет») в период с 2020 по 2025 годы обследована 191 женщина с гистологически подтвержденным диагнозом «Цервикальное интраэпителиальное плоскоклеточное поражение», ассоциированным с вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). На иммуногистохимическом этапе в окончательный анализ отобрано 118 пациентов, биопсийный материал экзоцервикса которых соответствовал требованиям количественного иммуногистохимического анализа.

Критериями включения в исследование явились: возраст 18-35 лет, положительный результат генотипирования ВПЧ ВКР, гистологическое подтверждение диагноза. Критериями невключения в исследование определены беременность и лактация, вакцинация против ВПЧ ВКР в анамнезе, отрицательный результат ВПЧ-генотипирования, отсутствие гистологического подтверждения диагноза, технические артефакты, которые могли повлиять на достоверность количественного ИГХ-анализа.

В зависимости от степени цервикального интраэпителиального плоскоклеточного поражения все случаи были разделены на 2 группы: 68 (57,63%) с низкой степенью цервикального поражения – LSIL и 50 (42,37%) с высокой степенью цервикального поражения – HSIL.

Протокол исследования и форма добровольного информированного согласия одобрены Комитетом по биомедицинской этике БГМУ (протокол № 8 от 07.05.2024).

Биопсийный материал после фиксации в 10% нейтральном забуференном формалине подвергали стандартной проводке через спирты восходящей концентрации с последующей заливкой в парафин. Из полученных парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином для морфологической верификации диагноза.

Гистологическую оценку материала проводили согласно двухступенчатой классификации ВОЗ (WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 2014, 2020), в соответствии с которой цервикальные интраэпителиальные плоскоклеточные поражения классифицируют как поражения низкой (LSIL, МКБ-10 – N87.0) и высокой (HSIL, МКБ-10 – N87.1, N87.2, D06) степени [1, 8].

ИГХ-исследование выполняли на парафиновых срезах толщиной 4 мкм, помещенных на адгезивные стекла. Депарафинизацию и регидратацию срезов проводили стандартным методом в ксилоле и спиртах убывающей концентрации. Демаскировку антигенов проводили в системе Pascal (Dako, США) в течение 1,5 минут с последующим охлаждением при комнатной температуре в течение 20 минут с использованием следующих буферных растворов: High pH (pH 9,0) – для p16INK4a и сурвивина, цитратный буфер (pH 6,0) – для цитокератинов AE1/AE3. Эндогенную пероксидазу блокировали 3% раствором перекиси водорода в течение 10 минут. Для снижения неспецифического связывания срезы инкубировали с 1% раствором бычьего сывороточного альбумина (BSA) в течение 30 минут. Затем на срезы наносили первичные антитела с последующей инкубацией в течение 30 минут при постоянном перемешивании на шейкере и 60 минут – при комнатной температуре. Использовались следующие первичные антитела: p16INK4a (клон JC2) – моноклональные антитела мыши (ZETA, кат. № Z2567ML, США) в разведении 1:100; сурвивин (клон EP2880Y) – моноклональные антитела кролика (BioGenex, кат. № NU503–UC, США) в разведении 1:300; цитокератины (клон AE1 + AE3) – моноклональные антитела мыши (Diagnostic BioSystems, кат. № Mob190, США) в разведении 1:300. Постановка ИГХ-реакций осуществлялась в соответствии со стандартными протоколами производителей.

После инкубации с первичными антителами срезы отмывали в трис-буферном растворе (TBS) 3 раза по 5 минут. Затем наносили универсальную визуализирующую систему (Universal ZETA) и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре и снова отмывали в TBS 3 раза по 5 минут. Визуализацию связанных антител проводили с использованием универсальной системы визуализации (Universal ZETA) и хромогена DAB с докрашиванием гематоксилином Майера. Сканирование осуществляли в автоматическом режиме на увеличении, эквивалентном объективу ×40 (MoticEasyScan Pro, Китай).

Количественную оценку экспрессии маркеров проводили с использованием программного обеспечения Aperio ImageScope (Leica Biosystems, США) с алгоритмом Positive Pixel Count. Область интереса (ROI – Region of Interest) ограничивали эпителиальным пластом. Оценивали позитивность экспрессии и индекс интенсивности экспрессии. Позитивность экспрессии рассчитывалась как отношение числа позитивных пикселей к общему числу пикселей в области

интереса и выражалась в долях от 0 до 1. Индекс интенсивности экспрессии представлял собой среднюю интенсивность окрашивания в иммунопозитивных участках, выраженную в условных единицах (градациях серого) от 0 до 255, где 0 соответствует наиболее интенсивному окрашиванию, 255 – отсутствию окрашивания. Таким образом, индекс интенсивности экспрессии имеет обратную взаимосвязь с визуальной оценкой: чем ниже числовое значение показателя, тем интенсивнее окраска. Для повышения объективности количественной оценки и минимизации влияния внутритканевой гетерогенности анализ каждого препарата выполняли в трёх репрезентативных полях зрения. Результаты значений позитивности и индекса интенсивности для каждого пациента рассчитывали, как среднее арифметическое из трёх измерений. Пропущенных значений в анализируемых показателях не было; все 118 наблюдений были включены в анализ.

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27.0.1 (IBM, Corp., Armonk, NY, США). Характер распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение количественных переменных, соответствующих нормальному распределению, в двух независимых группах проводили с помощью t-критерия Стьюдента с предварительной проверкой равенства дисперсий по критерию Ливиня; при неравенстве дисперсий использовали t-критерий с поправкой Уэлча. Сравнение количественных переменных с распределением, отличным от нормального, проводили с помощью непараметрического U–критерия Манна–Уитни.

Описательную статистику количественных показателей с ненормальным распределением приводили в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q1; Q3]. Для показателей с нормальным распределением приводили среднее значение и стандартное отклонение (M±SD). Для количественной характеристики силы выявленных межгрупповых различий при использовании U–критерия Манна–Уитни рассчитывали коэффициент r Розенталя, при использовании t-критерия Стьюдента – d Коэна. Критический уровень значимости (p) составлял $p<0,05$.

Для оценки диагностической ценности каждого биомолекулярного маркера в отношении выявления HSIL применяли ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC), порогового значения (Cut-off), и 95% доверительного интервала (95% ДИ), диагностической чувствительности и специфичности.

Результаты

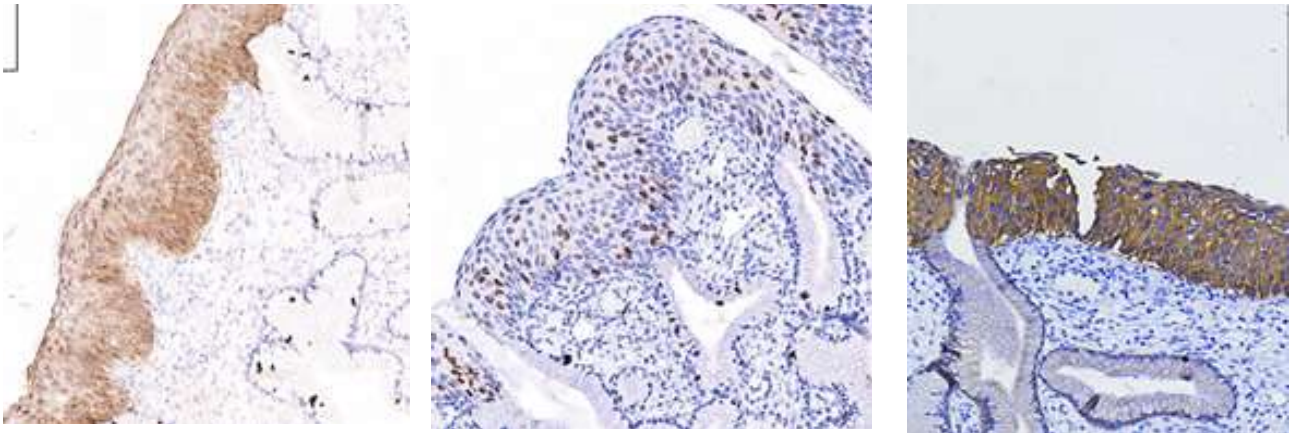
Визуальная оценка ИГХ-препаратов выявила гетерогенность исследуемых маркеров. Так, для p16INK4a в отношении высокой степени цервикального поражения преобладал диффузный вариант окрашивания, тогда как для низкой – блочный и мозаичный. Сурвивин демонстрировал преимущественно ядерную экспрессию с различной степенью гетерогенности. Экспрессия цитокератинов AE1/AE3 характеризовалась диффузным цитоплазматическим паттерном при низкой степени цервикального поражения и снижением позитивности при HSIL. Количественный анализ исследуемых биомолекулярных маркеров представлен в таблице 1.

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что в группе пациентов с HSIL отмечалось статистически значимое усиление интенсивности и повышение позитивности экспрессии p16INK4a по сравнению с женщинами группы LSIL ($p<0,001$). Данный маркер является суррогатным маркером трансформирующей ВПЧ-инфекции, отражающим интеграцию вирусного генома и нарушение клеточного цикла [4, 9]. Аналогичная динамика выявлена в отношении сурвивина: с увеличением степени цервикального поражения возрастала интенсивность окраски ($p=0,001$), и повышалась позитивность ($p<0,001$), что позволяет рассматривать сурвивин как дополнительный маркер цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений высокой степени. Несмотря на недостаточную изученность роли данного биомолекулярного маркера в цервикальном канцерогенезе, данные литературы свидетельствуют о его участии в клеточной пролиферации и прогрессировании цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений, что подтверждается результатами нашего исследования [10]. Для цитокератинов AE1/AE3 в группе HSIL отмечена тенденция к снижению интенсивности экспрессии по сравнению с группой LSIL, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,112$), тогда как позитивность экспрессии уменьшалась статистически значимо ($p<0,001$). Снижение позитивности экспрессии цитокератинов отражает утрату эпителиальной дифференцировки и дезорганизацию цитоскелета по мере прогрессирования цервикального поражения.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика экспрессии биомолекулярных маркеров у женщин анализируемых групп

Биомолекулярный маркер	1-ая группа, LSIL (n=68)	2-ая группа, HSIL (n=50)	p	z	r
Индекс интенсивности p16INK4a (усл. ед.)	179 [167; 196]	151 [139; 175]	<0,001	-5,152	0,372
Позитивность экспрессии p16INK4a	0,040 [0,000; 0,170]	0,505 [0,113; 0,750]	<0,001	-5,935	0,429
Индекс интенсивности сурвивина (усл. ед.)	160 [143; 178]	148 [129; 160]	0,001	-3,333	0,241
Позитивность экспрессии сурвивина	0,010 [0,000; 0,010]	0,025 [0,010; 0,070]	<0,001	-4,779	0,345
Индекс интенсивности цитокератинов AE1/AE3* (усл. ед.)	142±16,1	147,1±18,0	0,112	d (Коэна)=-0,298	
Позитивность экспрессии цитокератинов AE1/AE3	0,710 [0,550; 0,810]	0,570 [0,460; 0,678]	<0,001	-3,524	0,254

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1; Q3] для показателей с ненормальным распределением. Для индекса интенсивности цитокератинов AE1/AE3 данные представлены в виде M±SD (распределение нормальное, использован t-критерий Стьюдента). z – стандартизированная статистика U–критерия Манна–Уитни; r – коэффициент корреляции Розенталя. Для индекса интенсивности меньшие значения соответствуют более интенсивному окрашиванию.



A B C

Рисунок 1 – Примеры ИГХ-окрашивания биоптатов шейки матки: A – p16INK4a (диффузная ядерно-цитоплазматическая экспрессия, захватывающая всю толщу эпителия) у пациента с HSIL, B – сурвивин (гетерогенная ядерная экспрессия) у пациента с HSIL, C – цитокератины AE1/AE3 (диффузная цитоплазматическая экспрессия во всех слоях эпителия) у пациента с LSIL. Визуализация: DAB, контрастирование гематоксилином Майера, увеличение ×10; масштабная линейка 200 мкм

Согласно исследованиям зарубежных авторов определение экспрессии цитокератинов AE1/AE3 рекомендовано для дифференциальной диагностики цервикальных поражений в комбинации с другими биомолекулярными маркерами [11].

На рисунке 1 представлены фотограммы с экспрессией изучаемых биомолекулярных маркеров при ИГХ-реакции с антителами.

Для оценки диагностической ценности биомолекулярных маркеров в выявлении цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений высокой степени проведен ROC-анализ, результаты которого отражены в таблице 2.

Позитивность экспрессии p16INK4a продемонстрировала наибольшую диагностическую ценность (AUC=0,820, p<0,001). При пороговом значении 0,246 чувствительность данного маркера составила 74,0%, специфичность – 88,2%. Несколько меньшей диагностической ценностью обладал индекс интенсивности p16INK4a (AUC=0,778, p<0,001) с пороговым значением 174,8 (чувствительность 69,0%, специфичность 74,0%).

Таблица 2 – Диагностическая ценность показателей экспрессии биомолекулярных маркеров в выявлении HSIL

Биомолекулярный маркер	AUC	95% ДИ	p	Cut-off	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Позитивность экспрессии p16INK4a	0,820	0,736–0,903	<0,001	0,246	74,0	88,2
Индекс интенсивности p16INK4a	0,778	0,692–0,865	<0,001	174,8	69,0	74,0
Позитивность экспрессии сурвивина	0,755	0,666–0,845	<0,001	0,015	62,0	79,4
Позитивность экспрессии цитокератинов AE1/AE3	0,690	0,594–0,786	<0,001	0,631	66,2	70,0

Примечание: AUC – площадь под кривой, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, Cut-off – пороговое значение по индексу Юдена.

Позитивность экспрессии сурвивина также продемонстрировала статистически значимую диагностическую ценность (AUC=0,755, p<0,001) с пороговым значением 0,015 (чувствительность 62,0%, специфичность 79,4%). Позитивность экспрессии цитокератинов AE1/AE3 имела противоположную тенденцию: при пороговом значении 0,631 этот маркер с чувствительностью 66,2% и специфичностью 70,0% указывал на низкую степень цервикального поражения (AUC=0,690).

Обсуждение

Полученные нами результаты согласуются с представлением о p16INK4a как о высокочувствительном маркере трансформирующей ВПЧ-инфекции, что подтверждается результатами метаанализов и многоцентровых исследований [12, 13]. Вместе с тем в литературе накоплены сведения о случаях, когда интерпретация отдельных паттернов окрашивания p16INK4a затруднена: диффузная высокая позитивность экспрессии описана при LSIL, а пограничные варианты и p16-негативные цервикальные поражения высокой степени способны приводить к расхождениям в оценке степени поражения [14, 15]. Кроме того, у молодых женщин в связи с незрелой метаплазией возможны расхождения в экспрессии p16INK4a, что указывает на ограниченную диагностическую ценность изолированной иммуногистохимической оценки [15]. Это обосновывает целесообразность комплексной оценки с включением дополнительных маркеров, в частности, сурвивина и цитокератинов AE1/AE3.

В настоящей работе дополнены существующие данные оценки экспрессии биомолекулярных маркеров в раннем репродуктивном периоде при цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражениях, поскольку именно в этой возрастной группе точность верификации степени цервикального поражения представляет особую прогностическую значимость. Полученные результаты согласуются с литературными сведениями о нарастании экспрессии сурвивина по мере увеличения степени цервикального поражения [10], а также о снижении позитивности экспрессии цитокератинов AE1/AE3 при утрате эпителиальной дифференцировки [11].

Заключение

Проведенное исследование подтвердило, что иммуногистохимическое исследование с оценкой экспрессии p16INK4a, сурвивина и цитокератинов AE1/AE3 является эффективным методом дифференциальной диагностики степени цервикального поражения у женщин в раннем репродуктивном периоде. Установлено, что наибольшей диагностической ценностью среди исследованных биомолекулярных маркеров обладает позитивность экспрессии p16INK4a (AUC=0,82, чувствительность 74,0%, специфичность 88,2% при пороговом значении 0,246, p<0,001). Позитивность экспрессии цитокератинов AE1/AE3 (AUC=0,69, чувствительность 66,2%, специфичность 70,0% при пороговом значении 0,631, p<0,001) является протективным маркером, превышение порогового значения которого свидетельствует в пользу низкой степени цервикального поражения.

Полученные результаты позволяют рассматривать комплексную оценку позитивности экс-

прессии p16INK4a и цитокератинов AE1/AE3 для повышения точности верификации цервикальных интраэпителиальных плоскоклеточных поражений высокой степени с целью снижения частоты необоснованных лечебно-диагностических вмешательств и сохранения репродуктивного здоровья молодых женщин.

Литература

1. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors / A. K. Höhn, C. E. Brambs, G. G. R. Hiller [et al.] // Geburtshilfe und frauenheilkunde. 2021 Oct. Vol. 81, № 10. P. 1145–1153. DOI: 10.1055/a-1545-4279
2. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: Use of human papillomavirus (HPV) DNA genotyping [Internet]. Geneva : World Health Organization, 2026. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK622615/ (date of access: 08.10.2026).
3. Khieu, M. High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion of the Cervix / M. Khieu, S. L. Butler // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430728/ (date of access: 08.10.2026).
4. Ansari, S. N. Immunohistochemical Expression of P16 in Cervical Lesions: An Observational Study / S. N. Ansari, R. Kunwar, S. A. Vaidya // Journal of the Nepal Medical Association. 2025 Nov. Vol. 63, № 291. P. 823–827. DOI: 10.31729/jnma.v63i2091.9228
5. The survivin molecule as a double-edged sword in cellular physiologic and pathologic conditions and its role as a potential biomarker and therapeutic target in cancer / A. Rafatmanesh, M. Behjati, N. Mobasseri [et al.] // Journal of cellular physiology. 2020 Feb. Vol. 235, № 2. P. 725–744. DOI: 10.1002/jcp.29027
6. Integrating Biomarkers into Cervical Cancer Screening - Advances in Diagnosis and Risk Prediction: A Narrative Review / T. Gisca, D. R. Matasariu, A. Ursache [et al.] // Diagnostics (Basel). 2025 Dec. Vol. 15, № 24. Art. 3231. DOI: 10.3390/diagnostics15243231
7. Vimentin and cytokeratin: Good alone, bad together / N. A. Kuburich, P. den Hollander, J. T. Pietz, S. A. Mani // Seminars in cancer biology. 2022 Nov. Vol. 86, pt. 3. P. 816–826. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.12.006
8. Swain, M. Update in Pathological Classification of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer / M. Swain // Journal of colposcopy and lower genital tract pathology. 2023 May-Aug. Vol. 1, № 2. P. 56–63. DOI: 10.4103/JCLGTP.JCLGTP_17_23
9. Ablaza, A. C. p16 / A. C. Ablaza, R. Gupta, T. Fielder // Pathology Outlines.com. URL: https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsp16.html (date of access: 08.10.2026).
10. Sridevi, G. Role of Survivin Expression in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Its Implications for Cervical Carcinogenesis / G. Sridevi, R. Priya, M. Lily Malar // International journal of medical and pharmaceutical research. 2025. Vol. 6, № 5. P. 326–330. DOI: 10.5281/zenodo.17140885
11. The Role of Cytokeratin 7 and Cytokeratin 19 Immunohistochemistry in the Evaluation of Human Papillomavirus-Induced Cervical Squamous Precursor Epithelial Lesions / F. Al Hinai, R. Al Shamsi, S. Al Husaini [et al.] // Pathobiology. 2025. Vol. 92, № 4. P. 216–223. DOI: 10.1159/000545229
12. Predictive value of p16INK4a, Ki-67 and ProExC immunoqualitative features in LSIL progression into HSIL / L. Ding, L. Song, W. Zhao [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. 2020 Apr. Vol. 19, № 4. P. 2457–2466. DOI: 10.3892/etm.2020.8496
13. Прогностическое значение маркеров Ki-67 и P16/INK4a в гистологической диагностике степени дисплазии шейки матки / Т. А. Димитриади, Д. В. Бурцев, Е. А. Дженкова [и др.] // Research'n practical medicine journal. 2020. Т. 7, № 1. С. 8–15. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-1-1
14. Liu, J. The value of Ki67 for the diagnosis of LSIL and the problems of p16 in the diagnosis of HSIL / J. Liu, S. Su, Y. Liu // Scientific reports. 2022 May. Vol. 12, № 1. Art. 7613. DOI: 10.1038/s41598-022-11584-z
15. Kamal, M. Cervical Pre-cancers: Biopsy and Immunohistochemistry / M. Kamal // Cytojournal. 2022 Jun. Vol. 19. P. 38. DOI: 10.25259/CMAS_03_13_2021

Поступила 30.09.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2021 Oct;81(10):1145-1153. doi: 10.1055/a-1545-4279
2. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: Use of human papillomavirus (HPV) DNA genotyping [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2026. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK622615/ [Accessed 08th October 2026].
3. Khieu M, Butler SL. High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion of the Cervix. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430728/ [Accessed 08th October 2026].
4. Ansari SN, Kunwar R, Vaidya SA. Immunohistochemical Expression of P16 in Cervical Lesions: An Observational Study. Journal of the Nepal Medical Association. 2025 Nov;63(291):823-827. doi: 10.31729/jnma.v63i2091.9228
5. Rafatmanesh A, Behjati M, Mobasseri N, Sarvizadeh M, Mazoochi T, Karimian M. The survivin molecule as a double-edged sword in cellular physiologic and pathologic conditions and its role as a potential biomarker and therapeutic target in cancer. Journal of Cellular Physiology. 2020 Feb;235(2):725-744. doi: 10.1002/jcp.29027
6. Gisca T, Matasariu DR, Ursache A, Socolov DG, Scripcariu IS, Fudulu A, et al. Integrating Biomarkers into Cervical Cancer Screening - Advances in Diagnosis and Risk Prediction: A Narrative Review. Diagnostics (Basel). 2025 Dec;15(24):3231. doi: 10.3390/diagnostics15243231
7. Kuburich NA, den Hollander P, Pietz JT, Mani SA. Vimentin and cytokeratin: Good alone, bad together. Seminars in Cancer Biology. 2022 Nov;86(Pt 3):816-826. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.12.006
8. Swain M. Update in Pathological Classification of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer. Journal of

Colposcopy and Lower Genital Tract Pathology. 2023 May-Aug;1(2):56-63. doi: 10.4103/JCLGTP.JCLGTP_17_23
9. Ablaza AC, Gupta R, Fielder T. p16. Pathology Outlines. com. URL: https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsp16.html [Accessed 08th October 2026].
10. Sridevi G, Priya R, Lily Malar M. Role of Survivin Expression in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Its Implications for Cervical Carcinogenesis. International Journal of Medical and Pharmaceutical Research. 2025;6(5):326-330. doi: 10.5281/zenodo.17140885
11. Al Hinai F, Al Shamsi R, Al Husaini S, Al Rashdi A, Arafa M. The Role of Cytokeratin 7 and Cytokeratin 19 Immunohistochemistry in the Evaluation of Human Papillomavirus-Induced Cervical Squamous Precursor Epithelial Lesions. Pathobiology. 2025;92(4):216-223. doi: 10.1159/000545229
12. Ding L, Song L, Zhao W, Li X, Gao W, Qi Z, et al. Predictive value of p16INK4a, Ki-67 and ProExC immuno-qualitative features in LSIL progression into HSIL. Experimental and Therapeutic Medicine. 2020 Apr;19(4):2457-2466. doi: 10.3892/etm.2020.8496
13. Dimitriadi TA, Burtsev DV, Dzhenkova EA, Gudtskova TN, Dvadnenko KV. Predictive value of Ki-67 and P16/INK4a markers in histological diagnosis of cervical dysplasia degree. Research'n Practical Medicine Journal. 2020;7(1):8-15. (In Russ.). doi: 10.17709/2409-2231-2020-7-1-1
14. Liu J, Su S, Liu Y. The value of Ki67 for the diagnosis of LSIL and the problems of p16 in the diagnosis of HSIL. Scientific Reports. 2022 May;12(1):7613. doi: 10.1038/s41598-022-11584-z
15. Kamal M. Cervical Pre-cancers: Biopsy and Immunohistochemistry. Cytojournal. 2022 Jun;19:38. doi: 10.25259/CMAS_03_13_2021

Submitted 30.09.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
Л.Ф. Можейко – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ПК и П, УО «Белорусский государственный медицинский университет»;
Татьяна Васильевна Пинчук – старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии с курсом ПК и П, УО «Белорусский государственный медицинский университет», https://orcid.org/0009-0008-4922-2591, e-mail: dr.tania.pinchuk@gmail.com;
Т.А. Летковская – к.м.н., доцент, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины с курсом пПК и П, УО «Белорусский государственный медицинский университет»;
Е.А. Анфиногенова – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины с курсом ПК и П, УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Information about authors:
L.F. Mozheiko – Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology with the course of advanced training and retraining, Belarusian State Medical University;
Tatsiana V. Pinchuk – Senior Lecturer of the Chair of Obstetrics and Gynecology with the Course of Advanced Training and Retraining, Belarusian State Medical University, https://orcid.org/0009-0008-4922-2591, e-mail: dr.tania.pinchuk@gmail.com;
T.A. Liatkouskaya – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Chair of Pathological Anatomy and Forensic Medicine with a course of advanced training and retraining, Belarusian State Medical University;
E.A. Anfinogenova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Chair of Pathological Anatomy and Forensic Medicine with a course of advanced training and retraining, Belarusian State Medical University.

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.66

Определение выживаемости и качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и фракцией выброса левого желудочка менее 30%

М.С. Курашов[1,2], С.В. Спиридонов[1], А.С. Кулик[2], В.Н. Леванович[2], А.В. Марочков[2,3]

[1]Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»», г. Минск, Республика Беларусь
[2]Учреждение здравоохранения «Могилёвская областная клиническая больница», г. Могилёв, Республика Беларусь
[3]Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 66-73.

Assessment of survival and quality of life in patients with ischemic heart disease and left ventricular ejection fraction below 30%

M.S. Kurashov[1,2], S.V. Spiridonov[1], A.S. Kulik[2], V.N. Levanovich[2], A.V. Marochkov[2,3]

[1]Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology’’, Minsk, Republic of Belarus
[2]Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus
[3]Vitebsk State Order of People’s Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):66-73.

Резюме.
Цель – оценка эффективности открытой реваскуляризации миокарда и консервативной медикаментозной терапии у пациентов с ИБС с низкой фракцией выброса (менее 30%) путём анализа выживаемости и качества жизни.
Материал и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование, изучены истории болезни пациентов с ИБС и выраженной дисфункцией левого желудочка, которым выполнялось коронарное шунтирование (1 группа) и пациенты, получавшие только консервативную терапию (2 группа), с оценкой качества жизни с помощью Миннесотского опросника качества жизни (MHFLQ) и SF-36.
Результаты. Выявлено достоверное различие в выживаемости двух групп пациентов (p=0,0072). 3-летняя выживаемость в 1 и 2 группах составила 81,7% и 56,2% соответственно. 5-летняя выживаемость пациентов 1 группы – 66,7%, во группе 2 – 42,2%. Консервативная терапия ассоциируется с более чем 2-кратным повышением риска смерти (95% ДИ: 1,25–5,02; p=0,009). Выполнение коронарного шунтирования у пациентов с ИБС и низкой ФВ снижает риск неблагоприятного исхода на 57% по сравнению с консервативным ведением (HR=0,398; 95% ДИ: 0,199–0,798; p=0,009).
Заключение. Выполнение коронарного шунтирования у пациентов с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ менее 30%) ассоциировано с выживаемостью 80,1% через 3 года и 65,4% через 5 лет наблюдения и снижением риска неблагоприятного исхода на 60,2% по сравнению с пациентами, получающими только медикаментозную терапию. Согласно результатам Миннесотского опросника качества жизни (MHFLQ) и опросника качества жизни SF 36, пациенты с низкой ФВЛЖ менее 30%, которым выполнялось коронарное шунтирование, имеют достоверно лучшее качество жизни, чем пациенты, получающие консервативную терапию.
Ключевые слова: кардиохирургия, коронарное шунтирование, медикаментозная терапия, низкая фракция выброса, выживаемость, качество жизни.

Abstract.
Objectives. To evaluate the effectiveness of surgical myocardial revascularization and conservative medical therapy in patients with coronary artery disease (CAD) and low ejection fraction (<30%) by analyzing survival and quality of life.
Material and methods. A retrospective cohort study was conducted. We reviewed the medical records of patients with coronary artery disease (CAD) and severe left ventricular dysfunction who underwent coronary artery bypass grafting

(CABG) (group 1) and those who received conservative therapy alone (group 2). Quality of life was assessed using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) and the SF-36.
Results. A significant difference in survival between the two patient groups was observed (p=0.0072). The 3-year survival rates in groups 1 and 2 were 81.7% and 56.2%, respectively. The 5-year survival rate was 66.7% in group 1 and 42.2% in group 2. Conservative therapy was associated with a more than 2-fold increased risk of death (95% CI: 1.25–5.02; p=0.009). Coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease and low ejection fraction reduced the risk of adverse outcomes by 57% compared with conservative management (HR=0.398; 95% CI: 0.199–0.798; p=0.009).
Conclusions. Coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with coronary artery disease (CAD) and left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction <30%) was associated with 3-year and 5-year survival rates of 80.1% and 65.4%, respectively, and 60.2% reduction in the risk of adverse outcomes compared with patients receiving medical therapy alone. According to the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) and the SF-36 Quality of Life Questionnaire, patients with low LVEF (<30%) who underwent CABG had a significantly better quality of life than those receiving conservative therapy.
Keywords: cardiac surgery, coronary artery bypass grafting, medical therapy, low ejection fraction, survival, quality of life.

Введение

Проблема лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка менее 30% долгие годы остается одной из наиболее сложных проблем современной кардиологии [1]. Пациенты данной группы характеризуются высоким риском внезапной сердечной смерти и частыми госпитализациями в кардиологические стационары [2, 3].

Традиционная консервативная медикаментозная терапия рассматривается как базовый метод ведения больных с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Данная группа пациентов длительно получает медикаментозную терапию, при этом возможности консервативной терапии в улучшении сократительной способности миокарда ограничены. В то же время коронарное шунтирование (КШ) у данных пациентов сопряжено с высокими операционными рисками, тяжелым послеоперационным периодом и высоким риском негативного исхода [4, 5], отдалённые результаты таких вмешательств являются предметом пристального внимания кардиохирургов на протяжении длительного времени.

В настоящее время идёт активное обсуждение терапии данных пациентов. Выбор метода лечения основывается на сравнении долгосрочных результатов хирургического лечения пациентов методом коронарного шунтирования и пациентов, которым назначалась консервативная терапия. Первые исследования по данной теме датированы 1980 годом. При поиске по ключевым словам «coronary artery bypass grafting», «medical therapy», «low ejection fraction» в базе данных PubMed найдено 32 публикации в интервале с 1981 по июнь 2026 гг. Важно отметить, что существующие исследования немногочисленны, результаты неоднозначны и противоречивы, что поддерживает важность и необходимость продолжения исследований.

Целью настоящего исследования является оценка эффективности открытой реваскуляризации миокарда и консервативной медикаментозной терапии у пациентов с ИБС с низкой фракцией выброса (менее 30%) путём анализа выживаемости и качества жизни.

Материал и методы

Нами проведено ретроспективное когортное исследование, были изучены истории болезней пациентов с ИБС и выраженной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в период с 2020 по 2024 гг.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты ХСН II–IV ФК (NYHA) с ишемической болезнью сердца (ИБС) с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 30%), возраст пациентов старше 18 лет.

Критериями исключения являлись: острый аортальный синдром, острый инфаркт миокарда, операции на работающем сердце.

Показания к проведению кардиохирургических вмешательств: ишемическая болезнь сердца (ИБС) с тяжелым мультифокальным поражением коронарных артерий, сопутствующие тяжелые пороки клапанного аппарата сердца.

Нами проанализированы 124 случая лечения пациентов с выраженным снижением систолической функции ЛЖ (фракция выброса менее 30%), которые получали медикаментозную терапию согласно протоколам МЗ РБ, с последующим раз-

делением пациентов на 2 группы: 1-ую группу составляют 59 пациентов, которым было выполнено оперативное лечение по реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования; вторая группа включала 65 пациентов, которым была назначена консервативная медикаментозная терапия ИБС.

Все пациенты были обследованы ангиографически, всем выполнялась эхокардиография, включающая комплексное 2D и допплеровское исследование сердца с определением всех метрических параметров миокарда.

В таблице 1 представлены антропометрические данные пациентов. Эхокардиографическая характеристика групп представлена в таблице 2.

В исследование включены пациенты с СН ФК II–IV функциональным классом по NYHA (New-York Heart Association – Functional Classification): II ФК – 27 пациентов в 1 группе и 25 во 2 группе; ФК II-III – 3 пациента в 1 группе, 2 во 2 группе; ФК III – 28 и 32 пациента (1 и 2 группа соответственно); ФК IV класса – 5 пациентов во 2 группе.

Сопутствующая патология: постинфарктный к-з (35 и 48 пациентов соответственно), артериальная гипертензия (АГ) (54 и 42 пациента), атеросклероз брахиоцефальных артерий – 28 (1 группа) и 33 пациента (2 группа), сахарный диабет (СД) 2 типа имели 24 пациента 1 группы, 23 пациента в группе 2. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе отмечено у 6 пациентов в группе 1 и у 8 пациентов группы 2. Фибрилляция предсердий регистрировалась у 16 пациентов (1 группа), 21 пациент (2 группа).

Пациентам проводилась оценка качества жизни (КЖ) с применением специфического опросника качества жизни у пациентов с ХСН (The Minnesota living with heart failure questionnaire) для оценки влияния сердечной недостаточности на повседневную жизнь пациента и неспецифического опросника качества жизни SF-36 [6, 7].

Для оценки эффективности оперативного лечения нами были выбраны первичные (летальность, выживаемость пациентов) и вторичные (качество жизни в послеоперационном периоде) конечные точки.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программного пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ; UQ). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Для анализа таблиц сопряжённости 2×2 и сравнения категориальных переменных применяли критерий χ^2 Пирсона (Pearson's chi-squared test) с расчётом 95% доверительных интервалов. Анализ выживаемости выполняли методом Каплана–Мейера (Kaplan–Meier method) с построением кривых выживаемости. Сравнение кривых выживаемости между группами осуществляли с помощью лог-рангового критерия (Log-rank test). Для количественной оценки влияния фактора на риск летального исхода использовалась регрессионная

Таблица 1 – Антропометрические данные пациентов

	1 группа	2 группа	p
Возраст, лет	64,0 (59,0; 68,0)	61,0 (56,0; 70,0)	0,406[1]
Пол	Муж. 53 (89,8%) Жен. 6 (10,2%)	Муж. 61 (93,8%) Жен. 4 (6,2%)	0,673[2]
Рост, см	173,0 (168,0; 176,0)	175,0 (167,5; 180,0)	0,0543[1]
Масса тела, кг	84,0 (74,0; 96,0)	90,0 (77,0; 99,5)	0,167[1]
ИМТ, кг/м^2	28,9 (25,2; 32,4)	29,0 (26,5; 32,6)	0,595[1]

Примечание: для статистического анализа использованы: 1 – Mann-Whitney U Test, 2 – Pearson's chi-squared test

Таблица 2 – Эхокардиографическая характеристика групп пациентов

	1 группа	2 группа	p, Mann-Whitney U Test
КДО, мм	251,0 (215,0; 299,0)	290,0 (239,0; 327,0)	0,005
КСО, мм	183,0 (157,0; 215,0)	215,0 (185,0; 254,0)	0,001
УО, мм	69,0 (56,0; 82,0)	73,0 (56,0; 84,0)	0,525
ФВ, %,	28,0 (26,0; 30,0)	26,0 (22,0; 29,0)	0,001
ДЛА сист., mmHg	35,0 (25,0; 48,0)	42,0 (32,0; 50,0)	0,036

модель пропорциональных рисков Кокса (Cox proportional hazards model) с расчётом отношения рисков (Hazard Ratio, HR) с 95%. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Пациентам 1 группы проведены успешные операции на сердце в условиях искусственного кровообращения. Риск оперативного вмешательства по шкале EuroSCORE II составил 5,29 (2,56; 9,2)%. На основании предоперационного эхокардиографического исследования КШ дополняли другими хирургическими вмешательствами: пластика митрального клапана (n=32), протезирование митрального клапана (n=1), пластика трёхстворчатого клапана (n=17), пластика левого желудочка (n=12), ушивание ушка ЛП (n=2), пластика ДМПП (n=2).

Установить отдаленные результаты удалось у 120 пациентов (96,7%) путём телефонного анкетирования, 4 пациента (3,2%) выбыли из исследования (потеря контакта с пациентом). В 1 группе период наблюдения составил 884,0 (442,0; 1327,0) суток (мин. 62, макс. 1890 суток). Во 2 группе период наблюдения составил 834,0 (251,0; 1652,0) дней (мин. 20 дней, макс. 2048 дня); (p=0,962, Mann-Whitney U Test).

Анализ отдаленных результатов включал оценку всех случаев летальных исходов. Было зарегистрировано 42 случая летального исхода (33,9%). Средний возраст умерших пациентов составил 61,2±9,9 года (от 43 до 81 лет), медиана возраста составляет 59,5 (53,0; 71,0).

В первой группе пациентов умерло 11 человек (18,6%), 31 летальный случай (47,7%) зарегистрирован во 2 группе.

Ведущей причиной смерти у 38 пациентов явилась декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН). Среди прочих причин смерти зафиксированы: ТЭЛА (n=1), острое нарушение мозгового кровообращения (n=1) и генерализованная вирусная инфекция Covid-19 (n=2).

Медиана выживаемости в 1 группе пациентов не достигнута. Во 2 группе медиана выживаемости составила 4,5 года (95% ДИ: 2,3–4,9 года). Средняя выживаемость в первой группе пациентов составляет – 4,3 года (95% ДИ: 3,8–4,7), во 2 группе – 3,4 года (95% ДИ 2,8–4,0).

Кривые выживаемости Каплан–Мейера для двух групп пациентов представлены на рисунке 1.

Выживаемость через 3 года наблюдения у пациентов в 1 и 2 группах составила 81,7% (95% ДИ 70,2% – 93,2%) и 56,2% (95% ДИ 43,2% – 69,2%) соответственно. 5-летняя выживаемость пациентов 1 группы составила 66,7% (95% ДИ 43,6% – 89,8%), во группе 2 – 42,2% (95% ДИ 27,6% – 56,8%).

Логранговый критерий (Log-rank test) выявил статистически значимые различия между кривыми выживаемости групп ($\chi^2=7,22$, df=1, p=0,0072).

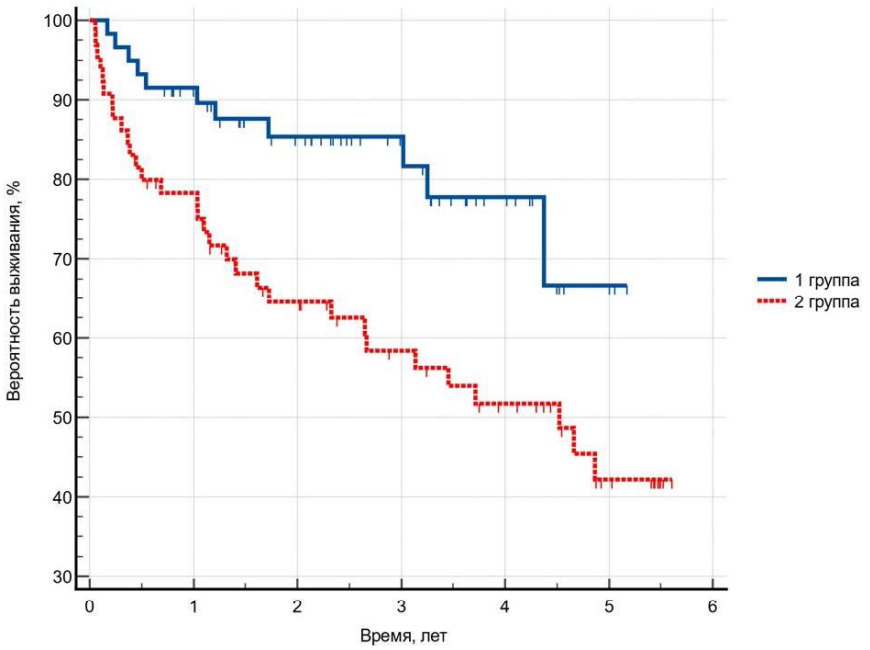


Рисунок 1 – Выживаемость пациентов в 1 и 2 группе

Согласно регрессии пропорциональных рисков Кокса, консервативная терапия ассоциируется с увеличением риска смерти в 2,51 раза (95% ДИ: 1,25–5,02; p=0,009), а выполнение коронарного шунтирования у пациентов снижает риск неблагоприятного исхода на 60,2% (HR=0,398; 95% ДИ: 0,199–0,798; p=0,009).

Всем пациентам в 1 и 2 группах было предложено пройти анкетирование на предмет качества жизни (КЖ). Пациентам, давшим согласие на участие в анкетировании (48 пациентов), были отправлены анкеты, 30 ответов было получено и обработано. Для оценки влияния летальности на общие показатели качества жизни групп пациентов послеоперационный летальный исход кодировался по наименьшему показателю качества жизни.

Качество жизни оценивали с помощью опросников SF-36 (8 шкал, физический и психологический компоненты здоровья) и Миннесотского опросника качества жизни при сердечной недостаточности (MLHFQ). Результаты анализа качества жизни, полученные с помощью опросников SF-36 представлены в таблице 3.

В группе 1 зафиксированы статистически значимо более высокие показатели качества жизни по всем шкалам SF-36 по сравнению с группой 2. Медиана физического функционирования (PF) составила 45,0 (0; 80,0) против 0 (0; 7,5) (p=0,002). Ролевое функционирование (RP) в 1 группе – 0 (0; 50,0) против 0 (0; 0) в группе 2 (p=0,038). Интенсивность боли (BP) – 46,5 (0; 74,0) против 0 (0; 41,0) (p=0,009). Общее состояние здоровья (GH) – 35,0 (0; 61,0) против 0 (0; 25,0) (p=0,004). Жизненная активность (VT) – 47,5 (0; 72,5) против 0 (0; 32,5) (p=0,004). Социальное функционирование (SF) – 62,5 (0; 87,5) против 0 (0; 43,8) (p=0,006). Ролевое эмоциональное функционирование (RE) – 16,7 (0; 50,0) против 0 (0; 0) (p=0,003). Психологическое здоровье (MH) – 60,0 (0; 80,0) против 0 (0; 34) (p=0,003).

При достоверных отличиях по отдельным шкалам, оценке интегрального показателя физического компонента здоровья (PH) различия не столь велики: в 1 группе пациентов составили 29,6 (20,1; 45,6) против 20,1 (20,1; 26,9) в группе ОМТ (p=0,004), Общий показатель психологического компонента (MH) имеет значительное различие в группах:– 44,6 (17,3; 52,8) против 17,3 (17,3; 32,2) (p=0,004).

Результаты качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни (MLHFQ): 1 группа 39,5 (19,0; 105,0), 2 группа – 105,0 (64; 105,0) (p=0,005).

Обсуждение

Выживаемость и качество жизни являются важными показателями, отражающими эффективность оперативного вмешательства на сердце у пациентов с ИБС, особенно у пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса.

Согласно опубликованным результатам исследования HEART (The Heart Failure Revascularisation Trial), 5-летняя летальность у пациентов с фракцией выброса менее 35%, которым выполнялась открытая реваскуляризация миокарда (КШ), составила 29%, а у пациентов, которые получали консервативную терапию – 37% [4].

Авторы исследования «Outcomes of Conventional Cardiac Surgery in Patients With Severely Reduced Ejection Fraction in the Modern

Таблица 3 – Качество жизни пациентов (SF-36)

	1 группа	2 группа	p, Mann-Whitney U Test
Физическое функционирование (PF)	45,0 (0; 80,0)	0 (0; 7,5)	0,002
Ролевое функционирование (RP)	0 (0; 50,0)	0 (0; 0)	0,038
Интенсивность боли (BP)	46,5 (0; 74,0)	0 (0; 41,0)	0,009
Общее состояние здоровья (GH)	35,0 (0; 61,0)	0 (0; 25,0)	0,004
Жизненная активность (VT)	47,5 (0; 72,5)	0 (0; 32,5)	0,004
Социальное функционирование (SF)	62,5 (0; 87,5)	0 (0; 43,8)	0,006
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	16,7 (0; 50,0)	0 (0; 0)	0,003
Психологическое здоровье (MH)	60,0 (0; 80,0)	0 (0; 34)	0,003
Физический компонент здоровья (PH)	29,6 (20,1; 45,6)	20,1 (20,1; 26,9)	0,004
Психологический компонент здоровья (MH)	44,6 (17,3; 52,8)	17,3 (17,3; 32,2)	0,004

Era» оценивали результаты выполнения кардиохирургических вмешательств у пациентов с критически низкой ФВ (менее 25%). Согласно опубликованным данным исследования, годичная выживаемость достигает 84%, 5-летняя – 64% [8].

Положительный эффект от открытой реваскуляризации миокарда подтверждается в труде Uyar и соавторов. Авторы отмечают, что коронарное шунтирование у пациентов с предоперационной ФВ ЛЖ от 20 до 35% приносит значительную пользу, которая наглядно проявляется в значении выживаемости (2-летняя выживаемость 85,1%), уменьшении влияния симптомов ХСН и существенным повышением качества жизни [9].

Согласно данным исследования Xu Y и соавторов, 3-х и 5-летняя выживаемость пациентов с ХСН и ФВ левого желудочка (менее 30%), получавших консервативную терапию, составляет 61% и 25% соответственно [10]. Результаты выживаемости, полученные нами, превышают представленные значения.

Данные рандомизированного исследования STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) демонстрируют отсутствие статистически достоверной разницы в результатах 5-летнего наблюдения у пациентов с ФВ менее 35% в группах консервативного ведения и коронарного шунтирования. Авторы указывают, что смертность среди пациентов, которым выполнялось КШ, составляет 35,7%, а 5-летняя выживаемость – 73%. В группе консервативной терапии смертность составила 40,5%, выживаемость – 66% [5].

В нашем исследовании продемонстрированы результаты, подтверждающие, что у пациентов с ишемической болезнью сердца и низкой фракцией выброса левого желудочка (<30%) выполнение коронарного шунтирования (КШ) ассоциируется со значимо более высокой отдаленной выживаемостью по сравнению с пациентами, получающими медикаментозную терапиею. Трехлетняя выживаемость в группе КШ составляет 81,7% против 56,2% в группе консервативной терапии, а пятилетняя – 66,7% и 42,2% соответственно. Лонг-ранговый критерий подтверждает статистическую значимость различий (p=0,0072), отношение рисков (HR=2,33) указывает на двухкратное повышение риска смерти у пациентов, получавших только медикаментозную терапию.

Оценивая качество жизни пациентов по опросникам SF36 и MHFLQ необходимо отметить, что пациенты группы оперативного вмешательства дают более высокую субъективную оценку своего качества жизни, чем пациенты консервативного ведения.

Это прослеживается в результате общего показателя «физического компонента здоровья», который объединяет шкалы физического функционирования (PF), ролевого функционирования (RP), шкалу интенсивности боли (BP) и шкалу общего состояния здоровья (GH). Данный показатель в первой группе равен 29,6 (20,1; 45,6), во второй группе значение составляет 20,1 (20,1; 26,9) (p=0,004). Низкие значения результатов свидетельствуют о негативном влиянии сердечной недостаточности на физический компонент повседневной жизни.

Интересно отметить общий показатель «психологического компонента здоровья». Согласно полученным ответам, пациенты второй группы испытывают серьёзные психоэмоциональные ограничения, более склонны к повышенной утомляемости, имеют повышенную тревожность и более подвержены депрессивным мыслям. В первой группе МН равен 44,6 (17,3; 52,8), во второй – 17,3 (17,3; 32,2) (p=0,004).

Специфичным для оценки влияния ХСН на качество жизни пациента является Миннесотский опросник качества жизни (MHFLQ), где более высокий балл соответствует худшему качеству жизни. Оценивая результаты MHFLQ можно отметить, что симптомы ХСН оказывают значительное негативное влияние на пациентов 2 группы: 1 группа 39,5 (19,0; 105,0), 2 группа – 105,0 (64; 105,0) (p=0,005).

Заключение

1. Консервативное лечение у пациентов с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ менее 30%) сопровождается 3-летней выживаемостью – 65,4% и 5-летней – 41,1%.

2. Выполнение коронарного шунтирования у пациентов с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ менее 30%) ассоциировано с выживаемостью 80,1% через 3 года и 65,4% через 5 лет наблюдения и снижением риска неблагоприятного исхода на 60,2% по сравнению с пациентами, получающими только медикаментозную терапию (HR=0,398; 95% ДИ: 0,199–0,798; p=0,009).

3. Согласно результатам Миннесотского опросника качества жизни (MHFLQ) и опросника качества жизни SF 36, пациенты с низкой ФВЛЖ менее 30%, которым выполнялось коронарное шунтирование, имеют достоверно лучшее каче-

ство жизни, чем пациенты, получающие консервативную терапию.

Литература

1. Островский, Ю. П. Хирургия сердца / Ю. П. Островский. М. : Медицинская литература, 2007. 560 с.
2. The Effect of Low Preoperative Ejection Fraction on Mortality After Cardiac Surgery in Indonesia / J. Kurniawaty, B. Y. Setianto, I. Supomo [et al.] // Vascular health and risk management. 2022 Mar. Vol. 18. P. 131–137. DOI:10.2147/VHRM.S350671
3. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis / Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure // European heart journal. 2012 Jul. Vol. 33, № 14. P. 1750–1757. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr254
4. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART) / J. G. Cleland, M. Calvert, N. Freemantle [et al.] // European journal of heart failure. 2011 Feb. Vol. 13, № 2. P. 227–233. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq230
5. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results / P. Carson, J. Wertheimer, A. Miller [et al.] // JACC. Heart failure. 2013 Oct. Vol. 1, № 5. P. 400–408. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.04.012
6. Lins, L. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review / L. Lins, F. M. Carvalho // SAGE open medicine. 2016 Oct. Vol. 4. Art. 2050312116671725. DOI: 10.1177/2050312116671725
7. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures / A. Bilbao, A. Escobar, L. García-Perez [et al.] // Health and quality of life outcomes. 2016 Feb. Vol. 14. P. 23. DOI: 10.1186/s12955-016-0425-7
8. Outcomes of Conventional Cardiac Surgery in Patients With Severely Reduced Ejection Fraction in the Modern Era / L. Seese, I. Sultan, T. Gleason [et al.] // The Annals of thoracic surgery. 2020 May. Vol. 109, № 5. P. 1409–1418. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.08.033
9. Decision making and results of coronary artery bypass grafting for patients with poor left ventricular function / I. S. Uyar, V. Sahin, M. B. Akpinar [et al.] // The Heart surgery forum. 2013 Jun. Vol. 16, № 3. P. E118–E124. DOI: 10.1532/HSF98.20121124
10. Prognosis of patients with heart failure and reduced ejection fraction in China / Y. Xu, Y. Shi, Z. Zhu [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. 2013. Vol. 6, № 6. P. 1437–1442. DOI: 10.3892/etm.2013.1341

Поступила 17.06.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Ostrovskiy YuP. Surgery of the heart. Moscow, RF: Meditsinskaya literatura; 2007. 560 p. (In Russ.).
2. Kurniawaty J, Setianto BY, Supomo I, Widyastuti Y, Boom CE. The Effect of Low Preoperative Ejection Fraction on Mortality After Cardiac Surgery in Indonesia. Vascular Health and Risk Management. 2022 Mar;18:131-137. doi: 10.2147/VHRM.S350671
3. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. European Heart Journal. 2012 Jul;33(14):1750-1757. doi: 10.1093/eurheartj/ehr254
4. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, Arrow Y, Ball SG, Bonser RS, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). European Journal of Heart Failure. 2011 Feb;13(2):227-233. doi: 10.1093/eurjhf/hfq230
5. Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor CM, Pina IL, Selzman C, et al. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure): mode-of-death results. JACC Heart Failure. 2013 Oct;1(5):400-408. doi: 10.1016/j.jchf.2013.04.012
6. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. SAGE Open Medicine. 2016 Oct;4:2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725
7. Bilbao A, Escobar A, García-Perez L, Navarro G, Quirós R. The Minnesota living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. Health and Quality of Life Outcomes. 2016 Feb;14:23. doi: 10.1186/s12955-016-0425-7
8. Seese L, Sultan I, Gleason T, Wang Y, Thoma F, Navid F, et al. Outcomes of Conventional Cardiac Surgery in Patients With Severely Reduced Ejection Fraction in the Modern Era. The Annals of Thoracic Surgery. 2020 May;109(5):1409-1418. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.08.033
9. Uyar IS, Sahin V, Akpinar MB, Abacilar F, Yurtman V, Okur FF, et al. Decision making and results of coronary artery bypass grafting for patients with poor left ventricular function. The Heart Surgery Forum. 2013 Jun;16(3):E118-E124. doi: 10.1532/HSF98.20121124
10. Xu Y, Shi Y, Zhu Z, Cui C, Li B, Chen F, et al. Prognosis of patients with heart failure and reduced ejection fraction in China. Experimental and Therapeutic Medicine. 2013 Dec;6(6):1437-1442. doi: 10.3892/etm.2013.1341

Submitted 17.06.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
Курашов Михаил Сергеевич – аспирант лаборатории хирургии сердца, ГУ «РНПЦ «Кардиология»; врач-кардиохирург отделения кардиохирургии, УЗ «Могилёвская областная клиническая больница», https://orcid.org/0000-0001-8983-2513, e-mail: kurashov.m@gmail.com;
С.В. Спиридонов – д.м.н., профессор, заместитель директора по хирургической помощи ГУ «РНПЦ «Кардиология»;
А.С. Кулик – главный врач УЗ «Могилёвская областная клиническая больница», https://orcid.org/0000-0001-6663-3802;
В.Н. Левановичч – зав. отделением кардиохирургии, УЗ «Могилёвская областная клиническая больница», https://orcid.org/0009-0008-7702-1965;

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

Information about authors:
Mikhail S. Kurashov – postgraduate student of the heart surgery laboratory, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», https://orcid.org/0000-0001-8983-2513, e-mail: kurashov.m@gmail.com;
S.V. Spiridonov – Doctor of Medical Sciences, professor, Deputy Director for Surgical Assistance, Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»;
A.S. Kulik – Chief Physician, Mogilev Regional Clinical Hospital, https://orcid.org/0000-0001-6663-3802;
V.N. Levanovich – Head of the Department of Cardiac Surgery, Mogilev Regional Clinical Hospital, https://orcid.org/0009-0008-7702-1965;
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

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.74

Влияние заместительной почечной терапии на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с тяжелым течением острого панкреатита

Е.В. Никитина, Г.В. Илюкевич, А.Т. Щастный

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 74-80.

The effect of renal replacement therapy on endothelial dysfunction in patients with acute severe pancreatitis

K.V. Nikitsina, G.V. Ilukevich, A.T. Shchastniy

Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):74-80.

Резюме.
Цель исследования – изучить влияние заместительной почечной терапии на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.
Материал и методы. Проведен анализ динамики отдельных показателей эндотелиальной дисфункции (сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGFR1, синдекан-1 SDC1 и межклеточные молекулы адгезии sICAM-1/CD54) у 72 пациентов с острым тяжелым панкреатитом (ОТП) при проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) в течение ранней фазы заболевания. Пациентов разделили на 2 группы: 1 (n=24) – с ЗПТ длительностью 7(5;10) суток, 2 (n=48) – без ЗПТ.
Результаты. Исходно одинаковый уровень синдекана-1 в обеих группах увеличивался на протяжении всего исследования, особенно в 1 группе, превысив с 5 суток аналогичный показатель во 2 группе ($p<0,05$). Пациентов 1 группы на момент госпитализации отличал высокий уровень межклеточных молекул адгезии. Несмотря на свое снижение на фоне проведения ЗПТ ($p<0,05$), данный показатель на всех этапах исследования оставался выше аналогичного показателя в группе пациентов без ЗПТ, где значимых изменений не было. Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста в 1 группе оказался выше аналогичного показателя во 2 группе как при поступлении ($p=0,002$), так и на протяжении всего исследования ($p<0,05$).
Заключение. Проведение ЗПТ у пациентов с ОТП сопровождается высокими показателями синдекана-1, межклеточных молекул адгезии и сосудистого эндотелиального фактора роста. На фоне ЗПТ у пациентов с ОТП уровень синдекана-1 увеличивается, а межклеточных молекул адгезии снижается. У пациентов с ОТП при проведении ЗПТ показатели сосудистого эндотелиального фактора роста остаются без изменений.
Ключевые слова: острый тяжелый панкреатит, эндотелиальная дисфункция, сосудистый эндотелиальный фактор роста, синдекан-1, межклеточные молекулы адгезии, заместительная почечная терапия.

Abstract.
Objectives. To evaluate the effect of renal replacement therapy on endothelial dysfunction in patients with acute severe pancreatitis.
Material and methods. We analyzed the dynamics of individual endothelial dysfunction indicators (vascular endothelial growth factor 1 (VEGFR1), syndecan-1 (SDC1), and intercellular adhesion molecules sICAM-1/CD54) in 72 patients with acute severe pancreatitis (ASP) undergoing renal replacement therapy (RRT) during the early phase of the disease. Patients were divided into two groups: Group 1 (n=24) with RRT lasting 7 (5; 10) days; Group 2 (n=48) without RRT.
Results. The initial level of syndecan-1 in both groups increased throughout the study, especially in group 1, exceeding the similar indicator in group 2 from day 5 ($p<0,05$). Patients in group 1 were distinguished by high levels of intercellular adhesion molecules at the time of hospitalization. Despite its decrease during RRT ($p<0,05$), this indicator remained

higher than the similar indicator in the group of patients without RRT, where there were no significant changes at all stages of the study. The level of vascular endothelial growth factor in group 1 was higher than the similar indicator in group 2 both on admission (p=0,002) and throughout the study (p<0,05).
Conclusions. RRT in patients with ASP is associated with elevated levels of syndecan-1, intercellular adhesion molecules, and vascular endothelial growth factor. During RRT in patients with ASP syndecan-1 levels increase, while intercellular adhesion molecules decrease. In patients with ASP vascular endothelial growth factor levels remain unchanged during RRT.
Keywords: acute severe pancreatitis, endothelial dysfunction, vascular endothelial growth factor, syndecan-1, intercellular adhesion molecules, renal replacement therapy.

Введение

Эндотелиальная дисфункция является важной патогенетической составляющей тяжелого течения острого панкреатита. Учитывая многофункциональность эндотелия, существует целый ряд биоспецифических маркеров, позволяющих своевременно диагностировать его дисфункцию [1, 2]. Эндотелий играет важную роль в обеспечении гомеостаза [3], в этой связи особый интерес представляют следующие эндотелиальные маркеры:

1. Сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGFR1 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1), регулирующий сосудистую проницаемость и обеспечивающий трофику эндотелия [4].

2. Синдекан SDC1 (Syndecan-1) – протеогликан эндотелиального гликокаликса, влияющий на процессы адгезии и репарации [5].

3. Межклеточные молекулы адгезии sICAM-1/CD54 (Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1) обеспечивают межклеточные взаимодействия и сосудистую проницаемость [6].

Ранее нами была установлена прогностическая значимость высоких показателей VEGFR1, ICAM-1 и SDC1 в качестве ранних предикторов тяжелого течения острого панкреатита. По мере прогрессирования заболевания было доказано увеличение показателей VEGFR1 и SDC1 на фоне снижения уровня ICAM-1 [7]. В настоящее время комплексная интенсивная терапия острого тяжелого панкреатита включает в себя целый ряд методов экстракорпоральной детоксикации. Расширен спектр показаний для их проведения [8, 9]. Доказан органопротективный эффект данных методов [10, 11]. Однако влияние методов экстракорпоральной детоксикации на эндотелий у пациентов с острым панкреатитом недостаточно изучено.

Цель работы – изучить влияние заместительной почечной терапии на эндотелиальную дисфункцию у пациентов с острым тяжелым панкреатитом.

Материал и методы

В проспективном нерандомизированном когортном исследовании участвовало 72 пациента (47 мужчин и 25 женщин) в возрасте 47 (35;64) лет с острым тяжелым панкреатитом, госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР) в 1-2 сутки заболевания. Исследование проводилось с письменного согласия всех пациентов, было одобрено Этическими комитетами УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Витебск, Республика Беларусь, и УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь, соответствовало требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. Интенсивная терапия острого панкреатита проводилась согласно действующим клиническим протоколам Республики Беларусь.

Группу исключения составили пациенты с хроническим панкреатитом, сопутствующими гнойно-септическими, ревматоидными заболеваниями, заболеваниями со стороны сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом.

Тяжесть заболевания и состояния пациентов подтверждены международными шкалами ASA, Ranson, BISAP, Balthazar, APACHE II, SAPS, SOFA, основанными на мониторинге функций жизненно важных органов.

Ряд пациентов, помимо комплексной терапии, нуждался в проведении ранней (со вторых суток госпитализации) заместительной почечной терапии (ЗПТ) в режимах продленной вено-венозной гемодиафильтрации (CVVHDF) или продленной вено-венозной гемофильтрации (CVVH) при сохраненной функции почек, аппаратами «MultiFiltrate» (Fresenius, Германия) и/или «PrismaFlex» (Baxter, Швеция).

В зависимости от факта проведения ЗПТ все пациенты с острым тяжелым панкреатитом были

разделены на две клинические группы:

1 группа (n=24, 16 мужчин и 8 женщин в возрасте 54(31;65) лет) – пациенты с сеансами ранней ЗПТ длительностью 7(5;10) суток. Тяжесть заболевания и состояния на момент госпитализации составили, согласно шкалам Ranson 5(5;6), BISAP 3 (2;3), Balthazar 10 (8;10), ASA 4 (3;4), APACHE II 10 (9;12), SAPS 7 (5;8), SOFA, 7 (4;8) баллов. Показаниями к проведению ЗПТ явились нарушения азотовыделительной функции почек, олигурия, а также внепочечные показания – гиперволемия, тяжелый ОРДС и гипертермия. Сеансы CVVH проведены у 5 пациентов, CVVHDF – у 22 пациентов, у 3 пациентов сеансы CVVH сменялись CVVHDF при появлении внепочечных показаний. Субституат вводится в экстракорпоральный контур в режиме постдилюции. Скорость кровотока 200-250 мл/мин, скорость ультрафильтрации 100-150 мл/ч, скорость субституата 20-25 мл/кг/час, скорость диализата 8-10 мл/кг/ч в зависимости от волемического статуса пациента.

2 группа (n=48, 31 мужчина и 17 женщин в возрасте 46 (35;64) лет) – пациенты без ЗПТ. Тяжесть заболевания и состояния на момент госпитализации составили, согласно шкалам Ranson 5 (4;6), BISAP 3 (2;3), Balthazar 8(7;10), ASA 4(3;4), APACHE II 9 (9;11), SAPS 8 (6;9), SOFA, 6 (4;8) баллов.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести состояния и заболевания.

Исследование состояло из 7 этапов: 1, 2, 3, 5, 7, 10 и 14 сутки госпитализации в ОАиР. На каждом этапе в сыворотке крови пациентов проанализированы эндотелиальные показатели VEGFR1, SDC1 и sICAM-1/CD54. Измерение их уровня проводилось методом ИФА с помощью фотометра универсального Ф 300 ТП при λ=450 нм посредством тест-систем Fine Test Human VEGFR1, Human SDC1, Human sICAM-1/CD54 ELISA Kit. Аналитическая чувствительность VEGFR1 набора составляет 18,75 pg/ml, рабочий диапазон – 31,25-2000 pg/ml. Аналитическая чувствительность SDC1 набора составляет 0,094 ng/ml, рабочий диапазон – 0,156-10,0 ng/ml. Аналитическая чувствительность sICAM-1/CD54 набора составляет 0,469 ng/ml, рабочий диапазон – 0,781-50,0 ng/ml. Полученные показатели сравнили между группами. В обеих группах проведен анализ уровня летальности, длительность госпитализации, в том числе в ОАиР.

Полученные в ходе исследования результаты обработаны в лицензионных пакетах прикладных программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Для выбора методов статистического анализа с помощью критерия Шапиро-Уилка определяли тип распределения количественных признаков. Так как распределения в выборках были ненормальными, результаты описывали в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ-UQ). Различия между двумя независимыми группами анализировали с применением критерия Манна-Уитни. Различия между связанными показателями проверяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Наличие взаимосвязи между показателями проверяли с использованием критерия Спирмена. Различия признавали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Уровень синдекана-1 в обеих группах на момент госпитализации не имел статистически значимых различий, несмотря на то что в 1 группе пациентов он составил 4,10 (1,42;23,76) ng/ml против 1,89 (1,01;7,48) ng/ml во 2 группе. В дальнейшем данный показатель только увеличивался в обеих группах ($p<0,05$), причем в 1 группе пациентов, начиная с 5 суток, он значительно превосходил аналогичный показатель во 2 группе ($p<0,05$) (табл. 1). На 14 сутки у пациентов 1 группы имела место положительная корреляция между уровнем синдекана-1 и длительностью процедуры ЗПТ ($r=0,83$; $p=0,011$).

При поступлении в ОАиР пациентов 1 группы отличал более высокий уровень межклеточных молекул адгезии по сравнению со 2 группой. Уже на момент госпитализации он составил 100,47 (69,91;199,24) ng/ml, в то время как во 2 группе – 54,13 (43,46;105,36) ng/ml ($p=0,013$). Однако на фоне проведения ЗПТ к 14 суткам данный показатель снизился до 81,27(70,76;280,33) ng/ml. Во 2 группе пациентов уровень межклеточных молекул адгезии серьезных изменений не претерпел. В результате, практически на всех этапах исследования уровень межклеточных молекул адгезии в 1 группе превышал аналогичный показатель во 2 группе (табл. 2).

Показатели сосудистого эндотелиального фактора роста при поступлении в стационар в 1 группе пациентов составили 921,79 (491,88;2116,28) pg/ml, превышая аналогичный показатель во 2 группе 436,57 (280,23;726,02) pg/ml ($p=0,002$). На протяжении всего исследования данный показатель оставался более высоким именно в 1 группе пациентов ($p<0,05$). Статисти-

Таблица 1 – Динамика уровня синдекана-1 (SDC1) в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне заместительной почечной терапии, ng/ml

Этапы исследования	1 группа	2 группа	p	p_1	p_2
1 этап	4,10 (1,42;23,76)	1,89 (1,01;7,48)	0,074	0,007	0,372
2 этап	6,92 (1,58;20,40)	1,85 (0,81;7,93)	0,050	0,019	-
3 этап	3,51 (1,21;17,22)	1,93 (1,17;8,43)	0,278	0,009	0,209
4 этап	6,68 (2,82;26,89)	2,88 (1,39;9,24)	0,021	0,089	0,087
5 этап	7,97 (2,97;20,65)	2,92 (1,47;7,68)	0,025	0,279	0,020
6 этап	6,82 (5,59;25,32)	3,42 (2,37;6,98)	0,007	-	0,039
7 этап	11,08 (5,45;28,64)	4,39 (2,86;7,28)	0,066	0,889	0,161

Примечание: p – достоверные различия между группами (критерий Манна-Уитни); p_1 – достоверность изменения показателя в 1 группе по отношению к 6 этапу исследования (критерий Вилкоксона); p_2 – достоверность изменения показателя во 2 группе по отношению ко 2 этапу исследования (критерий Вилкоксона).

Таблица 2 – Динамика показателей межклеточных молекул адгезии (sICAM-1/CD54) в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне заместительной почечной терапии, ng/ml

Этапы исследования	1 группа	2 группа	p	p_1
1 этап	100,47 (69,91;199,24)	54,13 (43,46;105,36)	0,013	-
2 этап	98,63 (63,53;244,40)	59,30 (44,13;95,93)	0,037	0,575
3 этап	91,57 (76,94;230,77)	57,37 (38,94;93,99)	0,005	0,823
4 этап	93,62 (54,96;170,38)	60,68 (38,90;93,93)	0,108	0,085
5 этап	87,34 (69,28;147,09)	54,73 (41,66;87,44)	0,037	0,011
6 этап	83,93 (73,86;109,23)	49,81 (38,69;95,97)	0,042	0,041
7 этап	81,27 (70,76;280,33)	58,24 (40,43;89,19)	0,143	0,114

Примечание: p – достоверные различия между группами (критерий Манна-Уитни); p_1 – достоверность изменения показателя в 1 группе по отношению к 1 этапу исследования (критерий Вилкоксона).

Таблица 3 – Динамика уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR1) в сыворотке крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне заместительной почечной терапии, pg/ml

Этапы исследования	1 группа	2 группа	p	p_2
1 этап	921,79 (491,88;2116,28)	436,57 (280,23;736,02)	0,002	0,484
2 этап	1236,28 (511,28;2355,24)	415,42 (285,71;767,82)	0,001	0,327
3 этап	1151,35 (523,05;3448,98)	533,83 (284,83;827,87)	0,005	0,575
4 этап	2554,88 (671,10;3262,92)	344,39 (201,63;697,70)	0,00003	0,017
5 этап	1929,05 (698,76;2535,66)	389,29 (278,36;735,82)	0,0001	0,049
6 этап	1578,31 (552,80;3038,60)	469,54 (235,33;937,68)	0,003	0,263
7 этап	1131,92 (289,40;1791,70)	829,39 (245,13;1027,30)	0,772	-

Примечание: p – достоверные различия между группами (критерий Манна-Уитни); p_2 – достоверность изменения показателя во 2 группе по отношению к 7 этапу исследования (критерий Вилкоксона).

чески значимой динамики сосудистого эндотелиального фактора роста в 1 группе пациентов не было, в то время как во 2 группе к 14 суткам отмечено увеличение данного показателя до 829,39(245,13;1027,30) pg/ml (p=0,028) (табл. 3).

Продолжительность госпитализации в 1 группе пациентов составила 21 (14;34) койко-день, из них 14 (9;21) койко-дней в ОАиР; во 2 группе – 27 (13;35) койко-дней, из них 17 (10;26) койко-дней в ОАиР.

Летальность в 1 группе составила 6 (25%) пациентов, во 2 группе 20 (41,7%).

Обсуждение

Синдекан-1 представляет собой компонент эндотелиального гликокаликса, участвующий в процессах воспаления, репарации и адгезии лейкоцитов [5]. Гликокаликс обеспечивает сосудистый гомеостаз: сосудистую проницаемость и тонус,

предотвращает микротромбообразование [12]. При тяжелом течении острого панкреатита гликокаликс разрушается, поэтому уровень синдекана-1 в крови увеличивается [13]. Наиболее высокие его показатели в 1 группе пациентов можно объяснить проведением ЗПТ. Экстракорпоральный контур контактирует с кровью, запуская процессы воспаления и повреждения гликокаликса. Использование высоких скоростей кровотока и ультрафильтрации, высоких объемов усугубляет деградацию гликокаликса с последующим развитием воспаления и нарушением сосудистой проницаемости. Подобное предположение подтверждает и наличие высокой степени корреляции между длительностью ЗПТ и уровнем синдекана-1 к 14 суткам исследования (r=0,83; p=0,011).

Межклеточные молекулы адгезии ICAM-1 обеспечивают миграцию и прочное прилипание лейкоцитов к сосудистой стенке, обеспечивают не только межклеточные взаимодействия, но и взаимодействия форменных элементов крови с эндотелием, влияют на метаболизм эндотелия и его проницаемость [14]. Пациентов 1 группы отличал высокий на протяжении всего исследования уровень межклеточных молекул адгезии ICAM-1. Данный факт можно объяснить вышеупомянутым контактом экстракорпорального контура с кровью, в результате чего развивается воспаление эндотелия и меняется уровень экспрессии молекул адгезии. Но в то же время создаваемая скорость кровотока в контуре способствовала снижению данного показателя в сосудистом русле.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста у пациентов 1 группы с ЗПТ преобладал над аналогичным показателем во 2 группе. Учитывая ведущую роль данного показателя в неоангиогенезе, подобную ситуацию можно связать с компенсаторной реакцией организма в ответ на «контур-ассоциированную» воспалительную реакцию с целью стабилизации эндотелия и обеспечения его трофики [15].

Заключение

1. Проведение заместительной почечной терапии у пациентов с тяжелым острым панкреатитом сопровождается высокими показателями эндотелиальной дисфункции – синдекана-1, межклеточных молекул адгезии и сосудистого эндотелиального фактора роста.

2. На фоне заместительной почечной терапии у пациентов с тяжелым острым панкреатитом уровень синдекана-1 увеличивается, а межклеточных молекул адгезии снижается.

3. У пациентов с острым тяжелым панкреатитом при проведении заместительной почечной терапии показатели сосудистого эндотелиального фактора роста остаются без изменений.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов. *Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета в рамках темы ГПНИ 3.61 «Разработать метод органопротективной интенсивной терапии панкреатит-ассоциированной полиорганной дисфункции». Финансовой поддержки со стороны кампаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.*

Funding. *The work was carried out in accordance with the scientific research plan of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University within the framework of the State Program of Scientific Research 3.61 "To develop a method of organotonic intensive therapy of pancreatic-associated polyorgan dysfunction". The authors did not receive financial support from drug companies.*

Литература

1. Диагностика и лечение проявлений эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии / В. В. Киселев, М. С. Жигалова, С. С. Петриков [и др.] // Журнал имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2023. Т. 12, № 4. С. 538–545. DOI: 10.23934/2223-9022-2023-12-4-538-545
2. Власов, Т. Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? / Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев, О. А. Лазовская // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17, № 2. С. 76–84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84
3. Эндотелиальная дисфункция при травме: патогенез, клиническое значение, диагностика и лечение / В. В. Матюхин, С. С. Маскин, В. В. Александров [и др.] // Журнал имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2024. Т. 13, № 4. С. 617–630. DOI: 10.23934/2223-9022-2024-13-4-617-630
4. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т. В. Степанова, А. Н. Иванов, Н. Е. Терешкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 1. С. 34–41. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-34-41
5. Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression / S. Rangarajan, J. R. Richter, R. P. Richter [et al.] // Journal of histochemistry and cytochemistry. 2020 Dec. Vol. 68, № 12. P. 823–840. DOI: 10.1369/0022155420937087

6. Methods of endothelial function assessment: description and applications / A. S. Storch, J. D. de Mattos, R. Alves [et al.] // International journal of cardiovascular sciences. 2017 May-Jun. Vol. 30, № 3. P. 262–273. DOI: 10.5935/2359-4802.20170034
7. Никитина, Е. В. Диагностическая значимость ряда маркеров эндотелиальной дисфункции как ранних предикторов тяжелого течения острого панкреатита / Е. В. Никитина // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2025. Т. 22, № 4. С. 56–60. DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-4-56-60
8. Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом: ретроспективное когортное исследование / С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2023. № 3. С. 108–121. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-3-108-121
9. Применение экстракорпоральной детоксикации в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита / А. В. Марухов, С. Е. Хорошилов, М. В. Захаров [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2020. № 5. С. 23–29. DOI: 10.17116/anaesthesiology202005123
10. From continuous renal replacement therapies to multiple organ support therapy / Z. Ricci, S. Romagnoli, C. Ronco, G. La Manna // Contributions to nephrology. 2018. Vol. 194. P. 155–169. DOI: 10.1159/000485634
11. Никитина, Е. В. Ранняя заместительная почечная терапия и респираторный статус у пациентов с острым тяжелым панкреатитом / Е. В. Никитина, Г. В. Илюкевич // Медицинский журнал. 2024. № 2. С. 101–107. DOI: 10.51922/1818-426X.2024.2.101
12. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы) / Я. Ю. Ильина, Е. В. Фот, В. В. Кузьков, М. Ю. Киров // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2019. №. 2. С. 32–39. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39
13. Свободов, А. А. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с коарктацией аорты после коррекции порока / А. А. Свободов, Е. Г. Левченко, М. И. Черненко // Креативная кардиология. 2023. Т. 17, № 4. С. 474–480. DOI: 10.24022/1997-3187-2023-17-4-474-480
14. Москалец, О. В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии / О. В. Москалец // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 2. С. 21–25. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25
15. Губарева, Е. Ю. Фактор роста эндотелия сосудов в качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного артериальной гипертонией / Е. Ю. Губарева, И. В. Губарева // Сибирский медицинский журнал. 2019. Т. 34, № 3. С. 40–44. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44

Поступила 11.09.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Kiselev VV, Zhigalova MS, Petrikov SS, Klychnikova EV, Yartsev PA. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in patients with severe acute pancreatitis in the context of resuscitation and intensive care. Zhurnal imeni NV Sklifosovskogo Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch'. 2023;12(4):538-545. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2023-12-4-538-545
2. Vlasov TD, Petrishchev NN, Lazovskaya OA. The dysfunction of endothelium. Do we understand this term correctly? Vestnik Anesteziologii i Peanimatologii. 2020;17(2):76-84. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84
3. Matyukhin VV, Maskin SS, Aleksandrov VV, Dudchenko GP, Ostrovskiy OV. Alimov MN, i dr. Endothelial dysfunction in trauma: pathogenesis, clinical significance, diagnosis and treatment. Zhurnal imeni NV Sklifosovskogo Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch'. 2024;13(4):617-630. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2024-13-4-617-630
4. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popykhova EB, Lagutina DD. Endothelial dysfunction markers: pathogenetic role and diagnostic value (literature review). Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2019;64(1):34-41. (In Russ.). doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-34-41
5. Rangarajan S, Richter JR, Richter RP, Bandari SK, Tripathi K, Vlodavsky I, et al. Heparanase-enhanced Shedding of Syndecan-1 and Its Role in Driving Disease Pathogenesis and Progression. Journal of Histochemistry and Cytochemistry. 2020 Dec;68(12):823-840. doi: 10.1369/0022155420937087
6. Storch AS, de Mattos JD, Alves R, dos Santos Galdino I, Miguens Roch HN. Methods of endothelial function assessment: description and applications. International Journal of Cardiovascular Sciences. 2017 May-Jun;30(3):262-273. doi: 10.5935/2359-4802.20170034
7. Nikitina EV. Diagnostic significance of a number of endothelial dysfunction markers as early precursors of severe acute pancreatitis current. Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii. 2025;22(4):56-60. (In Russ.). doi: 10.24884/2078-5658-2025-22-4-56-60
8. Masolitin SV, Protsenko DN, Tyurin IN, Kim TG, Magomedov MA, Grishina LA, i dr. Application of combined extrasolar detoxification in patients with severe acute pancreatitis: retrospective cohort study. Vestnik Intensivnoi Terapii imeni AI Saltanova. 2023;(3):108-121. (In Russ.). doi: 10.21320/1818-474X-2023-3-108-121
9. Marukhov AV, Khoroshilov SE, Zakharov MV, Nikulin AV, Chubchenko N. Application of extracorporeal detoxification in the complex treatment of severe acute pancreatitis. Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2020;(5):23-29. (In Russ.). doi: 10.17116/anaesthesiology202005123
10. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C, La Manna G. From continuous renal replacement therapies to multiple organ support therapy. Contributions to Nephrology. 2018;194:155-169. doi: 10.1159/000485634
11. Nikitina EV, Ilyukevich GV. Early renal replacement therapy and respiratory status in patients with acute severe pancreatitis. Meditsinskii Zhurnal. 2024;(2):101-107. doi: 10.51922/1818-426X.2024.2.101
12. Ilina YaYu, Fot EV, Kuzkov VV, Kirov MYu. Sepsis-induced damage of endothelial glycocalyx (literature review). Vestnik Intensivnoi Terapii imeni AI Saltanova. 2019;(2):32-39. (In Russ.). doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-32-39
13. Svobodov AA, Levchenko EG, Chernenko MI. Biochemical markers of endothelial dysfunction in aortic coarctation patients after defect correction. Kreativnaya Kardiologiya. 2023;17(4):474–480. (In Russ.). doi: 10.24022/1997-3187-2023-17-4-474-480
14. Moskalets OV. Cell adhesion molecules ICAM-1 and

VCAM-1 in infectious pathology. Tikhookeanskii Meditsinskii Zhurnal. 2018;(2):21-25. (In Russ.). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25
15. Gubareva EYu, Gubareva IV. Vascular endothelial growth factor as a potential marker of subclinical organ damage mediated by arterial hypertension. Sibirskii Meditsinskii Zhurnal. 2019;34(3):40-44. (In Russ.). doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-40-44

Submitted 11.09.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
Никитина Екатерина Владимировна – к.м.н., доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», https://orcid.org/0000-0003-4744-6838, e-mail: katarinaanaest@gmail.com;
Г.В. Илюкевич – д.м.н., профессор, https://orcid.org/0000-0002-3474-621X;
А.Т. Щастный – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», https://orcid.org/0000-0003-2796-4240.

Information about authors:
Katsyaryna V. Nikitsina – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0000-0003-4744-6838, e-mail: katarinaanaest@gmail.com;
G.V. Ilukevich – Doctor of Medical Sciences, professor, https://orcid.org/0000-0002-3474-621X;
A.T. Shchastniy – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0000-0003-2796-4240.

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.81

Карпальный туннельный синдром – проблемы клинической диагностики и консервативного лечения

С.В. Дроздов, К.М. Кубраков, Е.К. Ходьков

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 81-89.

Carpal tunnel syndrome: problems of clinical diagnosis and conservative treatment

S.V. Drozdov, K.M. Kubrakov, Y.K. Khadzkou

Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):81-89.

Резюме.
Цель исследования – улучшить качество диагностики и лечения карпального туннельного синдрома (КТС).
Материал и методы. Обследованы 76 пациентов с подтвержденным диагнозом КТС и разной длительностью заболевания. Проведен сбор всех видов анамнеза, общий и локальный осмотр с применением специфических «провокационных» проб. Особенности клиники исследованы с использованием опросников нейропатической боли (DN4), Визуальной Аналоговой Шкалы (ВАШ), Бостонского опросника (BCTQ) и методами оценки силы хвата и времени удержания предмета. Оценка функционального результата предшествующего лечения проведена с помощью опросника исходов и неспособности руки и кисти (DASH).
Результаты. Среди обменных нарушений у пациентов с КТС чаще встречались избыточная масса тела (90,14%) и гипотиреоз (25,35%). Патология сердечно-сосудистой системы выявлена у 61,97% пациентов, подагра/гиперурикемия у 36,11%, ревматоидный артрит у 15,49%, менопауза более 10 лет у 48,08% женщин. На диагноз КТС у ближайших родственников указали 12,68% пациентов. Внутрикарпальные инъекции глюкокортикостероидов применялись в лечении КТС только в 12,68% случаев. Предшествующее консервативное лечение оказалось неэффективным у 41,18% пациентов независимо от длительности заболевания.
Заключение. Полиэтиологичность КТС требует тщательного сбора всех видов анамнеза. Снижение индекса массы тела может помочь в лечении КТС. Для объективизации существующих жалоб (наряду с «провокационными» пробами) необходимо проводить сравнительное исследование силы хвата и времени удержания предмета кистью. Для оценки качества лечения целесообразно применение опросника DASH. При установленном диагнозе КТС рекомендуется чаще использовать внутрикарпальное введение глюкокортикостероидных препаратов.
Ключевые слова: карпальный туннельный синдром, анамнез, клиника, консервативное лечение.

Abstract.
Objectives. To improve the quality of diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome (CTS).
Material and methods. A total of 76 patients with a confirmed diagnosis of CTS and varying disease duration were examined. All types of medical history were collected, together with a general and local examination using specific provocative tests. Clinical features were studied using the neuropathic pain questionnaire (DN4), the Visual Analogue Scale (VAS), the Boston Carpal Tunnel Questionnaire (BCTQ), and by assessing grip strength and holding time. The functional outcome of previous treatment was evaluated using the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) questionnaire.
Results. Among metabolic disorders, overweight (90.14%) and hypothyroidism (25.35%) were the most common. Cardiovascular pathology were detected in 61.97% of patients, gout/hyperuricemia in 36.11%; rheumatoid arthritis in 15.49%, and menopause for more than 10 years in 48.08% of women. A family history of CTS was reported by 12.68% of patients. The effectiveness of previous treatment was low and did not depend on disease duration. Outpatient treatment was

ineffective in 41.18% of patients, regardless of the duration of the disease. Intracarpal injections of glucocorticosteroids were used in the treatment of CTS only in 12.68% of cases.
Conclusions. Polyetiology of CTS requires careful collection of all types of anamnesis. Reducing the Body Mass Index can help in the treatment of CTS. To objectify existing complaints (along with "provocative" tests), it is necessary to conduct a comparative study of grip strength and the time of holding an object with the hand. To assess the quality of treatment, it is advisable to use the DASH questionnaire. With the established diagnosis of CTS, it is recommended to use intrapalmar administration of corticosteroid drugs more often.
Keywords: carpal tunnel syndrome, medical history, clinic, conservative treatment.

Введение

Карпальный туннельный синдром (КТС) – симптомокомплекс, развивающийся в результате прогрессирующей невропатии срединного нерва (СН) при его сдавлении на уровне поперечной связки запястья. Следствием компрессии СН являются последовательно развивающиеся чувствительные, двигательные и вегетативные нарушения в кисти, приводящие к значительному ограничению трудоспособности человека и снижению качества его жизни.

КТС поражает до 10% людей в течение жизни [1]. Им страдают до 30-40% лиц с заболеваниями периферической нервной системы, а по некоторым данным частота достигает и до 76% [2]. Несмотря на значительную распространенность патологии, современных публикаций по вопросам её ранней диагностики и дифференцированного подхода к лечению пока недостаточно. Имеющиеся публикации часто неубедительны и имеют невысокий уровень доказательности, диагностические стратегии по-прежнему остаются неясными [1, 3]. Возможно, это связано с полиэтиологичностью заболевания и отсутствием единого подхода к лечебно-диагностическому процессу среди врачей разных специальностей, особенно на амбулаторном этапе. Протоколы же по диагностике и лечению КТС, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ), имеют общий характер и не включают этиологию и степень тяжести течения заболевания [4, 5].

Цель настоящей работы – улучшить качество диагностики и лечения КТС. Поставлены задачи выработать дополнительные критерии ранней диагностики КТС и установить возможные пути улучшения качества оказания помощи пациентам с КТС.

Материалы и методы

За май 2025 – апрель 2026 года в нейрохирургическом отделении учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница», г. Витебск, Республика Беларусь, были обследованы 76 пациентов, направленных для лечения с диагнозом КТС, подтвержденным инструментальными и лабораторными методами. После получения информированного согласия проведен детальный сбор всех видов анамнеза, общий и локальный осмотр с применением специфических «провокационных» проб (тесты Фалена, Тиннеля, Дюркана, «элевационная» и «оппозиционная» пробы); оценка позитивных и негативных сенсорных симптомов и аллодинии с помощью диагностического опросника нейропатической боли (DN4) [6]; оценка силы хвата обеих кистей (по 5-балльной шкале), времени удержания предмета фиксированной массы (500 г) в положении ладонного сгибания больной и здоровой кисти (в секундах), динамометрия больной и здоровой руки (средние показатели из трех последовательных замеров – в килограммах).

Анкетирование пациентов проводилось с использованием пакета опросников: оценка интенсивности болевого синдрома – с помощью Визуальной Аналоговой Шкалы (ВАШ); выраженность клинических проявлений – по шкалам тяжести симптомов (SSS) и функциональных нарушений (FSS) Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (BCTQ) [7]; оценка функционального результата предшествующего лечения заболевания – по опроснику исходов и неспособности руки и кисти (DASH) [8].

В последующем из исследования были исключены 5 пациентов с острым посттравматическим КТС.

По давности возникновения первых симптомов заболевания 71 пациент были разделены на 3 группы: 1 группа (n=25) – давность заболевания до 12 месяцев, 2 группа (n=23) – 13-36 месяцев, 3 группа (n=23) – 37 месяцев и больше.

Статистическую обработку полученных данных выполняли общепринятыми методами вариационной статистики (Excel, MEDSTAT) с расчетом средних арифметических показателей

(M), средней ошибки средней (m); количественные признаки в группах сравнивали с помощью параметрических и непараметрических критериев (Стьюдента, Манна-Уитни), для анализа категориальных данных использовали критерий x^2. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Средний возраст 71 обследованного пациента с КТС составил 61,03±1,25 год, 35 из них (49,25%) – лица трудоспособного возраста. Исследуемые группы существенно не отличались по возрастному составу: средний возраст в 1 группе – 58,92±2,13 лет; во 2 группе – 60,79±2,43 лет, в 3 группе – 63,75±1,86 года ($p_{1,2}$=0,566; $p_{1,3}$=0,095; $p_{2,3}$=0,339) соответственно. Средняя давность заболевания – 38,41±4,65 месяцев (в 1 группе 9,0±0,67 мес., во 2 – 26,97±1,4 мес., в 3 – 81,91±8,66 мес.). Соотношение мужчин и женщин – примерно 1:2,5 (19:52), что соответствует данным литературы [1, 9]. Количество пациентов с предварительным диагнозом «Двусторонний КТС» в группах также было сопоставимо: 12 (48,0%) пациентов – в 1 группе; 8 (34,78%) – во 2 группе; и 13 (56,52%) – в 3 группе ($p_{1,2}$=0,354; $p_{1,3}$=0,555; $p_{2,3}$=0,139). Из всех обследованных только 1 пациент был левшой.

На работу, связанную с физической нагрузкой на больную кисть, четко указывали 17 обследованных (48,57% от всех 35-ти работающих): из них были 3 водителя, 3 – программиста, 2 – бухгалтера, 2 – швеи и 7 – работников сельского хозяйства.

Не исключая вторичный характер заболевания, был проведен тщательный анализ сопутствующей патологии. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Среди обменных нарушений чаще встречалась патология щитовидной железы, сопровождающаяся гипотиреозом – 18 пациентов (25,35%) с КТС. Все опрошенные лица принимали заместительные дозы препаратов L-тироксина и на момент обращения не имели явных клинических признаков гипотиреоза. Симптомы КТС (онемение, парестезии) могут появляться у таких пациентов в связи с нарушением обмена продуктов белкового распада (производных протеина, глюкуроновой и хондроитиновой кислот) и их избыточным отложением в узком пространстве запястного канала (отек синовиальной оболочки вокруг сухожилий) и на оболочке СН, что приводит к его сдавливанию и нарушению проводимости [10]. Учитывая полученные данные, для установления возможной причины развития КТС желательно иметь результаты исследования гормонов щитовидной железы.

Несмотря на то, что диагноз «Подагра» обнаружен в амбулаторных выписках у небольшого количества пациентов, изучение результатов биохимического анализа крови показало достаточно большое число лиц с гиперурикемией – 13 человек из 36 обследованных, что составило 36,11%. Исследование сыворотки крови на содержание мочевой кислоты не проведено всем пациентам, так как оно не входит в Клинические протоколы по диагностике и лечению пациентов с заболеваниями неврологического и нейрохирургического

Таблица 1 – Особенности Anamnesis vitae пациентов с диагнозом «карпальный туннельный синдром»

Сопутствующие заболевания / состояния	Группы исследуемых пациентов (по давности заболевания)						Всего (n=71)	
	1 (до 12 мес.) n=25		2 (13-36 мес.) n=23		3 (37 мес. и более) n=23			
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Гипотиреоз	7	28,0	5	21,74	6	26,09	18	25,35
Подагра	1	4,0	2	8,70	1	4,35	4	5,63
АГ	14	56,0	10	43,48	16	69,57	40	56,34
ИБС	4	16,0	3	13,04	6	26,09	13	18,31
Варикозная болезнь	1	4,0	1	4,35	2	8,70	4	5,63
Менопауза	21	95,45	13	86,67	14	93,93	48	92,31
РА	4	16,0	6	26,09	1	4,35	1	15,49
ОШОП	3	12,0	4	17,39	7	30,43	14	19,72
ДОА	10	40,0	6	26,09	6	26,09	22	30,99
Сахарный диабет	2	8,0	2	8,70	4	17,39	8	11,27
Наследственность	2	8,0	4	17,39	3	13,04	9	12,68

профиля, утвержденные МЗ РБ [4, 5, 11]. По нашему мнению, это замедляет раннюю диагностику основного заболевания, следствием которого может быть КТС.

Существует мнение, что одной из основных причин КТС является обеднение кровотока в верхней конечности с нарушением микроциркуляции эпиневрия СН [12]. Гипотеза имеет право на существование – патология сердечно-сосудистой системы при этом заболевании встречается достаточно часто. Если учесть, что еще 4 пациента имели варикозную болезнь сосудов нижних конечностей, а диагнозы «Стенокардия» или «Постинфарктный кардиосклероз» везде сочетались с артериальной гипертензией, в итоге патологией системы кровообращения страдали 44 пациента, что составляет 61,97% от общего их числа.

Из всех женщин, страдающих КТС, подавляющее большинство находилось в менопаузе. Причем на менопаузу более 10 лет указывали 25 опрошенных нами женщин (48,08%). Как известно, развитие КТС у женщин в перименопаузе, при гипофункции яичников (после экстирпации матки и придатков), при беременности объясняется тем, что одновременно со снижением функциональной активности яичников повышается выброс регуляторных гормонов гипофиза, вызывающих избыточную пролиферацию тканей, в том числе и в области карпального туннеля, что может привести к сдавлению СН в нем [9, 13]. Именно поэтому необходимо тщательное изучение гинекологического анамнеза пациенток.

Нельзя исключить и возможную связь появления симптомов КТС с системными воспалительными заболеваниями, сопровождающимися изменениями в суставах [13]. Повреждения СН при этих заболеваниях обусловлены сдавлением в результате отёка и/или деформации сустава, ишемией в результате поражения сосудов в дистальных отделах верхних конечностей, аутоиммунным поражением нервных волокон [14, 15]. Диагноз «Ревматоидный артрит» указан в сопутствующих заболеваниях примерно у каждого шестого нашего пациента (15,49% случаев).

Остеохондроз шейного отдела позвоночника обнаружен у 14 (19,72%) обследованных пациентов с помощью рентгенографических методов. Наличие цервикалгии, наряду с характерными для КТС жалобами, подтверждает необходимость дополнительного МРТ-исследования для дифференциальной диагностики цервикорадикулопатии [16].

Ведущим звеном патогенеза КТС при сахарном диабете и нарушении толерантности к глюкозе считают отёк СН, связанный с повышением осмотического давления из-за накопления сорбитола в аксонах; далее к патологическому процессу присоединяется отёк сухожилий карпального канала и развивается т.н. синдром двойного сдавливания (double crush syndrome). Немалую роль в нем играет так называемый «оксидативный стресс» – гликолиз белков [17]. В группе изученных нами пациентов диагноз «Сахарный диабет» встречался нечасто, лишь у 8 пациентов (11,27%).

Наличие КТС у ближайших родственников – 9 пациентов (12,68%), возможно указывает на врождённые особенности строения карпального канала, передающиеся по наследству (нарушения соотношения между диаметром СН и диаметром карпального канала у членов одной семьи), либо на другую генетически обусловленную патологию периферических нервов [18].

Первым симптомом заболевания все пациенты (100%) назвали ночные эпизоды онемения типичной локализации (I-III пальцы кисти), сопровождающиеся положительным симптомом «встряхивания». Раннее присоединение к парестезии «ночных» болей отметили 84,0% (n=21) пациентов 1 группы, 100% (n=23) – 2 группы и 91,3% (n=21) – 3 группы.

Для оценки объема и качества предшествующего консервативного лечения нами изучены выписки из амбулаторных карт пациентов, где указаны использованные препараты, методы и средства. Полученные результаты представлены в таблице 2.

На первом этапе лечения практически все пациенты получали схему лечения, включающую НПВС, витамины группы В, курсы физиолечения, иммобилизацию кисти в виде фиксирующей повязки или ортеза. В последующем, при нарастании неврологической симптоматики, пациентам назначали АнтиХЭС.

Обращает на себя внимание очень редкое (только 12,68% случаев) использование внутрикарпальных инъекций ГКС в лечении КТС, несмотря на рекомендации клинических протоколов, утвержденных МЗ РБ [4, 5]. Учитывая, что средняя давность заболевания в 1 группе была 9,0±0,67 месяцев, ожидалось более активное их применение, особенно при неэффективности первого этапа консервативной терапии. Тем более, что данные последних научных публикаций

Таблица 2 – Амбулаторное консервативное лечение пациентов с карпальным туннельным синдромом, предшествующее госпитализации

Использованные препараты / методы	Группы исследуемых пациентов (по давности заболевания)						Всего (n=71)	
	1 (до 12 мес.) n=25		2 (13-36 мес.) n=23		3 (37 мес. и более) n=23			
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
НПВС	25	100,0	22	95,65	23	100,0	70	98,59
АнтиХЭС	18	72,0	12	52,17	15	65,22	45	63,38
Аналоги ГАМК	0	0	1	4,35	2	8,69	3	4,23
ГКС (per os/parenter)	7	28,0	6	26,09	11	47,83	24	33,8
Внутрикарпальные инъекции ГКС	0	0	4	17,39*	5	21,74*	9	12,68
Физиолечение	12	48,0	14	60,87	15	65,22	41	57,75

Примечания: НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; АнтиХЭС – антихолинэстеразные средства (нейромидин, ипидакрин); Аналоги ГАМК – аналоги гама-аминомасляной кислоты (габапентин, габавест, тебантин); ГКС – глюкокортикостероидные средства (дексаметазон, преднизолон, метипред, кеналог); * – $p<0,05$ по сравнению с I группой.

доказывают эффективность их максимально раннего применения [3, 19, 20].

Оценка эффективности предшествующего амбулаторного консервативного лечения КТС проведена двумя способами. Первый способ – субъективная оценка самих пациентов (по 3-х балльной системе). На полное отсутствие эффекта лечения (1 балл) указали 63 респондента (88,73%) – 21, 22 и 20 в 1, 2 и 3 группах соответственно; временный (краткосрочный) положительный эффект отметили остальные 8 (11,27%) пациентов, при этом в 1, 2 и 3 группах было 4, 1 и 3 человека соответственно.

Для более точной оценки функционального результата амбулаторного этапа лечения всем пациентам было предложено воспользоваться опросником DASH, состоящим из 30 пунктов-вопросов, связанных с состоянием функции кисти за последнюю неделю.

Ограничение повседневной активности больной руки из-за расстройств ее движений на 0-25 баллов (из 100) интерпретировали как «отличный результат» лечения, 26-50 баллов – как «хороший результат», 51-75 баллов – как «удовлетворительный», 76-100 баллов – «неудовлетворительный». Результаты анкетирования пациентов представлены в таблице 3.

Полученные нами данные показали, что эффективность предшествующего лечения КТС была невысокой (DASH 71,9$\pm$2,08 у 68 пациентов) и не зависела от длительности заболевания. При этом «неудовлетворительными» (DASH=76-100 баллов) результаты лечения были у 28 пациентов – 41,18% случаев. Следовательно, опросник DASH можно использовать для объективной оценки качества проведенного консервативного лечения.

Интенсивность болевого синдрома у большинства респондентов в момент обследования была достаточно высокой и возрастала с увеличением длительности заболевания. Так, на боль как «очень интенсивную» или «нестерпимую» (ВАШ в пределах 8-10 баллов) указали 47 человек, что составляло 66,2% от вех пациентов с КТС: при этом в 1 группе было 14 пациентов – 56,0% случаев, во 2 группе 16 – 69,57% и в 3 группе 17 пациентов – 73,91% ($p_{1,2}$=0,333; $p_{1,3}$=0,195; $p_{2,3}$=0,744). Преобладание нейропатической составляющей болевого синдрома (DN4 больше 4-х баллов) выявлено у всех опрошенных лиц (n=68) и не зависело от давности заболевания.

Применение Бостонского опросника показало постепенное небольшое увеличение тяжести симптомов (SSS); показатели же функциональных ограничений (FSS) оставались высокими и относительно стабильными в исследуемых группах, что вероятно указывает на подключение адаптационных механизмов при выполнении физических действий. Дополнительным подтверждением этой гипотезы является наибольшее увеличение количества пациентов с SSS и FSS выше 4-х баллов (при максимальном показателе 5 баллов) при давности заболевания от 13 до 36 месяцев (2 группа).

Данные индекса массы тела (ИМТ), рассчитанные при объективном обследовании, а также результаты осмотра и обследования больной ки-

Таблица 3 – Результаты анкетирования пациентов с карпальным туннельным синдромом, обратившихся к нейрохирургу после амбулаторного консервативного этапа лечения

Показатели	Группы пациентов (по давности заболевания)			Всего
	1 (до 12-ти мес.)	2 (13-36 мес.)	3 (более 37 мес.)	
DASH (M±m)	(n=24) 71,67±3,58	(n=21) 73,58±3,5	(n=23) 70,6±3,83	(n=68) 71,9±2,08
Число пациентов с DASH = 51-75 баллов, n (%)	(n=24) 10 (41,67%)	(n=21) 9 (42,86%)	(n=23) 12 (52,17%)	(n=68) 31 (45,59%)
Число пациентов с DASH = 76-100 баллов,n (%)	(n=24) 10 (41,67%)	(n=21) 10 (47,61%)	(n=23) 8 (34,78%)	(n=68) 28 (41,18%)
ВАШ, баллов (M±m)	(n=25) 7,84±0,39	(n=23) 8,3±0,29	(n=23) 8,04±0,37	(n=71) 8,06±0,2
DN4, баллов (M±m)	(n=24) 8,38±0,23	(n=21) 8,81±0,24	(n=23) 8,61±0,27	(n=68) 8,59±0,14
SSS, баллов (M±m)	(n=25) 3,75±0,12	(n=23) 3,94±0,15	(n=23) 3,98±0,12	(n=71) 3,89±0,07
Число пациентов с SSS ≥ 4 балла, n (%)	(n=25) 9 (36,0%)	(n=23) 13 (56,52%)	(n=23) 12 (52,17%)	(n=71) 34 (47,89%)
FSS, баллов (M±m)	(n=25) 3,97±0,15	(n=23) 4,13±0,14	(n=23) 4,05±0,15	(n=71) 4,05±0,09
Число пациентов с FSS ≥ 4 балла, n (%)	(n=25) 15 (60,0%)	(n=23) 16 (69,57%)	(n=23) 12 (52,17%)	(n=23) 43 (60,56%)

Таблица 4 – Результаты объективного исследования пациентов с карпальным туннельным синдромом

Показатели	Группы пациентов (по давности заболевания)		
	1 (до 12-ти мес.) n=25	2 (13-36 мес.) n=23	3 (от 37-ми мес.) n=23
ИМТ (кг/м кв.) (M±m)	30,84±0,99	29,42±1,12	31,84±1,27
Количество пациентов с ИМТ>30 кг/м кв. (n, %)	15 (60,0%)	9 (39,13%)	14 (60,87%)
Гипотрофия мышц тенара (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	4 (17,39%)
«Элевационная» проба «+» (n, %)	22 (88,0%)	23 (100,0%)	18 (78,26%)
Тест Фалена (сгибание) «+» (n, %)	19 (76,0%)	20 (86,96%)	16 (69,57%)
Тест Фалена (разгибание) «+» (n, %)	19 (76,0%)	20 (86,96%)	16 (69,57%)
Тест Тиннеля «+» (n, %)	23 (92,0%)	22 (95,65%)	21 (93,3%)
Тест Дюркана «+» (n, %)	21 (84,0%)	22 (95,65%)	20 (86,96%)
«Сила хвата» больной руки, баллов (M±m)	2,76±0,23	3,13±0,14	3,22±0,17
«Время удержания» больной руки, сек. (M±m)	28,6±3,16	27,83±3,12	30,7±3,4
Сила больной кисти (динамометрия), кг (M±m)	16,9±2,2	19,77±1,74	20,84±1,96

сти пациентов представлены в таблице 4.

Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) у пациентов всех групп оказался достаточно высоким ($p_{1,2}$=0,347; $p_{1,3}$=0,538; $p_{2,3}$=0,160 соответственно). Число пациентов с ИМТ больше 25-ти, составило 90,14%. Несмотря на большое количество лиц с ИМТ больше 30-ти кг/м кв., диагноз «Adipositas» во всех представленных амбулаторных выписках отсутствовал.

Полученные данные подтверждают гипотезу о значимой роли избыточного веса как патогенетического фактора риска КТС [18].

Оба варианта проведенного теста Фалена (сгибание и разгибание) оказались положительными у 55 (77,46%) обследованных, тесты Дюркана и «элевационная» проба были положительными у 63 (88,73%) пациентов; тест Тиннеля – у 66 (92,96%). Полученные результаты подтверждают необходимость и высокую диагностическую значимость проведения специфических «провокационных» проб при подозрении на КТС.

Оценка «силы хвата» больной руки пациентов показала снижение её во всех исследуемых группах, однако достоверных различий в зависи-

мости от длительности заболевания нами не получено ($p_{1,2}$=0,176; $p_{1,3}$=0,115; $p_{2,3}$=0,685), что не противоречит литературным данным [13].

«Время удержания» предмета фиксированной массы 500 г (в секундах – до падения предмета) у пациентов с КТС было значительно снижено: при среднем показателе «здоровых» рук (у 38-ми пациентов с односторонним КТС) 52,03±6,25 сек. – средние показатели рук с КТС (n=71) оказались 29,04±3,23 сек. (p=0,0015), причем в 1 группе – 28,6±3,16 сек. (p=0,0014). Полученные результаты подтверждают эффективность использования оценки силы хвата и времени удержания (в комплексе с «провокационными» пробами) для диагностики КТС.

Средние показатели динамометрии больной кисти тоже были ниже, чем здоровой, однако объективизировать и оценивать эти показатели было несколько сложнее (пациенты с обострением заболевания, лица пожилого возраста, не занятые физическим трудом, давали более низкие показатели). Самые низкие цифры показали лица с коротким анамнезом заболевания, во 2-й и 3-й группах они повысились незначительно ($p_{1,2}$=0,312; $p_{1,3}$=0,188; $p_{2,3}$=0,773). Вероятно, результаты динамометрии будут полезны в дальнейшем как дополнительная информация (для оценки качества проведенного лечения).

Заключение

1. Полиэтиологичность КТС требует тщательного сбора всех видов анамнеза. Патология сердечно-сосудистой системы выявлена у 61,97% пациентов, подагра и/или гиперурикемия – у 36,11%; гипотиреоз – у 25,35%; ревматоидный артрит – у 15,49%, менопауза более 10 лет была установлена у 48,08% женщин. Отягощенный наследственный анамнез по КТС отмечен у 12,68% пациентов.

2. Избыточный вес и ожирение (Adipositas) могут быть одним из этиологических факторов КТС. Среди обследованных лиц таких пациентов оказалось 90,14%.

3. Ранними диагностически значимыми симптомами КТС следует считать эпизоды ночных парестезий в I-III пальцах кисти, сопровождающиеся положительным симптомом «встряхивания» (отмечены у 100% пациентов), и раннее присоединение к ним «ночных» болей вышеназванной локализации (91,76%).

4. Для объективизации существующих жалоб (наряду с «провокационными» пробами) необходимо проводить сравнительное исследование силы хвата обеих рук (достоверное снижение силы кисти с КТС, не зависящее от длительности заболевания (p>0,05)) и времени удержания предмета фиксированной массы (достоверное отличие во времени удержания в секундах у пациентов с КТС 29,04±3,23 сек. и без заболевания 52,03±6,25 сек. (p=0,0015)).

5. Эффективность консервативного лечения КТС у 68 пациентов была невысокой (DASH 71,9±2,08) и не зависела от длительности заболевания, при этом «неудовлетворительными» (DASH = 76-100 баллов) результаты лечения оценили 28 пациентов – 41,18% случаев. Внутрикарпальное введение ГКС препаратов при установленном диагнозе КТС применялось лишь у 12,68% пациентов.

Литература

1. Carpal tunnel syndrome: updated evidence and new questions / L. Padua, C. Cuccagna, S. Giovannini [et al.] // The Lancet. Neurology. 2023 Mar. Vol. 22, № 3. P. 255–266. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00432-X
2. Пациент с онемением в руках на амбулаторном приеме невролога: старые предрассудки, новые стратегии дифференциальной диагностики и лечения / А. М. Магомедова, Ю. А. Меркулов, А. Н. Биглова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 3. С. 16–23. DOI: 10.17116/jnevro201911903116
3. Актуальные вопросы диагностики и лечения карпального туннельного синдрома / Н. В. Белова, Н. А. Супонева, Д. А. Грозова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 10. С. 46–50.
4. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)». Прил. 2: Перечень заболеваний и объемы оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 18 янв. 2018 г. № 8 : в ред. от 05 янв. 2026 г. № 1 // ЭТАЛОН : информ.-поисковая система (дата обращения: 23.09.2026).
5. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)». Прил. 3: Перечень заболеваний и объемы оказания медицинской помощи в стационарных условиях : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 18 янв. 2018 г. № 8 : в ред. от 05 янв. 2026 г. № 1 // ЭТАЛОН : информ.-поисковая система (дата обращения: 23.09.2026).
6. Данилов, А. Б. Нейропатическая боль / А. Б. Данилов // Клиническая геронтология. 2007. № 2. С. 27–36.
7. Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) в России / Д. Г. Юсупова, Н. А. Супонева, А. А. Зимин [и др.] // Нервно-мышечные болезни. 2018. Т. 8, № 1. С. 38–45.
8. Ягджян, Г. В. Русская версия опросника DASH: Инструмент исследования исходов лечения поражений верхней конечности / Г. В. Ягджян // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2005. № 1. С.

52–58.
9. Пизова, Н. В. Клиника, диагностика и терапия некоторых туннельных синдромов верхних конечностей / Н. В. Пизова // Русский медицинский журнал. 2017. № 21. С. 1548–1552.
10. Karne, S. S. Carpal Tunnel Syndrome in Hypothyroidism / S. S. Karne, N. S. Bhalerao // Journal of clinical and diagnostic research. 2016 Feb. Vol. 10, № 2. P. OC36–OC38. DOI: 10.7860/JCDR/2016/16464.7316
11. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями нейрохирургического профиля в стационарных условиях» : постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 29 окт. 2021 г. № 117 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. URL: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/nevrologiya-neyrokhirurgiya.php (дата обращения: 23.09.2026).
12. Байтингер, А. В. Синдром карпального канала: современное состояние вопроса / А. В. Байтингер, Д. В. Черданцев // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2018. Т. 65, № 2. С. 12–18.
13. Carpal tunnel syndrome: a review of literature / A. Genova, O. Dix, A. Saefan [et al.] // Cureus. 2020 Mar. Vol. 12, № 3. Art. e7333. DOI: 10.7759/cureus.7333
14. Филатова, Е. С. Этиопатогенетические факторы периферической нейропатической боли при ревматоидном артрите / Е. С. Филатова, Ш. В. Эрдес // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 8. С. 67–71. DOI: 10.17116/jnevro20171178167-71
15. Ultrasound assessment of carpal tunnel in rheumatoid arthritis and idiopathic carpal tunnel syndrome / G. Smerilli, A. Di Matteo, E. Cipolletta [et al.] // Clinical rheumatology. 2021 Mar. Vol. 40, № 3. P. 1085–1092. DOI: 10.1007/s10067-020-05293-z
16. An Overview on Carpal Tunnel Syndrome Diagnosis & Surgocal Management Approach / A. A. Alharbi, A. H. Sultan Yahya, Z. S. Almeiarfi [et al.] // International journal of pharmaceutical research and allied sciences. 2020. Vol. 9, № 4. P. 19–24.
17. Ахмеджанова, Л. Т. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом / Л. Т. Ахмеджанова, А. Н. Баринов, И. А. Строков // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 4. С. 113–120. DOI: 10.17116/jnevro201811841113-120
18. Incidence and Reappraisal of Known Risk Factors Associated with Carpal Tunnel Syndrome: A Natiopnwide, 11-Year, Population-Based Study in South Korea / S. Y. Rhee, H. E. Cho, J. H. Kim, H. S. Kim // Journal of clinical neurology. 2021 Oct. Vol. 17, № 4. P. 524–533. DOI: 10.3988/jcn.2021.17.4.524
19. Киселёв, В. Н. Использование локального введения кортикостероидов при лечении синдрома запястного канала / В. Н. Киселёв, Н. Ю. Александров, М. М. Короткевич // Нервно-мышечные болезни. 2018. Т. 8, № 1. С. 10–19. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-10-19
20. Non-Surgical Mamagement and Post-Surgical Rehabilitation of Carpal Tunnel Syndrome: An Algorithmic Approach and Practical Guideline / M. Nazarieh, A. Hakakzadeh, S. Ghannadi [et al.] // Asian journal of sports medicine. 2020 Jul. Vol. 11, № 3. Art. e102631. DOI: 10.5812/asjsm.102631

Поступила 26.06.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Padua L, Cuccagna C, Giovannini S, Coraci D, Pelosi L, Loreti C, et al. Carpal tunnel syndrome: updated evidence and new questions. The Lancet. Neurology. 2023 Mar;22(3):255-267. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00432-X
2. Magomedova AM, Merkulov YuA, Biglova AN, Smolentseva KV, Merkulova DM. Patient with numbness in the hands at a neurologist outpatient: old biases, new strategies for differential diagnosis and treatment. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni SS Korsakova. 2019;119(3):16-23. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911903116
3. Belova NV, Suponeva NA, Grozova DA, Yusupova DG, Gnedovskaya EV. Current issues in the diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome. Effektivnaya Farmakoterapiya. 2022. T. 18, № 10. C. 46-50. (In Russ.).
4. Approval of the clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)". Pril 2: List of diseases and volumes of outpatient care: postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 18 yanv 2018 g № 8: v red ot 05 yanv 2026 g № 1. ETALON: inform-poiskovaya sistema (data obrashcheniya: 23.09.2026). (In Russ.).
5. Approval of the clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)". Pril 3: List of diseases and volume of care provided in hospital: postanovlenie M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 18 yanv 2018 g № 8: v red ot 05 yanv 2026 g № 1. ETALON: inform-poiskovaya sistema (data obrashcheniya: 23.09.2026). (In Russ.).
6. Danilov AB. Neuropathic pain. Klinicheskaya Gerontologiya. 2007;(2):27-36. (In Russ.).
7. Yusupova DG, Suponeva NA, Zimin AA, Zaytsev AB, Belova NV, Chechetkin AO, i dr. Validation of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire in Russia. Nervno-myshechnye Bolezni. 2018;8(1):38-45. (In Russ.).
8. Yagdzhyan GV. Russian version of the DASH survey: Tool to study outcomes of upper limb injury treatment. 2005;(1):52-58. (In Russ.).
9. Pizova NV. Clinic, diagnosis and treatment of some tunnelled upper limb syndromes. Russkii Meditsinskii Zhurnal. 2017;(21):1548-1552. (In Russ.).
10. Karne SS, Bhalerao NS. Carpal Tunnel Syndrome in Hypothyroidism. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016 Feb;10(2):OC36-OC38. doi: 10.7860/JCDR/2016/16464.7316
11. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adult population) with neurosurgical diseases in hospital settings": postanovleniem M-va zdravookhraneniya Resp Belarus' ot 29 okt 2021 g № 117. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. URL: https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/nevrologiya-neyrokhirurgiya.php [Accessed 24th September 2026]. (In Russ.).
12. Baytinger AV, Cherdantsev DV. Carpal Canal Syndrome: the current state of the issue. Voprosy Rekonstruktivnoi i Plasticheskoi Khirurgii. 2018;65(2):12-18. (In Russ.).
13. Genova A, Dix O, Saefan A, Thakur M, Hassan A. Carpal tunnel syndrome: a review of literature. Cureus. 2020 Mar;12(3):e7333. doi: 10.7759/cureus.7333
14. Filatova ES, Erdes ShV. Etiopatogenetic factors of peripheral neuropathic pain in rheumatoid arthritis. Zhurnal Nevrologii

i Psikhiatrii imeni SS Korsakova. 2017;117(8):67-71. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20171178167-71
15. Smerilli G, Di Matteo A, Cipolletta E, Carloni S, Incorvaia A, Di Carlo M, et al. Ultrasound assessment of carpal tunnel in rheumatoid arthritis and idiopathic carpal tunnel syndrome. Clinical Rheumatology. 2021 Mar;40(3):1085-1092. doi: 10.1007/s10067-020-05293-z
16. Alharbi AA, Sultan Yahya AH, Almeiarfi ZS, Mohamed Ali J, Mohammed Alomair A, Alsakkak AA, et al. An Overview on Carpal Tunnel Syndrome Diagnosis & Surgocal Management Approach. International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences. 2020;9,(4):19-24.
17. Akhmedzhanova LT, Barinov AN, Strokov IA. Diabetic and non-diabetic polynephropathy in patients with diabetes mellitus. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni SS Korsakova. 2018;118(4):113-120. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201811841113-120
18. Rhee SY, Cho HE, Kim JH, Kim HS. Incidence and Reappraisal of Known Risk Factors Associated with Carpal Tunnel Syndrome: A Natiopnwide, 11-Year, Population-Based Study in South Korea. Journal of Clinical Neurology. 2021 Oct;17(4):524-533. doi: 10.3988/jcn.2021.17.4.524
19. Kiselev VN, Aleksandrov NYu, Korotkevich MM. Use of local corticosteroid administration in treatment of wrist canal syndrome. Nervno-myshechnye bolezni. 2018;8(1):10-19. (In Russ.). doi: 10.17650/2222-8721-2018-8-1-10-19
20. Nazarieh M, Hakakzadeh A, Ghannadi S, Maleklou F, Tavakol Z, Alizadeh Z. Non-Surgical Mamagement and Post-Surgical Rehabilitation of Carpal Tunnel Syndrome: An Algorithmic Approach and Practical Guideline. Asian Journal of Sports Medicine. 2020 Jul;11(3):e102631. doi: 10.5812/asjsm.102631

Submitted 26.06.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
С.В. Дроздов – старший преподаватель кафедры травматологии и ортопедии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, https://orcid.org/0009-0007-4467-855X;
Кубраков Константин Михайлович – д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, https://orcid.org/0000-0002-2776-9755, e-mail: k-kubrakov@yandex.ru;
Е.К. Ходьков – к.м.н., доцент, зав. кафедрой травматологии и ортопедии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», https://orcid.org/0000-0002-9216-7929.

Information about authors:
S.V. Drozdov – Senior Lecturer of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0009-0007-4467-855X;
K.M. Kubrakov – Doctor of Medical Sciences, associate professor, professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0000-0002-2776-9755, e-mail: k-kubrakov@yandex.ru;
Y.K. Khadzkou – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Traumatology & Orthopedics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, https://orcid.org/0000-0002-9216-7929.

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.90

Экономическая цена устойчивой траектории частых и сверхчастых госпитализаций при шизофрении: повторный клинико-экономический анализ с учетом феномена псевдорезистентности

А.В. Копытов, В.Г. Объедков

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 90-102.

The economic cost of a persistent trajectory of frequent and ultra frequent hospitalizations in schizophrenia: a clinical and economic re-analysis considering pseudoresistance

A.V. Kopytov, V.G. Obyedkov

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):90-102.

Резюме.
Цель работы – провести повторный клинико-экономический анализ частых и сверхчастых госпитализаций при шизофрении, оценив не только объем потребленных ресурсов, но и динамику повторных поступлений в условиях многократного специализированного лечения, проводившегося в связи с предполагаемой резистентностью. Выполнен вторичный анализ данных 10 347 пациентов с шизофренией, госпитализированных в Республиканский научно-практический центр психического здоровья в 2006–2011 гг.; учтены 28 543 госпитализации. Прямые стационарные затраты рассчитывали по стоимости койко-дня, непрямые экономические потери – методом человеческого капитала с учетом временной и стойкой утраты трудоспособности и безработицы. Пациенты с частыми и сверхчастыми госпитализациями составляли 16,2% выборки, но формировали 46,6% прямых стационарных затрат; 7,1% пациентов со сверхчастыми госпитализациями обеспечивали 33,8% этих затрат. На уровне исследованной группы снижение частоты госпитализаций в этих условиях не наблюдалось; основной клинико-экономический исход сохранялся. Непрямые экономические потери составили 329,6 млн долларов США за период наблюдения и в 13,8 раза превышали среднегодовые прямые стационарные затраты; 68,4% непрямых потерь было связано со стойкой утратой трудоспособности. Устойчивость высокозатратной госпитализационной траектории не доказывает псевдорезистентность у отдельных пациентов, однако ограничивает объяснение повторных госпитализаций исключительно истинной терапевтической резистентностью с сохраняющейся психотической симптоматикой. Полученные данные позволяют рассматривать псевдорезистентность как один из вероятных механизмов, способных поддерживать повторяющиеся прямые затраты и накопление непрямых экономических потерь.
Ключевые слова: шизофрения; псевдорезистентность; частые госпитализации; сверхчастые госпитализации; клозапин; прямые стационарные затраты; непрямые экономические потери; стойкая утрата трудоспособности; терапевтический лекарственный мониторинг.

Abstract.
The aim of the study was to conduct a repeated clinical and economic analysis of frequent and ultra-frequent hospitalizations in schizophrenia, assessing not only the volume of resources consumed, but also the dynamics of re-admissions in the context of multiple specialized treatment carried out due to presumed resistance. A secondary analysis of data was performed on 10,347 patients with schizophrenia hospitalized in the Republican Scientific and Practical Center for Mental Health in 2006–2011; 28,543 hospitalizations were taken into account. Direct inpatient costs were calculated based on the cost of a bed-day, indirect economic losses were calculated using the human capital method, taking into

account temporary and permanent loss of ability to work and unemployment. Patients with frequent and ultra-frequent hospitalizations accounted for 16.2% of the sample, but generated 46.6% of direct inpatient costs; 7.1% of patients with extremely frequent hospitalizations accounted for 33.8% of these costs. No reduction in hospitalization frequency was observed in this setting at the study group level; the primary clinical and economic outcome was maintained. Indirect economic losses amounted to $329.6 million during the observation period and were 13.8 times higher than the average annual direct inpatient costs; 68.4% of indirect losses were associated with persistent disability. The persistence of a high-cost hospitalization trajectory does not prove pseudoresistance in individual patients, but it limits the explanation of repeat hospitalizations solely to true treatment resistance with persistent psychotic symptoms. The obtained data allow us to consider pseudoresistance as one of the plausible mechanisms capable of maintaining recurring direct costs and accumulating indirect economic losses.

Keywords: schizophrenia, pseudoresistance, frequent hospitalizations, ultra-frequent hospitalizations, clozapine, direct inpatient costs, indirect economic losses, persistent disability; therapeutic drug monitoring.

Введение

Глобальное бремя шизофрении остается значительным [1]. Его экономическая структура не исчерпывается расходами на психофармакотерапию и стационарную психиатрическую помощь. Наряду с прямыми медицинскими затратами существенный вклад в совокупное бремя вносят длительное ограничение профессионального и социального функционирования, утрата занятости, инвалидизация, а также потребность в продолжительной поддержке со стороны семьи и системы социальной защиты. По данным современных исследований, непрямые экономические потери составляют значительную долю общего ущерба, а в отдельных моделях становятся его преобладающим компонентом [2–4]. Распределение ресурсов внутри популяции пациентов выражено неравномерно: непропорционально большая часть госпитализаций, койко-дней и иных ресурсоемких видов помощи приходится на относительно небольшую группу больных [4–6].

Высокая частота повторных госпитализаций традиционно воспринимается как признак неблагоприятного течения шизофрении, недостаточного терапевтического ответа или терапевтической резистентности. Такая клиническая интерпретация понятна, однако сама по себе не обеспечивает корректной идентификации истинной резистентности. Современные критерии требуют подтверждения сохраняющейся клинически значимой психотической симптоматики после адекватных по дозе и продолжительности курсов антипсихотической терапии, при документированной приверженности лечению и объективизированной оценке ответа [7, 8]. Количество госпитализаций может отражать тяжесть и нестабильность состояния, но не входит в диагностические критерии истинной терапевтической резистентности.

Госпитализация представляет собой конечное клинико-организационное событие и не является непосредственным эквивалентом обострения психоза. Повторное поступление может быть обусловлено депрессивными и тревожными расстройствами, повышением суицидального риска, нейрокогнитивной несостоятельностью, недостаточной лекарственной экспозицией, скрытой неприверженностью, выраженной социальной дезадаптацией либо сочетанием нескольких факторов. Один и тот же госпитализационный исход способен формироваться вследствие различных клинических, фармакологических и социальных причин, для которых требуются неодинаковые диагностические и терапевтические решения.

Концепция псевдорезистентности позволяет отделить истинную терапевтическую резистентность, при которой сохраняется клинически значимая психотическая симптоматика, от видимой неэффективности лечения, обусловленной иными причинами. Если ведущая причина клинической нестабильности находится вне терапевтической мишени используемого вмешательства, дальнейшее усиление антипсихотической терапии может уменьшать отдельные психопатологические проявления, но не снижать риск повторного стационарного лечения. Возникает устойчивый и экономически затратный цикл: очередная госпитализация – новая модификация терапии – выписка – повторная декомпенсация – последующее поступление. В такой ситуации клиническая нестабильность сохраняется, а прежний режим использования стационарной помощи воспроизводится. Особого внимания требует группа пациентов со сверхчастыми госпитализациями. Многократные поступления означали повторный контакт со

специализированной психиатрической службой и создавали возможности для контролируемого приема препаратов, пересмотра ведущего синдрома, изменения доз и антипсихотических схем, последовательного проведения лечебных курсов, а при наличии показаний - назначения клозапина. В исходной клинической характеристике исследованного контингента отмечено, что многие пациенты этой группы получали клозапин и проходили лечебно-диагностические мероприятия, предусмотренные действовавшими протоколами коррекции предполагаемой резистентности. Тем не менее высокая частота повторных поступлений сохранялась. Несоответствие между интенсивностью специализированной помощи и устойчивостью госпитализационного исхода стало основанием для повторной интерпретации ранее полученных данных.

В ранее выполненных исследованиях было показано, что прямые стационарные затраты концентрируются в небольшой группе пациентов, тогда как в структуре непрямых экономических потерь преобладают последствия стойкой утраты трудоспособности и безработицы [5, 9]. Первоначально эти результаты рассматривались преимущественно в категориях тяжелого исхода заболевания, длительной зависимости от психиатрической службы и необходимости организационной перестройки помощи. Концепция псевдорезистентности позволяет предложить дополнительное объяснение выявленного экономического бремени. Высокая стоимость может быть связана не только с тяжестью собственно психотического процесса, но и с длительным сохранением нераспознанных причин клинической нестабильности, на которые стандартная стратегия преодоления предполагаемой резистентности не оказывает необходимого воздействия.

Для клинико-экономической оценки этой группы недостаточно определить только стоимость медицинской помощи. Необходимо также установить, менялась ли частота повторных поступлений в условиях неоднократного применения лечебно-диагностических мероприятий, направленных на преодоление предполагаемой резистентности. Сохранение основного исхода означает, что прямые стационарные затраты продолжают воспроизводиться без подтвержденного изменения госпитализационной динамики. Одновременно могут накапливаться непрямые экономические потери, связанные с утратой занятости, автономии и трудоспособности. Такая постановка вопроса определила логику настоящего повторного клинико-экономического анализа.

Цель исследования – провести повторный клинико-экономический анализ ресурсных и социально-экономических последствий устойчивой траектории частых и сверхчастых госпитализаций при шизофрении, установить характер изменения частоты госпитализаций в условиях неоднократного применения стандартных мероприятий по преодолению предполагаемой резистентности и оценить вероятный вклад псевдорезистентности в формирование прямых стационарных затрат и непрямых экономических потерь.

Материал и методы

Работа представляет собой вторичный клинико-экономический анализ результатов ранее проведенного ретроспективного клинико-эпидемиологического и стоимостного исследования пациентов с диагнозом шизофрении. В исходное исследование включались лица, проходившие стационарное лечение в Республиканском научно-практическом центре психического здоровья в 2006-2011 гг. Аналитическая база для оценки прямых стационарных затрат включала 10 347 пациентов, 28 543 завершенных случая госпитализации и 1 258 654 занятых койко-дня [5].

Стратификацию выполняли по интенсивности повторных поступлений в соответствии с классификацией исходного исследования. К редко госпитализировавшимся относили пациентов, имевших менее четырех госпитализаций в течение пятилетнего периода; к часто госпитализировавшимся – от четырех до семи госпитализаций; к сверхчасто госпитализировавшимся – более семи госпитализаций за тот же период. Распределение использовалось как эпидемиологическая характеристика интенсивности потребления стационарной психиатрической помощи и не рассматривалось как диагностическая классификация терапевтической резистентности. Для оценки устойчивости групповой госпитализационной траектории сопоставляли число повторных поступлений на последовательных равных временных отрезках первых десяти лет заболевания. Прямые стационарные затраты рассчитывали на основании суммарного числа койко-дней и фактической стоимости одного койко-дня в РНПЦ психического здоровья. Для обеспечения межгодовой сопоставимости стоимостные показатели пересчитывали в доллары США по официальному валютному курсу со-

ответствующего года. Средняя стоимость одного койко-дня за период наблюдения составляла 19 долларов США. Все представленные значения отражают уровень цен исследуемого периода и не индексированы к современному уровню. Поэтому они используются для анализа структуры, относительного распределения и концентрации затрат, а не для определения актуальной бюджетной потребности.

Непрямые экономические потери оценивали методом человеческого капитала. В расчет включали недополученный валовой внутренний продукт и социальные выплаты, связанные с временной нетрудоспособностью, безработицей и стойкой утратой трудоспособности. Необходимая социально-трудовая информация имелась у 6 582 пациентов, данные которых были включены в соответствующий анализ [9]. Потери, обусловленные преждевременной смертностью, снижением продуктивности родственников, неформальным уходом, амбулаторными расходами и деятельностью социальных служб, не оценивали. Рассчитанный объем непрямых потерь отражает только те компоненты, которые могли быть количественно определены на основании исходной базы.

Повторную клиническую интерпретацию результатов проводили с учетом современных критериев терапевтической резистентности, рекомендаций по терапевтическому лекарственному мониторингу и актуальных данных об экономическом бремени шизофрении [2, 3, 4, 6, 7, 8, 10–13]. Исходная экономическая база не содержала стандартизированных индивидуальных сведений о длительности и дозах всех курсов антипсихотической терапии, фактических концентрациях препаратов, объективно подтвержденной приверженности, непосредственной причине каждой госпитализации и полноте выполнения отдельных элементов протокола. Сведения о применении клозапина были представлены в клинической характеристике исходного контингента, но не как стандартизированная индивидуальная переменная для всего массива.

Перечисленные особенности ограничивают возможности причинной интерпретации. Исследование не позволяет устанавливать псевдорезистентность у отдельного пациента или рассчитывать ее распространенность в изученной выборке. Вместе с тем сохранение высокой частоты повторных госпитализаций после многократного специализированного лечения является самостоятельным групповым клинико-экономическим результатом. Ограничения исходной базы относятся к установлению причин этой закономерности, но не к описанию самой динамики госпитализаций.

Результаты

1. Концентрация прямых стационарных затрат

Пациенты с редкими госпитализациями составляли 83,8% выборки, с частыми – 9,1%, со сверхчастыми – 7,1%. Несмотря на более чем пятикратное различие в численности, суммарное количество госпитализаций в группе редких поступлений было практически сопоставимо с общим числом госпитализаций в двух высокочастотных группах: 14 323 и 14 220 соответственно. Аналогичная диспропорция выявлена по числу койко-дней: 83,8% пациентов использовали 672 003 койко-дня, тогда как 16,2% пациентов с частыми и сверхчастыми госпитализациями – 586 651 койко-день. При столь различной численности объем стационарных ресурсов, использованный двумя высокочастотными группами, оказался сопоставимым с ресурсопотреблением подавляющего большинства пациентов (табл. 1).

В группе сверхчастых госпитализаций на одного пациента приходилось в среднем 577,9 койко-дня за период наблюдения, что в 7,5 раза превышало соответствующий показатель в группе редких госпитализаций. Среднегодовые прямые стационарные затраты на одного пациента составляли соответственно 1 830,0 и 245,5 доллара США. Две высокочастотные группы, объединявшие только 16,2% выборки, формировали 46,6% всех прямых стационарных затрат, а 7,1% пациентов со сверхчастыми госпитализациями – 33,8%. Прямое экономическое бремя концентрировалось в небольшой группе с устойчиво высокой интенсивностью использования стационарной помощи.

2. Устойчивость госпитализационной траектории в течение первых десяти лет заболевания

Значение имело не только общее число госпитализаций, но и их распределение во времени. У пациентов со сверхчастыми госпитализациями высокая частота поступлений сохранялась на всех последовательных интервалах первых десяти лет заболевания. В группах редких и частых госпитализаций интенсивность стационарного лечения имела тенденцию к снижению, тогда как в группе

Таблица 1 – Использование стационарных ресурсов и прямые затраты в группах с различной частотой госпитализаций

Группа	n (%)	Госпитализации, абс.	Койко-дни, абс.	Затраты группы в год, долл. США	Затраты на пациента в год, долл. США
Редкие госпитализации	8668 (83,8)	14 323	672 003	2 128 000	245,5
Частые госпитализации	944 (9,1)	3 922	161 854	512 544	542,9
Сверхчастые госпитализации	735 (7,1)	10 298	424 797	1 345 181	1 830,0
Всего	10 347 (100)	28 543	1 258 654	3 985 725	–

Примечание: стоимостные показатели приведены в ценах соответствующих лет исследуемого периода; пересчет к текущему уровню цен не проводился.

сверхчастых госпитализаций уменьшения потребности в стационарной помощи не наблюдалось. Такое распределение указывало не на случайное накопление отдельных эпизодов, а на устойчивый характер повторных поступлений.

Клиническое значение этого результата связано с особенностями маршрута пациентов. Повторные поступления означали многократное наблюдение в специализированном стационаре, контролируемый прием препаратов, возможность пересмотра диагноза и ведущего синдрома, коррекции доз, смены антипсихотических схем, назначения клозапина при наличии показаний и выполнения предусмотренных протоколами лечебно-диагностических мероприятий. В исходной клинической характеристике контингента отмечено применение клозапина у многих пациентов данной группы. На этом фоне групповая частота госпитализаций не демонстрировала снижения.

В доступных групповых данных снижение частоты последующих госпитализаций в условиях многократного специализированного лечения не наблюдалось. Полученный результат характеризует динамику группы, но не позволяет оценить полноту реализации или эффективность отдельных лечебных вмешательств у конкретных пациентов. Он также не свидетельствует о неэффективности клозапина и не ставит под сомнение его доказанную роль при истинной терапевтической резистентности [8, 14].

Отсутствие снижения частоты госпитализаций не позволяет установить, какой именно механизм поддерживал повторные поступления. Вместе с тем сохранение прежней динамики делает недостаточным объяснение всех госпитализаций исключительно недостаточной интенсивностью антипсихотического лечения или единым механизмом истинной терапевтической резистентности. Полученный результат обосновывает необходимость оценки дополнительных клинических, фармакокинетических, поведенческих и социальных факторов, способных влиять на потребность в стационарной помощи.

Устойчивость госпитализационной траектории на групповом уровне не является доказательством псевдорезистентности у каждого пациента. Она формирует клинико-экономическую гипотезу о возможном участии дополнительных факторов: аффективной и суицидальной симптоматики, нейрокогнитивной несостоятельности, недостаточной или вариабельной лекарственной экспозиции, скрытой неприверженности после выписки, социальной дезадаптации и закрепленного организационного маршрута. Если ведущая причина повторного поступления находится за пределами недостаточно контролируемого психоза, очередная антипсихотическая эскалация не устраняет эту причину. Сохранение госпитализационного исхода в таком случае сопровождается воспроизводством прямых затрат и накоплением непрямых экономических потерь.

3. Структура непрямых экономических потерь

Совокупные непрямые экономические потери за 2006-2011 гг. составили 329,6 млн долларов США. Их среднегодовой объем достигал 54,9 млн долларов США и в 13,8 раза превышал прямые стационарные затраты, составлявшие около 4,0 млн долларов в год. В совокупном годовом экономическом бремени, оцененном приблизительно в 58,8 млн долларов США, доля прямых стацио-

Таблица 2 – Структура непрямых экономических потерь, связанных с шизофренией

Компонент непрямых экономических потерь	За 6 лет, млн долл. США	Доля в непрямых экономических потерях, %	В среднем за год, млн долл. США
Временная утрата трудоспособности	6,1	1,9	1,0
Безработица	98,0	29,7	16,3
Стойкая утрата трудоспособности	225,4	68,4	37,6
Всего	329,6	100,0	54,9

нарных затрат составляла около 6,8%, а непрямых экономических потерь – 93,2%. Основная часть рассчитанного экономического бремени формировалась за пределами непосредственного финансирования стационарного лечения (табл. 2).

Наибольший вклад вносили потери, связанные со стойкой утратой трудоспособности: 225,4 млн долларов США, или 68,4% всех непрямых экономических потерь. Потери вследствие безработицы составляли 98,0 млн долларов США (29,7%), а вследствие временной нетрудоспособности – 6,1 млн долларов США (1,9%). В рамках использованной модели основная часть учтенного экономического ущерба была связана не с оплатой отдельного койко-дня, а с длительным ограничением участия пациентов в социальной и трудовой жизни. Структура непрямых потерь отражала преимущественно долговременные, а не краткосрочные последствия заболевания.

Соотношение прямых и непрямых компонентов показывает, что экономическая оценка устойчивой высокочастотной госпитализации не может ограничиваться расходами на стационарное лечение. Прямые стационарные затраты возникают при каждом повторном поступлении, поскольку вновь используются койко-дни, лекарственные средства, диагностические и лабораторные ресурсы, а также рабочее время персонала. Непрямые экономические потери накапливаются между госпитализациями и после них, проявляясь утратой занятости, профессиональных навыков, самостоятельности, социальных ролей и, в конечном счете, трудоспособности. Экономические последствия устойчивой клинической нестабильности распределяются между психиатрической службой, системой социальной защиты, семьей и самим пациентом.

Полученная оценка, вероятно, имеет консервативный характер. В расчет не включались потери вследствие преждевременной смертности, стоимость неформального ухода, снижение продуктивности родственников, расходы социальных служб, амбулаторные затраты и утрата качества жизни. Каждый из перечисленных компонентов способен увеличивать совокупное экономическое бремя, однако не был количественно представлен в исходной базе. Фактическая социально-экономическая цена устойчивой высокочастотной госпитализационной траектории может превышать рассчитанные значения.

4. Псевдорезистентность в клинико-экономической интерпретации прямых затрат и непрямых потерь

Полученные результаты позволяют сформулировать рабочую клинико-экономическую гипотезу, но не верифицированную причинную модель. Если клиническая нестабильность поддерживается нераспознанным и потенциально модифицируемым механизмом псевдорезистентности, повторение вмешательства, не соответствующего ведущей причине неблагоприятного исхода, может сопровождаться сохранением частоты госпитализаций, накоплением койко-дней и воспроизводством прямых стационарных затрат. Длительное ограничение социального и профессионального функционирования, в свою очередь, способно увеличивать непрямые экономические потери. Потенциально предотвратимой следует считать не всю стоимость психиатрической помощи, а только ту ее часть, которая действительно связана с модифицируемым механизмом клинической нестабильности (табл. 3).

Механизм-ориентированный подход не означает отказа от лечения истинной терапевтической резистентности и не уменьшает значения клозапина. Клозапин сохраняет статус ключевой доказательной стратегии при подтвержденной терапевтически резистентной шизофрении [8, 14]. Вместе с тем сам факт его назначения не является диагностическим тестом и не доказывает, что каждое последующее поступление обусловлено персистированием психотической симптоматики. Если пациент, получающий клозапин, повторно

Таблица 3 – Клинико-экономическая интерпретация основных механизмов псевдорезистентности

Направление оценки	Возможный механизм видимой неэффективности	Почему повторная антипсихотическая коррекция может не изменить частоту госпитализаций	Направление верификации
Аффективная и тревожно-депрессивная симптоматика	Ведущим источником тяжести состояния, дистресса и кризисов является непсихотический синдром, ошибочно интерпретируемый как персистирование психоза.	Увеличение дозы или смена антипсихотика не устраняет депрессию, тревогу, выраженный субъективный дистресс и суицидальный риск; вследствие этого сохраняются кризисные госпитализации.	Оценка депрессии, тревоги, дистресса, суицидального риска и фактической причины каждого поступления.
Нейрокогнитивное функционирование	Быстрое либо непропорциональное выраженности психотической симптоматики нейрокогнитивное снижение приводит к утрате автономии и социальной дезадаптации.	Антипсихотическая эскалация ограниченно влияет на исполнительские и адаптационные нарушения; повторные госпитализации могут быть связаны с функциональной несостоятельностью вне стационара.	Динамическое нейропсихологическое обследование, оценка повседневного функционирования и связи нейрокогнитивного дефицита с повторными поступлениями.
Лекарственная экспозиция, фармакокинетика и фармакогенетика	Фактическая концентрация препарата не соответствует назначенной дозе вследствие особенностей метаболизма, курения, лекарственных взаимодействий, воспаления, нарушений всасывания или иных причин.	Последовательная смена препаратов и даже назначение клозапина без объективизации лекарственной экспозиции могут не устранить субтерапевтический уровень либо выраженную вариабельность концентрации.	Терапевтический лекарственный мониторинг, анализ отношения «доза – концентрация», курения и взаимодействий; фармакогенетическое исследование по показаниям.
Скрытая неприверженность и различия между стационарным и амбулаторным этапами	Фактический прием препаратов после выписки отличается от контролируемого приема в стационаре, хотя формально проведенная терапия оценивается как адекватная.	Улучшение в стационаре сменяется снижением или утратой лекарственной экспозиции после выписки; очередная госпитализация может ошибочно восприниматься как подтверждение истинной резистентности.	Объективизация приема, сопоставление концентраций в стационаре и после выписки, анализ режима лечения и барьеров приверженности.
Социальные и организационные факторы	Повторное поступление поддерживается недостаточностью социальной поддержки, семейным конфликтом, проблемами жилья и занятости, госпитализмом либо закрепленным кризисным маршрутом.	Лекарственная коррекция не устраняет внешние причины повторного поступления; при недостаточной амбулаторной и социальной поддержке потребность в стационарной помощи может сохраняться.	Анализ причин госпитализации, семейной и социальной ситуации, доступности амбулаторной поддержки и альтернатив стационару.

госпитализируется преимущественно вследствие депрессии, суицидального риска, нейрокогнитивной дезадаптации, недостаточной лекарственной экспозиции или социального кризиса, интерпретация всех поступлений как проявления «сверхрезистентности» сохраняет несоответствие между терапевтической мишенью и фактической причиной неблагоприятного исхода.

Терапевтический лекарственный мониторинг позволяет установить, достигалась ли адекватная

концентрация антипсихотика, и особенно обоснован при недостаточном ответе, сомнениях в приверженности, предполагаемых лекарственных взаимодействиях, изменении статуса курения и вероятных фармакокинетических отклонениях [10, 11]. Kyllesø и соавт. показали, что у части пациентов перед переводом на клозапин определялись неопределяемые или субтерапевтические концентрации пероральных антипсихотиков [12]. Эти данные не уменьшают терапевтической ценности клозапина. Они показывают клиническое и экономическое значение объективизации фактической лекарственной экспозиции до признания истинной резистентности и подтверждения того, что назначенное лечение обеспечивало ожидаемую концентрацию препарата.

Пациента со сверхчастыми госпитализациями целесообразно рассматривать не как «заведомо резистентного», а как пациента с устойчивой высокозатратной клинической нестабильностью, причины которой требуют целенаправленной верификации. Частота госпитализаций в такой модели является не диагнозом и не самостоятельным доказательством терапевтической резистентности, а признаком высокого клинико-экономического риска и основанием для приоритетного анализа причин повторных поступлений.

Обсуждение

Сопоставление динамики повторных госпитализаций с характером оказанной специализированной помощи выявило клинико-экономическое несоответствие: многократные контакты с системой лечения не сопровождались снижением частоты поступлений на уровне исследованной группы. Этот результат не позволяет судить об эффективности конкретных вмешательств у отдельных пациентов, однако показывает, что повторные циклы стационарного лечения не приводили к изменению группового характера использования помощи. Предметом обсуждения становится не само абсолютное число госпитализаций, а ограниченность объяснения устойчивой госпитализационной траектории исключительно истинной терапевтической резистентностью.

Полученная закономерность требует разграничения тяжести заболевания, истинной терапевтической резистентности и устойчивой потребности в госпитализации. Частые поступления действительно могут сопровождать тяжелый психотический процесс, однако остаются неспецифическим конечным событием, формируемым различными причинами. Многократность госпитализаций не должна автоматически использоваться как суррогатный маркер фармакодинамической устойчивости психоза. Отсутствие снижения частоты поступлений после повторного специализированного лечения указывает не на бесполезность проведенных мероприятий, а на ограниченность модели, в которой изменение антипсихотической терапии рассматривается как универсальный ответ на любой вариант клинической нестабильности.

С причинной точки зрения выявленный результат допускает по меньшей мере три не взаимоисключающие интерпретации. У части пациентов истинная терапевтическая резистентность могла сохраняться недостаточно контролируемой; у другой части она могла сочетаться с дополнительными аффективными, нейрокогнитивными, фармакокинетическими, поведенческими или социальными механизмами; наконец, определенная доля госпитализаций могла быть обусловлена преимущественно псевдорезистентностью, то есть факторами, не устраняемыми очередной антипсихотической эскалацией. Последняя возможность имеет особое клинико-экономическое значение, поскольку предполагает потенциально модифицируемое несоответствие между причиной неблагоприятного исхода и направленностью проводимого вмешательства. Имеющиеся данные не позволяют количественно распределить пациентов между указанными вариантами.

Разграничение индивидуального и группового уровней вывода имеет принципиальное значение. Имеющийся массив не позволяет утверждать, что каждый пациент со сверхчастыми госпитализациями имел псевдорезистентность. Для индивидуальной верификации необходимы сведения о выраженности, длительности и динамике продуктивной симптоматики, адекватности всех предшествующих курсов лечения, объективной приверженности, фактической лекарственной экспозиции, непосредственных причинах каждого поступления, аффективно-суицидальном профиле и нейрокогнитивном функционировании. Отсутствие этих переменных ограничивает этиологическую атрибуцию у конкретного пациента, но не описание установленной групповой динамики. Сохранение высокой частоты госпитализаций после многократного специализированного лечения остается самостоятельным результатом и требует объяснения, выходящего за пределы однокомпонентной модели истинной резистентности.

Экономическая интерпретация этой закономерности начинается с выраженной концентрации прямых стационарных затрат. Пациенты с частыми и сверхчастыми госпитализациями составляли только 16,2% выборки, но формировали 46,6% соответствующих затрат, а стоимость стационарного лечения одного пациента со сверхчастыми госпитализациями была в 7,5 раза выше, чем в группе редких поступлений. Ресурсопотребление в настоящем исследовании учитывалось через стоимость койко-дня; вклад диагностических, лекарственных, кадровых и организационных компонентов отдельно не анализировался. Даже при клинической обоснованности отдельных госпитализаций сохранение их частоты означает повторное воспроизводство ресурсоемкой траектории без подтвержденного изменения конечного исхода.

Еще более масштабные последствия формировались за пределами стационара. Среднегодовые непрямые экономические потери в 13,8 раза превышали прямые стационарные затраты, причем 68,4% их объема было связано со стойкой утратой трудоспособности. Экономическая цена устойчивой высокочастотной госпитализационной траектории поэтому не ограничивается бюджетными расходами психиатрической службы. Она включает утрату занятости, профессиональной квалификации и дохода, усиление зависимости от социальных выплат, ограничение автономии, увеличение нагрузки на семью и длительное выпадение пациента из полноценной общественной жизни. Значительный вклад утраты продуктивности и других непрямых компонентов в совокупное экономическое бремя шизофрении подтверждается современными исследованиями [2, 3, 4]. Какую долю этих потерь следует непосредственно связывать с механизмами псевдорезистентности, на основании имеющихся данных определить невозможно.

Псевдорезистентность может рассматриваться как один из механизмов экономической неэффективности при несовпадении терапевтической мишени с ведущей причиной неблагоприятного исхода. Если повторное поступление определяется депрессивной симптоматикой, суицидальным риском, нейрокогнитивной несостоятельностью, недостаточной лекарственной экспозицией, скрытой неприверженностью или выраженным социальным кризисом, очередное усиление антипсихотической терапии может быть клинически понятным, но причинно недостаточным. Такое вмешательство не обязано уменьшать частоту госпитализаций, поскольку не воздействует на механизм, непосредственно формирующий потребность в стационарной помощи. Экономическая нерациональность в этом случае связана не с самим назначением антипсихотика, а с повторным использованием единственной стратегии без подтверждения соответствия ее мишени фактической причине госпитализации.

Практическим следствием предлагаемой интерпретации может стать изменение последовательности клинической оценки пациентов с устойчиво высокой частотой госпитализаций. Сначала необходимо установить фактические причины повторных поступлений и разграничить сохраняющийся психоз, аффективно-суицидальные состояния, нейрокогнитивную несостоятельность, фармакокинетические проблемы, скрытую неприверженность и социальные кризисы. Затем следует документировать адекватность ранее проведенных курсов антипсихотической терапии, объективизировать приверженность и лекарственную экспозицию, оценить динамику психотической, аффективной и нейрокогнитивной симптоматики, а также проанализировать условия функционирования пациента вне стационара. После такой многоуровневой проверки клиническая ситуация может быть обоснованно отнесена к истинной терапевтической резистентности, псевдорезистентности или смешанному варианту. Этот порядок снижает риск повторного воздействия на неверно выбранную терапевтическую мишень.

Для пациентов с устойчивой высокочастотной госпитализационной траекторией требуется более широкий набор критериев клинико-экономической эффективности. Редукция симптомов и достижение выписки остаются обязательными и клинически значимыми результатами, но не характеризуют устойчивость эффекта после возвращения во внебольничную среду. Если прежняя частота поступлений сохраняется, система продолжает нести повторяющиеся затраты, а пациент вновь сталкивается с ограничением автономии и социального функционирования. В будущих исследованиях и программах клинического наблюдения целесообразно оценивать время до регоспитализации, число последующих госпитализаций, суммарное количество койко-дней, долю кризисных поступлений без отчетливого обострения психотической симптоматики, а также сохранение самостоятельности, занятости и трудоспособности. Изменение этих показателей будет отражать динамику госпитализационной траектории полнее, чем успешное завершение отдельного стационарного эпизода.

При выявлении соответствующих механизмов клинической нестабильности фармакотерапия может дополняться психосоциальными и реабилитационными вмешательствами. Психосоциальные программы, когнитивная ремедиация, семейно-ориентированные вмешательства, обучение социальным навыкам и поддерживаемое трудоустройство способны улучшать функциональные исходы [15, 16, 17]. Их экономическую эффективность целесообразно оценивать не по самому факту внедрения и не только по локальному изменению психометрических показателей, а по влиянию на время до повторной госпитализации, число поступлений и риск долговременной зависимости от стационарной помощи. Аналогичный принцип применим к фармакокинетическим механизмам: терапевтический лекарственный мониторинг служит средством верификации и коррекции экспозиции, тогда как конечным результатом должно быть устойчивое изменение клинической и госпитализационной динамики.

Одним из возможных организационных решений является выделение пациентов со сверхчастыми госпитализациями в отдельный регистр высокого клинико-экономического риска. Для каждого пациента в таком регистре целесообразно сопоставлять сведения о прямых стационарных затратах и непрямых экономических потерях с непосредственной причиной каждого поступления, психометрическими показателями, историей антипсихотических курсов, применением клозапина, результатами терапевтического лекарственного мониторинга, объективными характеристиками приверженности, статусом курения, лекарственными взаимодействиями, нейрокогнитивным и социальным функционированием. Интеграция этих данных позволит различать расходы, связанные с необходимым лечением истинной терапевтической резистентности, и затраты, которые могут поддерживаться модифицируемыми механизмами псевдорезистентности. Регистр также создаст основу для оценки вмешательств, способных изменять частоту госпитализаций и долгосрочное ресурсопотребление.

Экономическая проблема сверхчастых госпитализаций определяется не только высокой стоимостью помощи небольшой группе пациентов. Существенно и сочетание значительного ресурсопотребления со стабильностью неблагоприятного госпитализационного исхода. Повторное применение стратегии, не сопровождающееся снижением частоты поступлений, требует пересмотра причинной модели клинической нестабильности, а не автоматического дальнейшего усиления терапии. Диагностика, ориентированная на установление конкретных механизмов псевдорезистентности, может повысить точность клинических решений. Ее влияние на частоту госпитализаций, прямые стационарные затраты и непрямые экономические потери требует последующей проспективной оценки. Экономическую рациональность при этом следует определять не сокращением помощи как таковой, а соответствием вмешательства установленной причине повторных госпитализаций и его влиянием на долгосрочный исход.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, определяющих границы интерпретации полученных результатов. Во-первых, исходные данные относятся к 2006–2011 гг.; поэтому абсолютные стоимостные показатели не отражают современный уровень цен и предназначены преимущественно для анализа относительной структуры, распределения и концентрации затрат. Во-вторых, административно-экономическая база первоначально не создавалась для индивидуальной верификации терапевтической резистентности и псевдорезистентности. В ней отсутствовали стандартизированные сведения о непосредственной причине каждой госпитализации, выраженности и динамике продуктивной психотической симптоматики, длительности и дозах всех антипсихотических курсов, индивидуальной истории применения клозапина, фактических лекарственных концентрациях и объективно подтвержденной приверженности. Полученные данные поэтому не позволяют количественно определить долю пациентов с истинной терапевтической резистентностью, псевдорезистентностью и смешанными механизмами или установить этиологию повторных поступлений у конкретного пациента.

В пределах доступных данных прослеживалась устойчивая групповая закономерность: высокая частота госпитализаций у пациентов со сверхчастыми поступлениями сохранялась на протяжении длительного периода при многократном контакте со специализированной системой лечения и повторном проведении доступных лечебно-диагностических мероприятий. Этиологическая интерпретация данной динамики требует осторожности и не может быть перенесена на отдельного пациента без дополнительной верификации. Еще одним ограничением является не-

полный охват непрямых экономических потерь. Расчет не включал преждевременную смертность, неформальный уход, расходы и снижение продуктивности родственников, уменьшение производительности без формальной утраты занятости, амбулаторные затраты, стоимость социальных служб и утрату качества жизни. По этой причине совокупное экономическое бремя устойчивой клинической нестабильности, вероятно, недооценено.

Заключение

1. Частые и сверхчастые госпитализации при шизофрении характеризуются устойчивой высокозатратной госпитализационной траекторией. Небольшая группа пациентов сохраняет высокую частоту повторных поступлений на протяжении первых десяти лет заболевания и непропорционально потребляет ресурсы стационарной психиатрической помощи. Выявленная закономерность отражает устойчивый характер повторных госпитализаций и высокую интенсивность использования стационарной помощи.

2. В условиях многократного применения стандартных лечебно-диагностических мероприятий по преодолению предполагаемой резистентности, включая коррекцию антипсихотических схем и применение клозапина у многих пациентов, снижение частоты госпитализаций на уровне исследованной группы не наблюдалось. Основной клинико-экономический показатель – частота повторных поступлений – сохранялся. Этот вывод относится к групповой динамике и не ставит под сомнение эффективность клозапина при подтвержденной истинной терапевтической резистентности.

3. Сохранение сверхчастых госпитализаций после повторного специализированного лечения делает недостаточным объяснение всех поступлений исключительно истинной терапевтической резистентностью с сохраняющейся психотической симптоматикой. У части пациентов возможно участие механизмов псевдорезистентности; в других случаях истинная резистентность может сочетаться с аффективными, нейрокогнитивными, фармакокинетическими, поведенческими, социальными и организационными факторами. Индивидуальное разграничение этих вариантов требует целенаправленной клинической и фармакологической верификации.

4. Устойчивая траектория частых и сверхчастых госпитализаций сопровождается существенными затратами для системы здравоохранения и общества. Пациенты с частыми и сверхчастыми госпитализациями составляли 16,2% выборки, но формировали 46,6% прямых стационарных затрат; стоимость лечения одного пациента со сверхчастыми госпитализациями была в 7,5 раза выше, чем в группе редких поступлений. Непрямые экономические потери в 13,8 раза превышали среднегодовые прямые стационарные затраты, причем 68,4% этих потерь было связано со стойкой утратой трудоспособности. Потенциальный вклад механизмов псевдорезистентности в формирование данных расходов требует индивидуальной клинической верификации.

5. Экономическая неэффективность может возникать в тех случаях, когда повторяемое вмешательство не соответствует ведущему механизму госпитализаций. При сохранении прежней терапевтической мишени продолжают накапливаться прямые стационарные затраты, связанные с повторными циклами лечения, и непрямые экономические потери, обусловленные безработицей, стойкой утратой трудоспособности, снижением автономии и ограничением социального функционирования. Экономически значимой является не только стоимость отдельной госпитализации, но и воспроизводство высокозатратной траектории без изменения долгосрочного исхода.

6. Экономически рациональная стратегия предполагает причинную верификацию клинической нестабильности и выбор коррекции, соответствующей установленному механизму, а не очередное формальное усиление антипсихотической терапии. Для оценки эффективности в этой группе целесообразно использовать время до регоспитализации, число последующих госпитализаций, суммарное количество койко-дней, а также показатели социальной автономии, занятости и трудоспособности. Динамика этих показателей должна рассматриваться как признак клинически и экономически значимого изменения госпитализационной траектории.

Литература

1. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia – data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019 / M. Solmi, G. Seitidis, D. Mavridis [et al.] // Molecular psychiatry. 2023 Dec. Vol. 28, № 12. P. 5319–5327. DOI: 10.1038/s41380-023-02138-4
2. Lin, C. The societal cost of schizophrenia: an updated systematic review of cost-of-illness studies / C. Lin, X. Zhang, H. Jin // Pharmacoyconomics. 2023 Feb. Vol. 41, № 2. P. 139–153. DOI: 10.1007/s40273-022-01217-8

3. The economic burden of schizophrenia in the United States / A. Kadakia, M. Catillon, Q. Fan [et al.] // Journal of clinical psychiatry. 2022 Oct. Vol. 83, № 6. Art. 22m14458. DOI: 10.4088/JCP.22m14458
4. Socioeconomic burden of schizophrenia: a targeted literature review of types of costs and associated drivers across 10 countries / A. Kotzeva, D. Mittal, S. Desai [et al.] // Journal of medical economics. 2023 Jan-Dec. Vol. 26, № 1. P. 70–83. DOI: 10.1080/13696998.2022.2157596
5. Объедков, В. Г. Клинико-эпидемиологический анализ больных шизофренией с частыми госпитализациями / В. Г. Объедков // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2012. № 1. С. 26–35.
6. Pennington, M. The cost of relapse in schizophrenia / M. Pennington, P. McCrone // Pharmacoeconomics. 2017 Sep. Vol. 35, № 9. P. 921–936. DOI: 10.1007/s40273-017-0515-3
7. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology / O. D. Howes, R. McCutcheon, O. Agid [et al.] // American journal of psychiatry. 2017 Mar. Vol. 174, № 3. P. 216–229. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503
8. Correll, C.U. Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options / C. U. Correll, O. D. Howes // Journal of clinical psychiatry. 2021 Sep. Vol. 82, № 5. Art. MY20096AH1C. DOI: 10.4088/JCP.MY20096AH1C
9. Объедков, В. Г. Непрямые расходы в связи с шизофренией в контексте перспектив развития стационарной психиатрической службы / В. Г. Объедков, Е. А. Хмельницкая // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2013. № 1. С. 19–27.
10. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 / C. Hiemke, N. Bergemann, H. W. Clement [et al.] // Pharmacopsychiatry. 2018 Jan. Vol. 51, № 1–02. P. 9–62. DOI: 10.1055/s-0043-116492
11. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice: a joint consensus statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the AGNP / G. Schoretsanitis, J.M. Kane, C.U. Correll [et al.] // Journal of clinical psychiatry. 2020 May. Vol. 81, № 3. Art. 19cs13169. DOI: 10.4088/JCP.19cs13169
12. Undetectable or subtherapeutic serum levels of antipsychotic drugs preceding switch to clozapine / L. Kyllesø, R. L. Smith, Ø. Karlstad [et al.] // NPJ schizophrenia. 2020 Jul. Vol. 6, № 1. P. 17. DOI: 10.1038/s41537-020-0107-7
13. The economic burden of schizophrenia spectrum disorders: clinical and functional correlates and predictors of direct costs. A retrospective longitudinal study / I. Calzavara Pinton, G. Nibbio, L. Bertoni [et al.] // Psychiatry research. 2024 Dec. Vol. 342. Art. 116240. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.116240
14. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia / G. A. Keepers, L. J. Fochtmann, J. M. Anzia [et al.] // American journal of psychiatry. 2020 Sep. Vol. 177, № 9. P. 868–872. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.177901
15. Barlati, S. Evidence-based psychosocial interventions in schizophrenia: a critical review / S. Barlati, G. Nibbio, A. Vita // Current opinion in psychiatry. 2024 May. Vol. 37, № 3. P. 131–139. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000925
16. A systematic review and meta-analysis of IPS supported employment for young adults with mental health conditions / G. R. Bond, M. Al-Abdulmunem, J. Marbacher [et al.] // Administration and policy in mental health and mental health services research. 2023 Jan. Vol. 50, № 1. P. 160–172. DOI: 10.1007/s10488-022-01228-9
17. Trial-based economic evaluations of supported employment for adults with severe mental illness: a systematic review / K. Zheng, B. Z. Stern, Q. E. Wafford, C. N. Kohli-Lynch // Administration and policy in mental health and mental health services research. 2022 May. Vol. 49, № 3. P. 440–452. DOI: 10.1007/s10488-021-01174-y

Поступила 14.07.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, Correll CU, Dragioti E, Guimond S, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia – data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019. Molecular Psychiatry. 2023 Dec;28(12):5319-5327. doi: 10.1038/s41380-023-02138-4
2. Lin C, Zhang X, Jin H. The societal cost of schizophrenia: an updated systematic review of cost-of-illness studies. Pharmacoyconomics. 2023 Feb;41(2):139-153. doi: 10.1007/s40273-022-01217-8
3. Kadakia A, Catillon M, Fan Q, Williams GR, Marden JR, Anderson A, et al. The economic burden of schizophrenia in the United States. Journal of Clinical Psychiatry. 2022 Oct;83(6):22m14458. doi: 10.4088/JCP.22m14458
4. Kotzeva A, Mittal D, Desai S, Judge D, Samanta K. Socioeconomic burden of schizophrenia: a targeted literature review of types of costs and associated drivers across 10 countries. Journal of Medical Economics. 2023 Jan-Dec;26(1):70-83. doi: 10.1080/13696998.2022.2157596
5. Obedkov VG. Kliniko-epidemiologicheskii analiz bol'nykh shizofreniei s chastymi gospitalizatsiyami. Psikhiatriya Psikhoterapiya i Klinicheskaya Psikhologiya. 2012;(1):26-35. (In Russ.).
6. Pennington M, McCrone P. The cost of relapse in schizophrenia. Pharmacoeconomics. 2017 Sep;35(9):921-936. doi: 10.1007/s40273-017-0515-3
7. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. American Journal of Psychiatry. 2017 Mar;174(3):216-229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503
8. Correll CU, Howes OD. Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options. Journal of Clinical Psychiatry. 2021 Sep;82(5):MY20096AH1C. doi: 10.4088/JCP.MY20096AH1C
9. Obedkov VG, Khmelnitskaya EA. Indirect costs of schizophrenia in the context of development prospects for inpatient mental health services. Psikhiatriya Psikhoterapiya i Klinicheskaya Psikhologiya. 2013;(1):19-27. (In Russ.).
10. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. Pharmacopsychiatry. 2018 Jan;51(1-02):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492
11. Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, Marder SR, Citrome L, Newcomer JW, et al. Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice: a joint consensus statement of

the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the AGNP. Journal of Clinical Psychiatry. 2020 May;81(3):19cs13169. doi: 10.4088/JCP.19cs13169
12. Kyllesø L, Smith RL, Karlstad Ø, Andreassen OA, Molden E. Undetectable or subtherapeutic serum levels of antipsychotic drugs preceding switch to clozapine. NPJ Schizophrenia. 2020 Jul;6(1):17. doi: 10.1038/s41537-020-0107-7
13. Calzavara Pinton I, Nibbio G, Bertoni L, Cicale A, Necchini N, Zardini D, et al. The economic burden of schizophrenia spectrum disorders: clinical and functional correlates and predictors of direct costs. A retrospective longitudinal study. Psychiatry Research. 2024 Dec. Vol. 342. Art. 116240. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116240
14. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2020 Sep;177(9):868-872. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.177901
15. Barlati S, Nibbio G, Vita A. Evidence-based psychosocial interventions in schizophrenia: a critical review. Current Opinion in Psychiatry. 2024 May;37(3):131-139. doi: 10.1097/YCO.0000000000000925
16. Bond GR, Al-Abdulmunem M, Marbacher J, Christensen TN, Sveinsdottir V, Drake RE. A systematic review and meta-analysis of IPS supported employment for young adults with mental health conditions. Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research. 2023 Jan;50(1):160-172. doi: 10.1007/s10488-022-01228-9
17. Zheng K, Stern BZ, Wafford QE, Kohli-Lynch CN. Trial-based economic evaluations of supported employment for adults with severe mental illness: a systematic review. Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research. 2022 May;49(3):440-452. doi: 10.1007/s10488-021-01174-y

Submitted 14.07.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
А.В. Копытов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и медицинской психологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, УО «Белорусский государственный медицинский университет»;
Объедков Виктор Георгиевич – к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и медицинской психологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, УО «Белорусский государственный медицинский университет», e-mail: Obyedkovvg@gmail.com.

Information about authors:
A.V. Kopytov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Psychiatry, Addiction Medicine, Psychotherapy and Medical Psychology with Advanced Training and Retraining, Belarusian State Medical University;
Victor G. Obyedkov – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Psychiatry, Addiction Medicine, Psychotherapy and Medical Psychology with Advanced Training and Retraining, Belarusian State Medical University, e-mail: Obyedkovvg@gmail.com.

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.103

Распространенность и прогностическая значимость поведенческих факторов риска формирования сколиоза у детей

Н.В. Самохина, Т.С. Борисова, А.В. Кушнерук

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 103-111.

Prevalence and prognostic significance of behavioral risk factors for scoliosis in children

N.V. Samokhina, T.S. Borisova, A.V. Kushneruk

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):103-111.

Резюме.
Цель работы – оценить распространенность поведенческих факторов риска и степень их влияния на формирование сколиоза у детей организованных коллективов.
Материал и методы. В рамках исследования проведено анкетирование родителей (законных представителей) 600 детей 6-11 лет учреждений общего среднего образования г.Минска, определена распространенность и значимость (на основании расчета критерия соответствия хи-квадрат (χ^2) и отношения шансов (OR)) поведенческих факторов риска развития сколиоза.
Результаты. Наиболее распространенными поведенческими факторами риска развития сколиоза у детей младшего школьного возраста являются: нерегулярный прием витаминно-минеральных комплексов – 64,8%, нерациональная высота изголовья спального места – 57,2%, длительность ежедневного просмотра телепередач и использования электронно-технических устройств более 2 часов – 52,5%, недостаточная частота потребления молока и молочных продуктов – 49,5%, недостаточная продолжительность сна – 44,0%. К значимым факторам относятся: отсутствие физкультуры и спорта вне учреждения образования в выходные дни (OR=1,52, 95% Cl 1,02-2,29; χ^2=4,19, p=0,041); нерациональная высота изголовья спального места (OR=1,50, 95% Cl 1,04-2,16; χ^2=4,82, p=0,028); жесткость спального места, отличная от средней (OR=1,98, 95% Cl 1,22-3,22; χ^2=7,92, p=0,05); хроническая усталость (OR=2,15, 95% Cl 1,43-3,23; χ^2=13,97, p=0,000); психоэмоциональное неблагополучие (OR=2,72, 95% Cl 1,90-3,90; χ^2=30,38, p=0,000).
Заключение. Полученные данные могут быть использованы для разработки и реализации в организованных коллективах комплексных профилактических программ, направленных на коррекцию образа жизни и изменение поведенческих установок как превентивной меры нарушений опорно-двигательного аппарата.
Ключевые слова: дети, сколиоз, факторы риска, образ жизни, профилактика.

Abstract.
Objectives. To assess the prevalence of behavioral risk factors and the degree of their influence on the formation of scoliosis in children of organized groups.
Material and methods. The conducted study interviewed parents (legal representatives) of 600 children aged 6-11 years of Minsk schools, determined the prevalence and significance (based on the calculation of the chi-square criterion (χ^2) and the odds ratio (OR)) of behavioral risk factors for scoliosis.
Results. The most common behavioral risk factors for the development of scoliosis in primary school children are: irregular intake of vitamin and mineral complexes – 64.8%, irrational height of the headboard of the sleeping place – 57.2%, the duration of daily TV viewing and the use of electronic devices for more than 2 hours – 52.5%, insufficient frequency of milk and dairy products consumption – 49.5%, insufficient sleep duration – 44.0%. Significant factors

include: lack of physical education and sports outside the educational institution on weekends (OR=1.52, 95% Cl 1.02-2.29; χ^2=4.19, p=0.041); irrational height of the bedhead (OR=1.50, 95% Cl 1.04-2.16; χ^2=4.82, p=0.028); bed stiffness other than average (OR=1.98, 95% Cl 1.22-3.22; χ^2=7.92, p=0.05); chronic fatigue (OR=2.15, 95% Cl 1.43-3.23; χ^2=13.97, p=0.000); psycho-emotional distress (OR=2.72, 95% Cl 1.90-3.90; χ^2=30.38, p=0.000).
Conclusions. The obtained data can be used to develop and implement complex preventive programs in the organized teams aimed at correcting lifestyle and changing behavioral attitudes as a preventive measure for disorders of the musculoskeletal system.
Keywords: children, scoliosis, risk factors, lifestyle, prevention.

Введение

Функциональные нарушения и хроническая патология костно-мышечной системы традиционно занимают одно из ведущих мест в структуре отклонений состояния здоровья современных детей [1, 2]. Формирование нарушений опорно-двигательного аппарата, наиболее распространенными из которых являются нарушение осанки и сколиоз, отражают результат комплексного воздействия наследственных и социально-гигиенических факторов. Увеличение вероятности развития данных отклонений и потенцирование их прогрессирования связано с влиянием широкого круга внешних факторов: недостаточный объем двигательной активности как в будни, так и выходные дни, малоподвижный образ жизни, увеличение длительности использования электронно-технических устройств и просмотра телепередач, недостаточное и нерациональное питание, дефицит макро- и микронутриентов, несбалансированный режим дня и неполноценный отдых, систематический стресс [3,4]. Изучение данной группы факторов, поддающихся коррекции и контролю, позволяет обосновать ключевые направления коррекции образа жизни детей и оптимизации их поведения, направленные на предотвращение манифестации патологического процесса и нормализацию функционального состояния опорно-двигательного аппарата.

Цель исследования – оценить распространенность поведенческих факторов риска и степень их влияния на формирование сколиоза у детей организованных коллективов.

Материал и методы

Исследование проведено в период с 2022 года по 2024 год среди 600 учащихся 6-11 лет учреждений общего среднего образования г. Минска, Республика Беларусь, с предварительного информированного согласия родителей (законных представителей) с соблюдением принципов анонимности и конфиденциальности. Для анализа поведенческих факторов риска развития сколиоза разработана специальная анкета, отражающая аспекты организации двигательного режима; отдыха; характера питания, в части удовлетворения потребности растущего организма в белках животного происхождения, кальции и витамине D; организации спального места; наличия у школьников усталости и признаков психоэмоционального неблагополучия. Оценены распространенность и значимость указанных поведенческих факторов. Значимость определялась путем расчета в рядах анализируемых параметров у детей сформированных групп исследования (основной, включающей 180 детей со сколиозом, и группы сравнения, включающей 418 детей без сколиоза) критерия соответствия хи-квадрат (χ2) и отношения шансов (OR) с учетом принятой в медицинских исследованиях статистической значимости $p<0,05$.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0.

Результаты

Одним из ключевых элементов ежедневной двигательной активности детей школьного возраста является путь до учреждения образования и обратно. Большинство учащихся (86,9%) обозначенное расстояние преодолевают пешком с затратами времени на дорогу в 68,3% случаев от 10 до 15 минут и в 18,6% – от 15 до 30 минут. Использование при этом транспорта характерно для 13,1% детей с продолжительностью нахождения в пути менее часа у 11,2% – и более 1 часа у 1,9% школьников.

Ведущими формами дополнительной физической нагрузки учащихся как в будни, так и в выходные дни являются занятия в спортивных секциях и прогулки на свежем воздухе, тем не менее для значительного числа обследованных де-

тей во внеучебное время характерен пассивный отдых. Отсутствие дополнительной к обязательным формам двигательной активности имеет место у 24,1% учащихся в будние дни и 19,5% – по выходным дням. Профессионально занимаются спортом 12,0% детей организованных коллективов. В будние дни более распространены организованные спортивные занятия (44,9% против 36,6% в выходные дни), а по выходным – прогулки и подвижные игры на открытом воздухе (30,9% и 46,3%, а также 18,2% и 27,4% соответственно анализируемым периодам недели).

Для большинства (80,9%) школьников характерен выраженный дефицит пребывания на свежем воздухе: 75,5% детей проводят на улице менее 3 часов в день, а у 5,4% – данный компонент режима дня полностью отсутствует. Достаточная для возрастного периода обследуемых детей продолжительность прогулок (не менее 3-3,5 часов) имеет место в режиме дня лишь у 19,1% учащихся.

Анализ характера проведения экранного времени показал, что более половины (52,5%) обследованных школьников ежедневно затрачивают на просмотр телепередач либо просиживание за экраном гаджетов 2 и более часов: 42,3% детей – от 2 до 4 часов и 10,2% – более 4 часов в сутки. Длительность использования электронно-технических устройств, не превышающая 2 часов в день, характерна для 47,5% детей организованных коллективов.

Исследование режима ночного сна показало, что у большинства обследованных детей (52,5%) его длительность соответствует возрастным нормативам (не менее 10 часов). Несмотря на это, для значительной части учащихся (44,0%) характерен дефицит ночного отдыха.

Весомый вклад для нивелирования накопленного на протяжении учебного года утомления и эффективного восстановления работоспособности учащихся имеет загородный летний отдых. По результатам оценки его организации у учащихся 6 – 11 лет установлено, что большинство детей (66,0%) ежегодно проводят за городом от 2 до 3 месяцев. Данный вид отдыха продолжительностью до 1 месяца характерен для 24,5% опрошенных и минимальный, в несколько недель или не ежегодный, – для 7,9% и 1,6% школьников соответственно.

Исследование характера организации питания показало, что большинство обследованных учащихся (79,2%) питается систематически и регулярно. Периодические нарушения кратности и интервалов приема пищи имеют место у 19,6% детей 6–11 лет, постоянное нерегулярное питание характерно для 1,2% участников исследования.

При оценке частоты потребления основных продуктов питания, содержащих важнейшие для формирования костно-мышечной системы нутриенты, установлено, что ежедневное включение в рацион мяса и мясных продуктов характерно для большинства учащихся (75,0%), тогда как молоко и молочные продукты присутствуют в рационе лишь у половины обследованных детей (50,5%). Данные группы продуктов употребляют несколько раз в неделю (23,1% и 42,8% детей соответственно анализируемым группам продуктов), несколько раз в месяц (1,2% и 3,7% соответственно) или они вовсе исключены из рациона питания детей (0,7% и 0,3% случаев соответственно).

Регулярный прием витаминно-минеральных комплексов характерен для более чем трети (35,2%) обследованных детей, прием время от времени имеет место у 50,2% учащихся. Полное отсутствие витаминопрофилактики отмечается у 14,6% обследованных детей.

Для гармоничного развития организма и формирования правильной осанки большое значение имеет качественно организованный ночной отдых. При оценке условий его организации у детей 6–11 лет установлено, что большинство из них (66,7%) спят на стационарных кроватях, тем не менее для сна каждого третьего ребенка используется трансформируемая мебель: диван (19,5%), тахта (8,6%), кресло-кровать (4,0%) и даже раскладушка (1,2%). Оптимальная высота изголовья (10–15 см) характерна для 42,8% школьников, изголовье спального места, превышающее 15 см или менее 10 см, имеет место у 18,2% и 36,8% детей соответственно. Спят без подушки 2,2% учащихся. Спальным местом средней жесткости обеспечено большинство участников исследования (86,1%), жесткое или излишне мягкое спальные места характерны для 12,5% и 1,4% обследованных соответственно.

В ходе исследования установлено, что 22,7% детей 6–11 лет систематически испытывает усталость, для 41,4% школьников характерен довольно частый психологический и (или) эмоциональный дискомфорт. В структуре регистрируемых характерологических признаков психоэмоционального неблагополучия ведущие ранговые места занимают изменчивость настроения (13,2%), повышенная утомляемость (12,7%) и устойчивое снижение аппетита (12,2%). В обследованной ко-

горте детей регистрируются и такие симптомы, как наличие страхов (8,7%), частые головные боли (7,0%), непереносимость громких звуков (7,0%), расстройства сна (5,9%), замкнутость в общении (3,6%), частые головокружения (1,0%) и светобоязнь (0,7%).

Широта распространенности факторов риска не всегда коррелирует с их значимостью в развитии определенных нарушений состояния здоровья. Распространенность и значимость исследованных поведенческих факторов риска развития сколиоза у детей 6–11 лет представлены в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, наиболее распространенными поведенческими факторами риска развития сколиоза у детей младшего школьного возраста являются нерегулярный прием витаминно-минеральных комплексов – 64,8% (у детей со сколиозом – 65,9%, без сколиоза – 64,3%), нерациональная высота изголовья спального места – 57,2% (63,9% и 54,1% соответственно группам наблюдения), длительность ежедневного экранного времяпрепровождения более 2 часов – 52,5% (56,5 и 50,7% соответственно группам наблюдения), недостаточная частота потребления молока и молочных продуктов – 49,5% (50,3 и 49,1% соответственно), недостаточная длительность сна – 44,0% (46,3% и 44,8% соответственно). Кроме того, среди школьников со сколиозом одним из наиболее часто встречающихся факторов риска формирования сколиоза является психоэмоциональное неблагополучие – 58,4%.

К поведенческим факторам риска, наиболее значимым в формировании сколиоза, относятся отсутствие физкультуры и спорта в выходные дни вне учреждения образования (OR=1,52, 95% Cl 1,02-2,29; $\chi2$=4,19, p=0,041); нерациональная высота изголовья спального места (OR=1,50, 95% Cl 1,04-2,16; χ^2=4,82, p=0,028); жесткость спального места, отличная от средней (OR=1,98, 95% Cl 1,22-3,22; χ^2=7,92, p=0,05); хроническая усталость (OR=2,15, 95% Cl 1,43-3,23; χ^2=13,97, p=0,000); психоэмоциональное неблагополучие (OR=2,72, 95% Cl 1,90-3,90; χ^2=30,38, p=0,000); частые перепады настроения (OR=1,85, 95% Cl 1,14-3,02; χ^2=6,23, p=0,013); быстрая утомляемость (OR=3,54, 95% Cl 2,15-3,81; χ^2=27,08, p=0,000); хроническое снижение аппетита (OR=1,90, 95% Cl 1,15-3,15; χ^2=6,41, p=0,011); систематическое наличие страхов (OR=2,42, 95% Cl 1,36-4,32; χ^2=9,36, p=0,003); частые головные боли (OR=3,24, 95% Cl 1,70-6,17; χ^2=13,99, p=0,000); нарушение продолжительности сна (OR=2,61, 95% Cl 1,31-5,19; χ^2=7,94, p=0,005).

Обсуждение

Двигательная активность обследованных учащихся характеризуется рядом неблагоприятных тенденций, определяющих состояние здоровья растущего организма и риск формирования нарушений опорно-двигательного аппарата, в числе которых недостаточная интенсивность повседневной активности (несмотря на то, что большинством школьников путь в учреждение образование и домой преодолевается пешком, затраты времени при этом чаще всего не превышают 10-15 минут); отсутствие дополнительной двигательной активности в будни и выходные дни (у 1/5 и ¼ учащихся соответственно). Дефицит двигательной активности сказывается на работоспособности скелетной мускулатуры и функциональном состоянии практически всех органов и систем организма, являясь одним из предикторов замедления процессов роста и дисгармоничности физического развития, нарушений нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и костно-мышечной систем. Гипокинезия способствует снижению мышечного тонуса, приводит к нарушению обмена веществ костной ткани и снижению ее прочности, вследствие чего могут формироваться нарушения опорно-двигательного аппарата [5, 6].

Дефицит времени пребывания на свежем воздухе, характерный для 4/5 участников исследования, выступает фактором риска снижения оксигенации крови, ухудшения окислительных процессов и тканевого дыхания, снижения легочной вентиляции и замедления обменных процессов в организме [7].

Выявленная чрезмерная длительность просмотра телепередач и использования электронно-технических устройств (у более половины обследованных детей 2 и более часов ежедневно) обусловливает малоподвижный образ жизни, способствует формированию неблагоприятных пищевых привычек, возникновению проблем психологического характера и нарушениям органа зрения, проявляющимся спазмом аккомодации, усталостью глаз, повышением риска развития миопии, а также отклонениям костно-мышечной системы, сопровождающимся болями и изменениями физиологических изгибов позвоночника, напряжением его шейного отдела и формированием неправильной осанки [8, 9]. Кроме того, избыточная цифро-

Таблица 1 – Распространенность и значимость поведенческих факторов риска сколиоза среди обследованных школьников, %

Фактор	Дети организованных коллективов	Дети со сколиозом	Дети без сколиоза	OR	95% CL	χ^2	p
Недостаточная двигательная активность при преодолении маршрута до учреждения образования	13,1%	32,6%	4,5%	1,21	0,77-1,89	0,67	0,412
Отсутствие физкультуры и спорта в будние дни вне учреждения образования	24,1%	18,3%	18,9%	0,96	0,61-1,51	0,03	0,877
Отсутствие физкультуры и спорта в выходные дни вне учреждения образования	19,5%	29,4%	21,5%	1,52	1,02-2,29	4,19	0,041
Недостаточная длительность пребывания на свежем воздухе	5,4%	5,7%	5,3%	1,83	1,09-2,36	0,04	0,084
Длительность ежедневных просмотров телепередач и использования электронных устройств более 2 часов	52,5%	56,5%	50,7%	1,26	0,88-1,80	1,63	0,201
Недостаточная длительность сна	44,0%	46,3%	44,8%	106	0,74-1,52	0,11	0,738
Недостаточная кратность и длительность загородного летнего отдыха	9,5%	9,3%	9,5%	0,90	0,48-1,69	0,01	0,941
Нерегулярность питания	20,8%	23,2%	19,8%	1,22	0,80-1,87	0,84	0,358
Недостаточная частота потребления мяса и мясных продуктов	25,0%	27,1%	24,1%	1,17	0,78-1,75	0,59	0,444
Недостаточная частота потребления молока и молочных продуктов	49,5%	50,3%	49,1%	1,05	0,73-1,50	0,07	0,798
Нерегулярный прием витаминно-минеральных комплексов и отсутствие их применения	64,8%	65,9%	64,3%	1,07	0,74-1,56	0,13	0,716
Нерациональный вид мебели для сна	33,3%	30,6%	34,5%	0,84	0,57-1,22	0,86	0,354
Нерациональная высота изголовья спального места (более и менее 10-15 см)	57,2%	63,9%	54,1%	1,50	1,04-2,16	4,82	0,028
Жесткость спального места (не средней жесткости: мягкое или жесткое)	13,9%	20,0%	11,2%	1,98	1,22-3,22	7,92	0,005
Хроническая усталость	22,7%	32,7%	18,5%	2,15	1,43-3,23	13,97	0,000
Наличие признаков психоэмоционального неблагополучия	41,4%	58,4%	34,1%	2,72	1,90-3,90	30,38	0,000
Резкие смены настроения	13,2%	18,5%	10,9%	1,85	1,14-3,02	6,23	0,013
Быстрая утомляемость	12,7%	23,6%	8,0%	3,54	2,15-3,81	27,08	0,000
Хроническое снижение аппетита	12,2%	17,4%	10,0%	1,90	1,15-3,15	6,41	0,011
Систематическое наличие страхов	8,7%	14,0%	6,3%	2,42	1,36-4,32	9,36	0,003
Частые головные боли	7,0%	12,9%	4,4%	3,24	1,70-6,17	13,99	0,000
Непереносимость громких звуков	7,0%	10,1%	5,6%	1,89	0,99-3,61	2,37	0,123
Продолжительное нарушение сна	5,9%	10,1%	4,1%	2,61	1,31-5,19	7,94	0,005
Закрытость в общении	3,6%	5,6%	2,7%	2,17	0,90-5,19	3,13	0,072
Частые головокружения	1,0%	1,1%	1,0%	1,16	0,21-6,37	0,03	0,868
Светобоязнь	0,7%	0,0%	1,0%	-	-	1,74	0,187

вая нагрузка способствует дефициту сна (у 44,0% школьников), приводящему к соматическим и неврологическим заболеваниям, ухудшению функционального состояния и снижению сопротивляемости организма, дисгармоничности физического развития, к дефициту внимания и снижению работоспособности, возникновению и хронизации скелетно-мышечных болей [10, 11].

У большинства обследованных детей (66,0%) имеет место регулярный летний отдых за городом в течение 2-3 месяцев, компенсирующий недостаток двигательной активности и накопившуюся

усталость, способствующий восстановлению работоспособности, тем не менее для каждого 1/10 он крайне недостаточный по продолжительности.

Несмотря на регулярность приемов пищи, характерную для большинства младших школьников (79,2%), имеет место качественная неполноценность питания. У 1/5 учащихся фактическое питание характеризуется недостаточной частотой потребления мяса и мясных продуктов, у 1/2 – недостаточностью потребления молока и молочных продуктов, являющихся источником биологически активных компонентов, регулирующих процессы остеогенеза, роста, развития и оптимального формирования скелета у детей. Преобладание нерегулярной витаминопрофилактики (50,2%) указывает на отсутствие системного подхода к коррекции микронутриентного статуса детей, обусловленного нерациональностью питания [12].

Использование для сна стационарной кровати (2/3 обследованных детей) в сочетании с умеренно жестким матрасом (86,1% школьников) обеспечивает физиологически правильное положение позвоночника, что способствует снижению статического мышечного напряжения [13]. Вместе с тем, трансформируемая мебель и нерациональная высота изголовья спального места (у 33,3% и 57,2% учащихся соответственно) препятствует полноценному расслаблению мышечного каркаса позвоночника [14].

Хроническая усталость и психоэмоциональное неблагополучие в разной степени выраженности, имеющие место у 1/5 и 2/5 обследованных детей соответственно, могут способствовать продолжительному неравномерному напряжению мышц и развитию нарушений осанки [15].

Выявленные и представленные в статье закономерности согласуются с данными зарубежных исследований влияния образа жизни на развитие сколиоза и нарушений осанки у детей. Так, согласно результатам систематического обзора и метаанализа данных, научные труды Wang S. и соавторов демонстрируют влияние повседневных поведенческих паттернов (малоподвижный образ жизни, длительность экранного времени 2 и более часов, недостаточная длительность времени пребывания на свежем воздухе) на рост распространенности сколиоза у детей [2]. Исследованиями Kuang H. и соавторов установлено, что дисбаланс питательных веществ, неадекватная физическая активность и нерациональная поза во время сна оказывают влияние на формирование позвоночника и увеличивают риск сколиоза у подростков [16]. В публикациях Scaturro D. с соавторами отражена выявленная взаимосвязь между идиопатическим сколиозом у детей младшего школьного возраста и длительностью физической активности менее 3 часов в неделю [17]. В соответствии с работой Dop D. и соавторов нарушение осанки у детей является результатом малоподвижного образа жизни, недостатка физической активности, чрезмерного использования электронных устройств, стресса и нездорового питания как самих детей, так и их родителей [18].

Заключение

По результатам проведенного исследования образа жизни учащихся 6–11 лет, установлены некоторые его аспекты, потенциально определяющие у них риск формирования нарушений осанки:

– недостаточная продолжительность ежедневной двигательной активности, а также пребывания на свежем воздухе и одновременно чрезмерная длительность экранного времяпрепровождения, характерные для большинства обследованных детей;

– дефицит ночного сна у более 2/5 учащихся и недостаточная продолжительность ежегодного загородного отдыха у 1/3 из них;

– качественная неполноценность питания, обусловленная недостаточным потреблением продуктов (мяса и мясных продуктов – у 1/5 детей, молока и молочных продуктов у 1/2 детей), являющихся источником биологически активных компонентов, необходимых для оптимального развития костно-мышечной системы;

– нерациональная организация спального места, обусловленная использованием трансформируемой мебели (у 1/3 учащихся), нецелесообразными высотой изголовья (у более 1/2 детей) и жесткостью спального места (у 1/10 обследованных детей);

– ощущение хронической усталости (у 1/5 обследованных лиц) и психоэмоционального дискомфорта (у более 2/5 обследованных лиц), чаще всего проявляющегося перепадами настроения, повышенной утомляемостью и снижением аппетита.

Наиболее распространенными поведенческими факторами риска развития сколиоза у детей организованных коллективов являются нерегулярный прием витаминно-минеральных комплексов, нерациональная высота изголовья спального места, длительность ежедневных просмотра телепередач и использования электрон-

ных устройств более 2 часов, недостаточная частота потребления молока и молочных продуктов, дефицит ночного сна.

Статистически значимыми факторами образа жизни, существенно увеличивающими риск развития сколиоза у детей 6-11 лет, выступают отсутствие дополнительной двигательной активности вне учреждения образования в выходные дни; нерациональные высота изголовья и жесткость спального места; хроническая усталость и психоэмоциональное неблагополучие в виде перепадов настроения, быстрой утомляемости и хронического снижения аппетита; систематическое наличие страхов; частые головные боли; систематическое нарушение продолжительности сна.

Таким образом, полученные данные указывают на широкую распространенность среди детей организованных коллективов 6-11 лет поведенческих факторов, потенциально определяющих у них риск формирования нарушений осанки, значимость которых следует принимать во внимание при осуществлении информационно-воспитательной работы среди школьников, разработке и реализации в организованных коллективах комплексных профилактических программ, направленных на коррекцию образа жизни и изменение поведенческих установок как превентивной меры нарушений опорно-двигательного аппарата.

Источник финансирования. *Исследование выполнено в рамках Государственной программы научных исследований 4 «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», задания 3.33 «Разработать и научно-обосновать метод медицинской профилактики сколиоза у детей организованных коллективов» (2022-2024 гг.).*

Funding. *The study was carried out within the framework of the State Program of Scientific Research 4 «Translational Medicine», subprogram 4.2 «Fundamental Aspects of Medical Science», task 3.33 «To develop and scientifically substantiate a method of medical prevention of scoliosis in organized children» (2022-2024).*

Литература

1. Самохина, Н. В. Анализ современного состояния здоровья детей / Н. В. Самохина, Т. С. Борисова, А. В. Кушнерук // Медицинский журнал. 2024. № 3. С. 124–131. DOI: 10.51922/1818-426X.2024.3.124
2. Global prevalence and associated risk factors of scoliosis in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis / S. Wang, V. Li, J. Ren [et al.] // BMC public health. 2025 Dec. Vol. 25, № 1. P. 4284. DOI: 10.1186/s12889-025-25763-w
3. Рациональная осанка как приоритет сохранения и укрепления здоровья детей / Ф. С. Аюпова, С. Н. Алексеенко, Т. В. Гайворонская [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. 2022. Т. 22, № 3. С. 224–235. DOI: 10.33925/1683-3031-2022-22-3-224-235
4. Correlation between abnormal posture, screen time, physical activity, and suspected scoliosis: a cross-sectional study / H. Chen, L. Wu, Y. Zhang [et al.] // Journal of orthopaedic surgery and research. 2025 Apr. Vol. 20, № 1. P. 372. DOI: 10.1186/s13018-025-05760-w
5. Крылова, О. В. Влияние двигательной активности на физическое развитие детей и подростков до и во время пандемии COVID-19 / О. В. Крылова, Н. А. Бокарева, Ю. П. Пивоваров // Доктор.Ру. 2022. Т. 21, № 3. С. 72–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-72-75
6. The Impact of Sedentary Behavior and Physical Activity on Bone Health: A Narrative Review from the Rehabilitation Working Group of the International Osteoporosis Foundation / O. Bruyere, D. Scott, A. Papaioannou [et al.] // Calcified tissue international. 2025 Aug. Vol. 116, № 1. P. 109. DOI: 10.1007/s00223-025-01421-6
7. Основы гигиены детей и подростков : учеб. пособие / Т. С. Борисова, Н. В. Бобок, М. М. Солтан [и др.]. Минск : Новое знание, 2018. 390 с.
8. Длительность экранного времени и факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у подростков / А. О. Анисимова, А. В. Погодина, Л. В. Рычкова [и др.] // Acta biomedica scientifica. 2025. Т. 10, № 4. С. 162–170. DOI: 10.29413/ABS.2025-10.4.16
9. Effects on Prolonged Screen Time on Postural Health and Visual Health in Children and Adolescents: A Scoping Review / N. E. Sandoval, M. I. Peña Martinez, A. B. Fernandez Cea, E. H. Hernandez Rincon // Orthopedic research and reviews. 2025 Nov. Vol. 17. P. 553–562. DOI: https://doi.org/10.2147/ORR.S519541
10. Ракитина, И. С. Роль сна в успеваемости младших школьников: компаративный анализ исследований, уровни и возможности оценки / И. Р. Ракитина, С. С. Куприянов // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023. № 4. С. 150–163. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-4-150-163
11. The Role of Sleep in the Transition from Acute to Chronic Musculoskeletal Pain in Youth – A Narrative Review / A. Andreucci, C. B. Groenewald, M. S. Rathleff, T. M. Palermo // Children. 2021 Mar. Vol. 8, № 3. P. 241. DOI: 10.3390/children8030241
12. Factors Associated with Dietary Patterns of Schoolchildren: A Systematic Review / L. R. D. de Menezes, R. C. V. E Souza, P. C. Cardoso, L. C. Dos Santos // Nutrients. 2023 May. Vol. 15, № 11. P. 2450. DOI: 10.3390/nu15112450
13. The Influence of Mattress Stiffness on Spinal Curvature and Intervertebral Disc Stress-An Experimental and Computational Study / T. T. Hong, Y. Wang, D. W. Wong [et al.] // Biology. 2022 Jul. Vol. 7, № 11. P. 1030. DOI: 10.3390/biology11071030
14. Ergonomic Consideration in Pillow Height Determinants and Evaluation / J. X. Lei, P. F. Yang, A. L. Yang [et al.] // Healthcare. 2021 Oct. Vol. 9, № 10. P. 1333. DOI: 10.3390/healthcare9101333
15. Толстова, Т. И. Современные представления об осанке (обзор литературы) / Т. И. Толстова, Н. А. Козеевская // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2017. Т. 25, № 1. С. 149–156. DOI: 10.23888/

PAVLOVJ20171149-156
16. Management of adolescent scoliosis: a comprehensive review of etiology and rehabilitation / H. Kuang, L. Chen, M. Huang M [et al.] // Frontiers in pediatrics. 2025 Jul. Vol. 13. Art. 1596400. DOI: 10.3389/fped.2025.1596400
17. Risk Factors, Lifestyle and Prevention among Adolescents with Idiopathic Juvenile Scoliosis: A Cross Sectional Study in Eleven First-Grade Secondary Schools of Palermo Province, Italy / D. Scaturro, C. Costantino, P. Terrana [et al.] // International journal of environmental research and public health. 2021 Nov. Vol. 18, № 23). Art. 12335. DOI: 10.3390/ijerph182312335
18. Risk Factors Involved in Postural Disorders in Children and Adolescents / D. Dop, V. Padureanu, R. Padureanu [et al.] // Life (Basel). 2024 Nov. Vol. 14, № 11. P. 1463. DOI: 10.3390/life14111463

Поступила 29.06.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Camokhina NV, Borisova TS, Kushneruk AV. Analysis of the current state of children's health. Meditsinskii Zhurnal. 2024;(3):124-131. (In Russ.). doi: 10.51922/1818-426X.2024.3.124
2. Wang S, Li M, Ren J, Tao J, Fang M, Kong L. Global prevalence and associated risk factors of scoliosis in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2025 Dec;25(1)4284. doi: 10.1186/s12889-025-25763-w
3. Ayupova FS, Alekseenko SN, Gayvoronskaya TV, Uvarova IV, Guseynova AA. Rational posture as a priority for maintaining and strengthening children's health. Stomatologiya Detskogo Vozrasta i Profilaktika. 2022;22(3):224-235. (In Russ.). doi: 10.33925/1683-3031-2022-22-3-224-235
4. Chen H, Wu L, Zhang Y, Liu J, Huang R, Xie J, et al. Correlation between abnormal posture, screen time, physical activity, and suspected scoliosis: a cross-sectional study. Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 2025 Apr;20(1):372. doi: 10.1186/s13018-025-05760-w
5. Krylova OV, Bokareva NA, Pivovarov YuP. The impact of motor activity on physical development of children and adolescents before and during the COVID-19 pandemic. Doktor.Ru. 2022;21(3):72-75. (In Russ.). doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-72-75
6. Bruyère O, Scott D, Papaioannou A, Buehring B, Camargos BM, Chapurlat R, et al. The Impact of Sedentary Behavior and Physical Activity on Bone Health: A Narrative Review from the Rehabilitation Working Group of the International Osteoporosis Foundation. Calcified Tissue International. 2025 Aug;116(1):109. doi: 10.1007/s00223-025-01421-6
7. Borisova TS, Bobok NV, Soltan MM, Labodaeva ZhP, Volokh EV. The basics of hygiene for children and adolescents: ucheb posobi. Minsk, RB: Novoe znanie; 2018. 390 p. (In Russ.).
8. Anisimova AO, Pogodina AV, Rychkova LV, Atalyan AV, Astakhova TA, Lebedeva LN. Screen time duration and risk factors for chronic NCDs in adolescents. Acta Biomedica Scientifica. 2025;10(4):162-170. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2025-10.4.16
9. Ellis Sandoval N, Peña Martinez MI, Fernandez Cea AB, Hernandez Rincon EH. Effects on Prolonged Screen Time on Postural Health and Visual Health in Children and Adolescents: A Scoping Review. Orthopedic Research and Reviews. 2025 Nov;17:553-562. doi: 10.2147/ORR.S519541
10. Rakitina IS, Kupriyanov SS. The role of sleep in young schoolchildren's performance: comparative analysis of research, levels and evaluation capacity. Sovremennye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoi Statistiki. 2023;(4):150-163. (In Russ.). doi: 10.24412/2312-2935-2023-4-150-163
11. Andreucci A, Groenewald CB, Rathleff MS, Palermo TM. The Role of Sleep in the Transition from Acute to Chronic Musculoskeletal Pain in Youth – A Narrative Review. Children. 2021 Mar;8(3):241. doi: 10.3390/children8030241
12. de Menezes LRD, E Souza RCV, Cardoso PC, Dos Santos LC. Factors Associated with Dietary Patterns of Schoolchildren: A Systematic Review. Nutrients. 2023 May;15(11):2450. doi: 10.3390/nu15112450
13. Hong TT, Wang Y, Wong DW, Zhang G, Tan Q, Chen TL, et al. The Influence of Mattress Stiffness on Spinal Curvature and Intervertebral Disc Stress-An Experimental and Computational Study. Biology. 2022 Jul;11(7):1030. doi: 10.3390/biology11071030
14. Lei JX, Yang PF, Yang AL, Gong YF, Shang P, Yuan XC. Ergonomic Consideration in Pillow Height Determinants and Evaluation. Healthcare. 2021 Oct;9(10)1333. doi: 10.3390/healthcare9101333
15. Tolstova TI, Kozeevskaya NA. Modern Views of Posture (Literature Review). Rossiiskii Mediko-biologicheskii Vestnik Imeni Akademika IP Pavlova. 2017;25(1):149-156. (In Russ.). doi: 10.23888/PAVLOVJ20171149-156
16. Kuang H, Chen L, Huang M, Chen J. Management of adolescent scoliosis: a comprehensive review of etiology and rehabilitation. Frontiers in Pediatrics. 2025 Jul;13:1596400. doi: 10.3389/fped.2025.1596400
17. Scaturro D, Costantino C, Terrana P, Vitagliani F, Falco V, Cuntrera D, et al. Risk Factors, Lifestyle and Prevention among Adolescents with Idiopathic Juvenile Scoliosis: A Cross Sectional Study in Eleven First-Grade Secondary Schools of Palermo Province, Italy. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021 Nov;18(23):12335. doi: 10.3390/ijerph182312335
18. Dop D, Pădureanu V, Pădureanu R, Niculescu SA, Drăgoescu AN, Moroșanu A, et al. Risk Factors Involved in Postural Disorders in Children and Adolescents. Life (Basel). 2024 Nov;14(11):1463. doi: 10.3390/life14111463

Submitted 29.06.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
Самохина Надежда Вячеславовна – аспирант, старший преподаватель кафедры гигиены и охраны здоровья детей с курсом повышения квалификации и переподготовки, УО «Белорусский государственный медицинский университет», https://orcid.org/0009-0009-8708-9645, e-mail: samokhinanv89@gmail.com;
Т.С. Борисова – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой гигиены и охраны здоровья детей с курсом повышения квалификации и переподготовки, УО «Белорусский государственный медицинский университет», https://orcid.org/0009-0008-3810-1807;
А.В. Кушнерук – старший преподаватель кафедры гигиены и охраны здоровья детей с курсом повышения квалификации и переподготовки, УО «Белорусский государственный медицинский университет», https://orcid.org/0009-0003-3114-4736.

Information about authors:
Nadezhda V. Samokhina – postgraduate student, senior lecturer of the Chair of Hygiene and Child Health Protection with advanced training and retraining course, Belarusian State Medical University, https://orcid.org/0009-0009-8708-9645, e-mail: samokhinanv89@gmail.com;
T.S. Borisova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Chair of Hygiene and Child Health Protection with advanced training and retraining course, Belarusian State Medical University, https://orcid.org/0009-0008-3810-1807;
A.V. Kushneruk –senior lecturer of the Chair of Hygiene and Child Health Protection with advanced training and retraining course, Belarusian State Medical University, https://orcid.org/0009-0003-3114-4736.

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.112

Новый показатель качества лекарственных препаратов альбумина человека: содержание остаточного билирубина

О.И. Лазовская, В.Н. Леонтьев, Н.Н. Крук

Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 112-119.

New quality indicator for human albumin preparations: bilirubin residue content

O.I. Lazovskaya, V.N. Leontiev, M.M. Kruk

Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):112-119.

Резюме.
Цель исследования – разработать научно обоснованный подход к определению содержания остаточного билирубина в лекарственных препаратах альбумина человека методом флуоресцентной спектрометрии с применением внутреннего стандарта.
Материал и методы. Объектом исследования являлся лекарственный препарат «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» (СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь). Спектры испускания регистрировали на спектрофлуориметре FP-8500 (Jasco, Япония) в диапазоне длин волн 480-600 нм при $\lambda_{возб}$=460 нм (ширина щелей 5,0 нм).
Результаты. При регистрации спектра испускания билирубина в разбавленном в 100 раз лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» обнаружена дополнительная полоса с максимумом при длине волны 547 нм, представляющая собой полосу комбинационного рассеяния воды, которую можно использовать в качестве внутреннего стандарта для количественного определения остаточного билирубина. График линейной зависимости относительной интенсивности флуоресценции (I_{520}/I_{547}) от содержания билирубина в диапазоне 4,56-45,61 нг/мл представлен уравнением y=0,0998x – 0,0078 (r=0,9999). Предел количественного определения и предел обнаружения составили 0,59 и 0,20 нг/мл соответственно.
Заключение. Впервые разработан научно обоснованный подход к спектрофлуориметрическому определению остаточного билирубина в лекарственных препаратах альбумина человека, который основан на применении полосы комбинационного рассеяния воды при длине волны 547 нм в качестве внутреннего стандарта. Предлагаемая методика является экспрессной, не требует использования реактивов и обладает высокой чувствительностью.
Ключевые слова: флуоресцентная спектрометрия, полоса комбинационного рассеяния воды, лекарственный препарат альбумина человека, содержание остаточного билирубина, связывающая способность донорского альбумина.

Abstract.
Objectives. To develop the evidence-based approach of determining the residual bilirubin content in the human albumin preparations by fluorescence spectrometry using an internal standard.
Material and methods. The preparation “Albupharm, solution for infusions 200 mg/ml” (JV Pharmland LLC, Republic of Belarus) was used in the study. Emission spectra were recorded with FP-8500 spectrofluorimeter (Jasco, Japan) in the wavelength range of 480–600 nm at λ_{ex}=460 nm (slits width 5.0 nm).
Results. An additional band with a maximum at 547 nm was found when recording the bilirubin emission spectrum in the 100-fold diluted preparation “Albupharm, solution for infusions 200 mg/ml”. This band is due to Raman band of water scattering and can be used as an internal standard for the quantitative determination of residual bilirubin content. The linear plot of relative fluorescence intensity (I520/I547) versus bilirubin concentration in the range of 4.56–45.61 ng/mL

is presented by the equation y=0.0998x–0.0078 (r=0.9999). The limit of quantification and limit of detection were 0.59 and 0.20 ng/mL, respectively.
Conclusions. The evidence-based approach to the spectrofluorimetric determination of residual bilirubin content in human albumin preparations has been developed for the first time. It uses the Raman band of water at 547 nm as an internal standard. The proposed method is rapid, requires no reagents, and is highly sensitive.
Keywords: fluorescence spectrometry, Raman band of water, human albumin preparation, residual bilirubin content, binding capacity of donor albumin.

Введение

Среди биотехнологических продуктов особое место занимают лекарственные препараты из плазмы крови. В Республике Беларусь ежегодно перерабатывается около 60 тонн донорской плазмы для производства лекарственных препаратов на основе человеческого альбумина [1]. Лекарственные препараты альбумина человека применяют в инфузионной терапии критических состояний различной этиологии [2, 3]. В частности, эффективность лечения пациентов с декомпенсированным циррозом печени обусловлена не только онкотическими свойствами донорского альбумина, но и его транспортной и детоксикационной функцией [4]. Исходя из требований Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ФС.4.0001 «Альбумин человека») и Европейской Фармакопеи (01/2022:0255 «Human Albumin Solution»), одним из показателей качества лекарственного препарата альбумина человека является содержание гемпигментов. Однако следует отметить, что высокую аффинность к альбумину (субдомен IB) среди эндогенных соединений имеет продукт метаболизма гемовых пигментов – билирубин (рис. 1) [5]. Очевидно, что загруженность центров связывания альбумина снижает его транспортную емкость. В связи с этим актуальным становится вопрос о необходимости количественной оценки связывающей способности донорского альбумина, что также отмечено в работе [6]. В качестве такого показателя предлагаем использовать содержание остаточного билирубина.

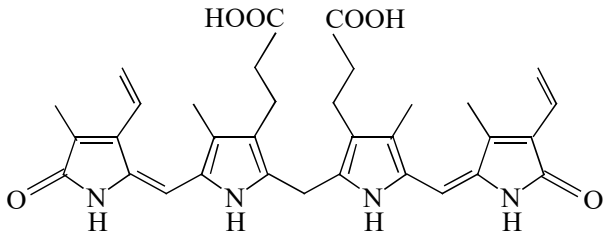


Рисунок 1 – Структурная формула билирубина

Билирубин в белковой среде характеризуется значительным молярным коэффициентом поглощения ε_{460}=47 000 $М^{-1}\times см^{-1}$ [7]. Однако, как ранее нами показано, в спектре поглощения лекарственного препарата «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» (СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь) отсутствует выраженная полоса билирубина. Для обнаружения скрытой полосы можно использовать производную спектрофотометрию, которая позволяет за счет дифференцирования аналитического сигнала выявить точки перегиба в электронных спектрах и улучшить разрешение спектральных полос, что приводит к повышению избирательности и чувствительности определения. Установлено, что совместное применение первой производной спектров поглощения и метода добавок обеспечивает получение линейной зависимости показателя $|dA/d\lambda|_{516}$ от содержания добавленного билирубина, благодаря чему становится возможным количественное определение остаточного билирубина [8].

Известно [9], что связанный с альбумином билирубин обладает флуоресцентными свойствами. Необходимо отметить, что флуоресцентная спектрометрия, основанная на измерении интенсивности флуоресценции растворенного вещества, имеющего в своей структуре сопряженные ароматические и/или гетероциклические системы, является одним из самых высокочувствительных методов, позволяющих определять следовые количества веществ, вплоть до нескольких пикомолей [10]. В предыдущих исследованиях нами показано, что выраженная полоса испускания с максимумом при длине волны 520 нм однозначно указывает на наличие билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл». При этом использование классического метода добавок в сочетании с флуоресцентной спектрометрией для количественного определения остаточного билирубина ограничено кинетическими факторами: скорость связывания добавленного билирубина с альбумином очень низкая. В связи с этим разработан усовершенствованный

вариант метода добавок, который учитывает квантовые выходы флуоресценции билирубина в свободном (добавленном) и связанном с альбумином состояниях. Флуоресцентные свойства билирубина крайне чувствительны к микроокружению: свободное вращение концевых пиррольных колец билирубина обусловливает низкий квантовый выход флуоресценции в водном растворе, тогда как связывание с альбумином значительно повышает квантовый выход флуоресценции за счет появления жесткости в структуре билирубина. Предложенное усовершенствование метода добавок позволяет полностью отказаться от длительной регистрации кинетических кривых связывания билирубина с белком [11].

При проведении количественного анализа различными инструментальными методами часто используют внутренние стандарты. В случае флуоресцентной спектрометрии к методу внутреннего стандарта обращаются для того, чтобы за счет относительной величины интенсивности флуоресценции нивелировать нестабильность возбуждающего излучения. При этом в качестве внутреннего стандарта используют химические соединения, флуоресценция которых отличается от флуоресценции определяемого вещества по длине волны испускания, или полосу комбинационного рассеяния растворителя [12].

Цель настоящего исследования – разработать научно обоснованный подход к определению содержания остаточного билирубина в лекарственных препаратах альбумина человека методом флуоресцентной спектрометрии с применением внутреннего стандарта.

Материал и методы

Исследование выполняли с двумя сериями лекарственного препарата «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» (СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь). Лекарственный препарат одной серии выступал в качестве испытуемого образца, а лекарственный препарат другой серии (с предварительно установленным по методике [8] содержанием билирубина 4,56 мкг/мл) использовали для построения градуировочного графика в координатах «относительная интенсивность флуоресценции (I_{520}/I_{547}) – содержание билирубина». Для спектрофлуориметрического анализа лекарственный препарат «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» разбавляли дистиллированной водой.

Регистрацию спектров испускания в диапазоне длин волн 480-600 нм осуществляли на спектрофлуориметре FP-8500 (Jasco, Япония) в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 1 см (Hellma, Германия). Условия спектрального анализа: длина волны возбуждения 460 нм, ширина щелей монохроматоров возбуждения и испускания 5,0 нм.

Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с ГФ РБ II, Т. 1, #5.3.1 в программе Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

При регистрации спектра испускания билирубина в разбавленном лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» обнаружена дополнительная полоса с максимумом при длине волны 547 нм (рис. 2).

Известно [13], что в случае разбавленных растворов в спектре испускания может проявляться полоса комбинационного (Рамановского) рассеяния растворителя. При этом для воды она сдвинута на 3600 $см^{-1}$ относительно полосы возбуждающего излучения. Согласно общей фармакопейной статье ОФС.1.2.1.1.0009 «Рамановская спектрометрия» (ГФ РФ XV) рамановский сдвиг $\Delta\omega$, $см^{-1}$, описывается следующим уравнением:

$$\Delta\omega = \left(\frac{1}{\lambda_0} - \frac{1}{\lambda_1}\right) \cdot 10^7 ,$$

где:

λ_0 – длина волны возбуждающего излучения, нм;

λ_1 – длина волны рассеянного излучения, нм.

Из рисунка 3 следует, что спектральная полоса

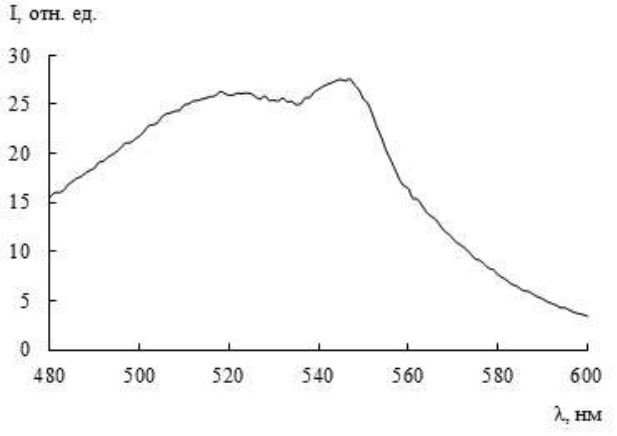


Рисунок 2 – Спектр испускания билирубина в разбавленном в 100 раз лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл»

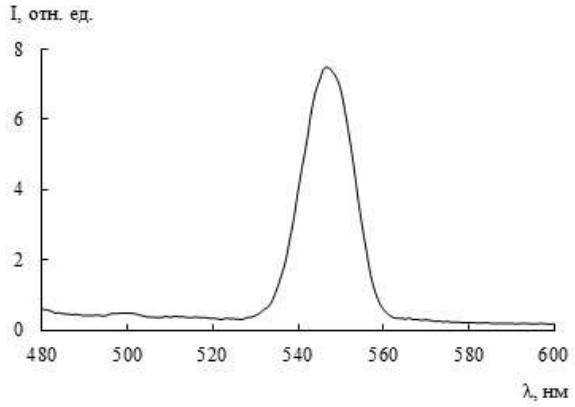


Рисунок 3 – Спектр комбинационного рассеяния воды ($\lambda_{возб}$=460 нм, ширина щелей 5,0 нм)

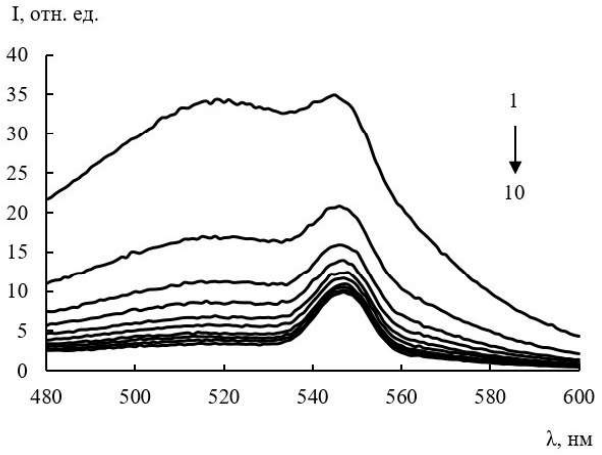


Рисунок 4 – Спектры испускания билирубина в разбавленном в 100–1000 раз лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл». Содержание билирубина в разбавленных растворах: 1 – 45,61 нг/мл; 2 – 22,80 нг/мл; 3 – 15,20 нг/мл; 4 – 11,40 нг/мл; 5 – 9,12 нг/мл; 6 – 7,60 нг/мл; 7 – 6,52 нг/мл; 8 – 5,70 нг/мл; 9 – 5,07 нг/мл; 10 – 4,56 нг/мл

с максимумом при длине волны 547 нм представляет собой полосу комбинационного рассеяния воды, которую можно использовать в качестве внутреннего стандарта для количественного определения остаточного билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл».

Путем разведения лекарственного препарата «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» с содержанием билирубина 4,56 мкг/мл в 100-1000 раз готовили растворы с содержанием билирубина в интервале от 45,61 нг/мл до 4,56 нг/мл (концентрация альбумина при этом составила от 2,0 мг/мл до 0,2 мг/мл) и регистрировали спектры испускания (рис. 4). Полученные значения интенсивности флуоресценции билирубина при длине волны 520 нм и значение интенсивности полосы комбинационного рассеяния воды при длине волны 547 нм использовали для расчета относительной интенсивности флуоресценции (табл. 1).

Градуировочный график для определения содержания остаточного билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» представлен на рисунке 5.

Испытуемый лекарственный препарат «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» разбавляли в 200 раз до концентрации альбумина 1,0 мг/мл. Затем измеряли интенсивность флуоресценции билирубина при длине волны 520 нм в полученном растворе и отдельно интенсивность поло-

Таблица 1 – Результаты расчета интенсивности флуоресценции билирубина по отношению к внутреннему стандарту

Кратность разведения лекарственного препарата «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл»	Содержание билирубина, нг/мл	Интенсивность флуоресценции билирубина при $\lambda_{исп}$=520 нм	Интенсивность полосы комбинационного рассеяния воды при λ=547 нм	Относительная интенсивность флуоресценции
100	45,61	34,0254	7,4743	4,5523
200	22,80	16,8399	7,4743	2,2530
300	15,20	11,2282	7,4743	1,5022
400	11,40	8,3749	7,4743	1,1205
500	9,12	6,7070	7,4743	0,8973
600	7,60	5,7535	7,4743	0,7698
700	6,52	4,7806	7,4743	0,6396
800	5,70	4,0991	7,4743	0,5484
900	5,07	3,8002	7,4743	0,5084
1000	4,56	3,4340	7,4743	0,4598

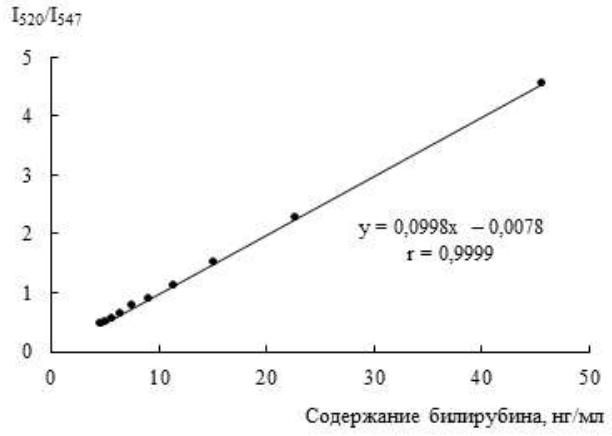


Рисунок 5 – Градуировочный график для определения содержания остаточного билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл»

сы комбинационного рассеяния воды при длине волны 547 нм. Рассчитывали относительную интенсивность флуоресценции и по градуировочному графику определяли содержание остаточного билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» с учетом разведения (табл. 2).

Метрологические характеристики количественного определения остаточного билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы, относительное стандартное отклонение не превышает допустимого значения для количественного определения примесей в лекарственных препаратах (RSD_{max}=5,0%) [14], что удовлетворяет критерию приемлемости.

Результаты статистической обработки параметров линейной зависимости (рис. 5) представлены в таблице 4.

Значения предела количественного определения (ПКО=3,3×S_a/b) и предела обнаружения (ПО=10×S_a/b) составили 0,59 и 0,20 нг/мл соответственно, что подтверждает высокую чувствительность спектрофлуориметрического определения остаточного билирубина.

Предлагаемый подход к определению содержания остаточного билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» сочетает в себе экспрессность анализа за счет использования универсального градуировочного графика и корректность получаемых результатов благодаря применению внутреннего стандарта.

Заключение

Заместительная терапия альбумином при критических состояниях направлена не только на нормализацию коллоидно-осмотического давления, но и на восполнение транспортной функции белка. Однако нормативной документацией не предусмотрена количественная оценка связывающей способности донорского альбумина. Это обстоятельство указывает на необходимость введения дополнительного показателя качества лекарственных препаратов альбумина человека. Билирубин – продукт метаболизма гемовых пигментов – обладает наибольшим сродством к альбумину среди эндогенных соединений, поэтому есть основание полагать, что определение

Таблица 2 – Результаты количественного определения остаточного билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл»

Интенсивность флуоресценции билирубина в разбавленном в 200 раз лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» при $\lambda_{исп}$=520 нм	Интенсивность полосы комбинационного рассеяния воды при λ=547 нм	Относительная интенсивность флуоресценции в разбавленном в 200 раз лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл»	Содержание билирубина в разбавленном в 200 раз лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл», нг/мл	Содержание остаточного билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл», мкг/мл
11,6921	7,4743	1,5643	15,75	3,15
11,8519	7,4743	1,5857	15,97	3,19
11,9142	7,4743	1,5940	16,05	3,21
11,9447	7,4743	1,5981	16,09	3,22
11,9951	7,4743	1,6048	16,16	3,23
12,0963	7,4743	1,6184	16,29	3,26

Таблица 3 – Метрологические характеристики спектрофлуориметрического определения остаточного билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл»

Метрологический показатель	Значение
Среднее значение $X_{ср}$, мкг/мл	3,21
Число степеней свободы ν	5
Дисперсия S^2	0,0013
Стандартное отклонение S	0,037
Доверительная вероятность P, %	95
Критерий Стьюдента t (P,ν)	2,57
Полуширина доверительного интервала неопределенности среднего результата $\Delta_{x(ср)}$	0,039
Относительное стандартное отклонение RSD, %	1,14

Таблица 4 – Результаты статистической обработки параметров линейной зависимости вида y=b×x+a

Метрологический показатель	Значение
Угловой коэффициент линейной зависимости b	0,0998
Стандартное отклонение углового коэффициента линейной зависимости S_b	0,0003
Свободный член линейной зависимости a	0,0078
Стандартное отклонение свободного члена линейной зависимости S_a	0,0059
Остаточное стандартное отклонение S_0	0,0125
Коэффициент корреляции r	0,9999

содержания остаточного билирубина может быть использовано для оценки связывающей способности донорского альбумина.

В настоящем исследовании впервые разработан научно обоснованный подход к спектрофлуориметрическому определению остаточного билирубина в лекарственных препаратах альбумина человека ($\lambda_{возб}$=460 нм и $\lambda_{исп}$=520 нм), который основан на применении полосы комбинационного рассеяния воды при длине волны 547 нм в качестве внутреннего стандарта. Предлагаемая методика является экспрессной, не требует использования реактивов и обладает высокой чувствительностью (ПКО=0,59 нг/мл и ПО=0,20 нг/мл).

Таким образом, совершенствование требований к качеству лекарственных препаратов альбумина человека позволит обеспечить их более эффективное применение.

Источник финансирования. *Работа выполнена в рамках НИР 3.03.10.2 «Многоцентровые межмолекулярные взаимодействия как ключевой элемент функционирования макрогетероциклических соединений в биологических системах и их искусственных аналогах» подпрограммы «Междисциплинарные исследования и новые зарождающиеся технологии» ГПНИ «Конвергенция-2025» на 2021–2025 годы.*

Funding. *The study was carried out within the research project 3.03.10.2 «Multicenter intermolecular interactions as a key element in the functioning of macroheterocyclic compounds in biological systems and their artificial analogues» of the subprogram «Interdisciplinary research and new emerging technologies» of the State Program of Scientific Research «Convergence-2025» for 2021–2025.*

Литература

1. Карпенко, Ф. Обеспечение потребности в компонентах крови как элемент национальной безопасности / Ф. Карпенко ; [беседовала] М. Хидджаз // Медицинский вестник. 2025. 6 июня (№ 23). С. 6–8.
2. Эффективность и безопасность применения растворов альбумина человека у взрослых пациентов кардиохирургического профиля / Д. А. Резник, Д. А. Петренко, Л. В. Селиванова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2026. Т. 23, № 1. С. 98–109. DOI: 10.24884/2078-5658-2026-23-1-98-109
3. Use of human serum albumin in critically ill patients: a narrative review / I. Rubio-Baines, L. Camporota, D. González-Delgado [et al.] // Journal of clinical medicine. 2026 Mar. Vol. 15, № 5. Art. 1981. DOI: 10.3390/jcm15051981
4. Роль заместительной терапии альбумином в лечении печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени / А. А. Туркина, М. В. Маевская, М. С. Жаркова, В. Т. Ивашкин // Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 13. С. 102–107. DOI: 10.21518/ms2023-140
5. Binding and transport functions of human serum albumin and its clinical implications in liver disease: a narrative

review / R. Tao, C. Ding, F. Wang [et al.] // Translational gastroenterology and hepatology. 2026 Jan. Vol. 11. P. 33. DOI: 10.21037/tgh-25-72
6. Сравнительный анализ международных требований, предъявляемых к производству и контролю препаратов альбумина / Т. В. Кувшинова, А. Г. Исрафилов, Э. Ю. Кудашева, Л. Г. Федько // Гематология и трансфузиология. 2010. Т. 55, № 3. С. 33–39.
7. Mukerjee, P. Low solubility of unconjugated bilirubin in dimethylsulfoxide – water systems: implications for pKa determinations / P. Mukerjee, J. D. Ostrow, C. Tiribelli // BMC Biochemistry. 2002 Jun. Vol. 3. C. 17. DOI: 10.1186/1471-2091-3-17
8. Лазовская, О. И. О возможности применения производной спектрофотометрии для количественного определения билирубина в лекарственных препаратах альбумина человека / О. И. Лазовская, В. В. Сенчук, В. Н. Леонтьев // Вестник фармации. 2021. № 4. С. 38–45. DOI: 10.52540/2074-9457.2021.4.38
9. Ngashangva, L. Development of new methods for determination of bilirubin / L. Ngashangva, V. Bachu, P. Goswami // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2019 Jan. Vol. 162. P. 272–285. DOI: 10.1016/j.jpba.2018.09.034
10. Kotadiya, R. Illuminating the analytical chemistry profile: a three-decade comprehensive review of fluorometric quantitation in pharmaceutical formulations / R. Kotadiya // Microchemical journal. 2025. Vol. 208. Art. 112568. DOI: 10.1016/j.microc.2024.112568
11. Количественное определение билирубина в лекарственных препаратах альбумина человека методом флуоресцентной спектроскопии / О. И. Лазовская, В. Н. Леонтьев, Н. Н. Крук, В. В. Сенчук // Вестник фармации. 2022. № 2. С. 46–54. DOI: 10.52540/2074-9457.2022.2.46
12. Гришаева, Т. И. Методы люминесцентного анализа : учеб. пособие для вузов / Т. И. Гришаева. СПб. : Профессионал, 2003. 226 с.
13. Lakowicz, J. R. Principles of fluorescence spectroscopy / J. R. Lakowicz. NewYork : Springer, 2006. 3rd ed. 954 p. DOI: 10.1007/978-0-387-46312-4
14. Разработка и валидация методики количественного определения примесей в таблетках «Ранолазин-НАН» / В. Б. Климашевич, Е. В. Кокусев, В. В. Гудович [и др.] // Вестник фармации. 2021. № 2. С. 80–92. DOI: 10.52540/2074-9457.2021.2.80

Поступила 17.07.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Karpenko F, Khiddzhaz M, besedovala. Ensuring the need for blood components as an element of national security. Meditsinskii Vestnik. 2025; 6 iyunya № 23:6-8. (In Russ.).
2. Reznik DA, Petrenko DA, Selivanova LV, Balalaeva MA, Komnov RD, Eremenko AA, i dr. Efficacy and safety of human albumin solutions in adult cardiac surgery patients. Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii. 2026;23(1):98-109. (In Russ.). doi: 10.24884/2078-5658-2026-23-1-98-109
3. Rubio-Baines I, Camporota L, González-Delgado D, Echarri G, Sala-Trull MC, Montero-López P, et al. Use of human serum albumin in critically ill patients: a narrative review. Journal of Clinical Medicine. 2026 Mar;15(5):1981. doi: 10.3390/jcm15051981
4. Turkina AA, Maevskaya MV, Zharkova MS, Ivashkin VT. The role of albumin replacement therapy in treating hepatic encephalopathy in liver cirrhosis patients. Meditsinskii Sovet. 2023;17(13):102-107. (In Russ.). doi: 10.21518/ms2023-140
5. Tao R, Ding C, Wang F, Zhang X, Chen G. Binding and transport functions of human serum albumin and its clinical implications in liver disease: a narrative review. Translational Gastroenterology and Hepatology. 2026 Jan;11:33. doi: 10.21037/tgh-25-72
6. Kuvshinova TV, Israfilov AG, Kudasheva EYu, Fedko LG. Comparative analysis of international requirements for the production and control of albumin. Gematologiya i Transfuziologiya. 2010;55(3):33-39. (In Russ.).
7. Mukerjee P, Ostrow JD, Tiribelli C. Low solubility of unconjugated bilirubin in dimethylsulfoxide – water systems: implications for pKa determinations. BMC Biochemistry. 2002 Jun;3:17. doi: 10.1186/1471-2091-3-17
8. Lazovskaya OI, Senchuk VV, Leontyev VN. On the possibility of using derived spectrophotometry to quantify bilirubin in human albumin drugs. Vestnik Farmatsii. 2021;(4):38-45. (In Russ.). doi: 10.52540/2074-9457.2021.4.38
9. Ngashangva L, Bachu V, Goswami P. Development of new methods for determination of bilirubin. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2019 Jan;162:272-285. doi: 10.1016/j.jpba.2018.09.034
10. Kotadiya R. Illuminating the analytical chemistry profile: a three-decade comprehensive review of fluorometric quantitation in pharmaceutical formulations. Microchemical Journal. 2025;208:112568. doi: 10.1016/j.microc.2024.112568
11. Lazovskaya OI, Leontyev VN, Kruk NN, Senchuk VV. Quantification of bilirubin in human albumin drugs by fluorescence spectroscopy. Vestnik Farmatsii. 2022;(2):46-54. (In Russ.). doi: 10.52540/2074-9457.2022.2.46
12. Grishaeva TI. Luminescent analysis methods: ucheb posobie dlya vuzov. Saint Petersburg, RF: Professional; 2003. 226 p. (In Russ.).
13. Lakowicz JR. Principles of fluorescence spectroscopy. NewYork, USA: Springer; 2006. 3rd ed. 954 p. doi: 10.1007/978-0-387-46312-4
14. Klimashevich VB, Kokusev EV, Gudovich VV, Kazyuchits OA, Zhebentyaev AI. Development and validation of the quantitative determination of impurities in "Ranolazine-NAN" tablets. Vestnik Farmatsii. 2021;(2):80-92. (In Russ.). doi: 10.52540/2074-9457.2021.2.80

Submitted 17.07.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
О.И. Лазовская – ассистент кафедры биотехнологии, УО «Белорусский государственный технологический университет», https://orcid.org/0009-0006-0919-3736;
Леонтьев Виктор Николаевич – к.х.н., доцент, зав. кафедрой биотехнологии, УО «Белорусский государственный технологический университет», https://orcid.org/0000-0001-5348-4350, e-mail: leontiev@belstu.by;
Н.Н. Крук – д.ф.-м.н., профессор, зав. кафедрой физики, УО «Белорусский государственный технологический университет», https://orcid.org/0000-0002-5214-8301.

Information about authors:
O.I. Lazovskaya – assistant of the Chair of Biotechnology, Belarusian State Technological University, https://orcid.org/0009-0006-0919-3736;
Viktor N. Leontiev – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Head of the Chair of Biotechnology, Belarusian State Technological University, https://orcid.org/0000-0001-5348-4350, e-mail: leontiev@belstu.by;
M.M. Kruk – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Head of the Chair of Physics, Belarusian State Technological University, https://orcid.org/0000-0002-5214-8301.

DOI: https://doi.org/10.22263/2312-4156.2026.5.120

Влияние природы растворителя на химический состав экстрактов *Piptoporus betulinus* (Bull.) P. Karst

Г.И. Горбацевич, Н.С. Гурина

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2026. – Том 25, №5. – С. 120-131.

The effect of the solvent nature on the chemical composition of *Piptoporus betulinus* (Bull.) P. Karst. extracts

H.I. Harbatsevich, N.S. Gurina

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2026;25(5):120-131.

Резюме.
Цель – оценить влияние природы растворителя на химический состав извлечений из плодовых тел трутовика берёзового *Piptoporus betulinus* (Bull.) P. Karst.
Материал и методы. Плодовые тела *P. betulinus*, собранные в Минской области Республики Беларусь в 2025 г., высушивали при 40±2°С, измельчали и готовили извлечения 1:50 методом мацерации в течение 7 суток при комнатной температуре. В качестве экстрагентов использовали воду, водно-этанольные смеси, гексан, этилацетат и хлороформ. Выход экстрактивных веществ и содержание водорастворимых полисахаридов определяли гравиметрически, сумму фенольных соединений – спектрофотометрически с реактивом Фолина–Чокальтеу, сумму стероидных и тритерпеновых соединений – по реакции Либермана–Бурхардта. Компонентный состав исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектированием.
Результаты. Наибольший выход экстрактивных веществ наблюдали при использовании 50-80% этанола (16,8-17,7%). Водный и 10% этанольный экстракты характеризовались максимальным содержанием фенольных соединений (0,332-0,335%) и водорастворимых полисахаридов (11,73±0,9 и 13,53±1,7% соответственно). Максимальное содержание суммы стероидных и тритерпеновых соединений установлено в хлороформном экстракте (0,599±0,044%). По данным ВЭЖХ-HRMS/MS в экстрактах обнаружены ланостановые тритерпеновые кислоты, жирные кислоты и токоферолы.
Заключение. Вода и 10% этанол предпочтительны для получения гидрофильных фракций, 50-80% этанол – для комплексных извлечений, а 80-96% этанол, хлороформ, этилацетат и гексан – для выделения липофильных соединений.
Ключевые слова: Piptoporus betulinus, экстракция, растворители, тритерпеновые кислоты, полисахариды, фенольные соединения, ВЭЖХ, масс-спектрометрия.

Abstract.
Objectives. To evaluate the effect of solvent nature on the chemical composition of extracts obtained from fruiting bodies of birch polypore, Piptoporus betulinus (Bull.) P. Karst.
Material and methods. Fruiting bodies of P. betulinus collected in the Minsk Region, Republic of Belarus, in 2025 were dried at 40±2°C, milled, and extracted at a 1:50 ratio by maceration for 7 days at room temperature. Water, aqueous ethanol mixtures, hexane, ethyl acetate, and chloroform were used as extractants. The yield of extractive substances and the content of water-soluble polysaccharides were determined gravimetrically. Total phenolic content was assessed spectrophotometrically using the Folin–Ciocalteu reagent, while total steroidal and triterpenoid content was determined using the Liebermann–Burchard reaction. The component composition was investigated by high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection.
Results. The highest yield of extractive substances was observed with 50-80% ethanol (16.8-17.7%). Water and 10%

ethanol extracts showed the highest total phenolic content (0.332–0.335%) and water-soluble polysaccharide content (11.73±0.9% and 13.53±1.7%, respectively). The highest total steroidal and triterpenoid content was found in the chloroform extract (0.599±0.044%). HPLC-HRMS/MS analysis revealed lanostane-type triterpene acids, fatty acids, and tocopherols in the extracts.

Conclusions. Water and 10% ethanol are preferable for obtaining hydrophilic fractions; 50–80% ethanol is suitable for preparing complex extracts; and 80–96% ethanol, chloroform, ethyl acetate, and hexane are more effective for isolating lipophilic compounds.

Keywords: Piptoporus betulinus, extraction, solvents, triterpene acids, polysaccharides, phenolic compounds, HPLC, mass spectrometry.

Введение

Трутовик берёзовый – Piptoporus betulinus (Bull.) P. Karst. (Fomitopsis betulina (Bull.) B.K. Cui, M.L. Han & Y.C. Dai) – относится к числу наиболее распространенных в средней полосе ксилотрофных базидиомицетов семейства Fomitopsidaceae. Этот вид развивается на отмершей, реже живой древесине берёзы и вызывает бурую гниль [1].

Исторически *P. betulinus* применялся в народной медицине как противомикробное, противопаразитарное, кровоостанавливающее, противовоспалительное и противоопухолевое средство [2, 3, 4]. Наиболее известные свидетельства его использования связаны с находкой плодовых тел среди предметов снаряжения «ледяного человека» Эци, жившего более 5000 лет назад [2, 3]. В народной медицине стран Центральной и Восточной Европы, Сибири и Северной Америки гриб использовался в виде чая, порошка или наружных средств при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ранах, инфекциях, болевых состояниях и опухолевых заболеваниях [2, 3, 4].

Современные исследования подтверждают, что химический состав плодовых тел *Piptoporus betulinus* отличается выраженной метаболической неоднородностью и включает как гидрофильные, так и липофильные компоненты. К первой группе относятся полисахариды, фенольные кислоты и индольные производные, тогда как липофильная фракция представлена стеролами, высшими жирными кислотами и тритерпеноидами различного строения. В составе гриба идентифицированы соединения эргостанового и ланостанового рядов, а также пентациклические тритерпены. Среди последних особый интерес вызывают бетулин, бетулиновая кислота и полипореновые кислоты, рассматриваемые как характерные метаболиты трутовика берёзового [1, 2]. Фенольная фракция представлена преимущественно производными бензойной и фенилуксусной кислот, в том числе сирингиновой, галловой и 3,4-дигидрофенилуксусной кислотами [5]. Кроме того, в сырье выявлены индольные метаболиты, включающие триптофан и его гидрокси- и метилированные производные. В липофильной части экстрактов определяются эргостерол и его окисленные формы, холекальциферол, а также насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. Отдельное место занимает пиптамин – соединение, с которым связывают вклад гриба в антимикробную активность [5, 6].

Особый интерес как биологически активные вещества представляют тритерпеновые кислоты ланостанового ряда, прежде всего полипореновые кислоты и их производные (полипореновые кислоты А и С, 3α-ацетилполипореновая кислота А, а также ряд 12α-гидроксилированных и малонилированных производных ланостана) [4, 8]. Эти соединения проявляют противовоспалительное, цитотоксическое, антимикробное и ингибирующее действие в отношении ферментных мишеней, связанных с воспалением и деградацией внеклеточного матрикса [5]. Так, полипореновая кислота С рассматривается как соединение с антимикробной, цитотоксической, противовоспалительной активностью и способностью ингибировать матриксные металлопротеиназы [4, 5]. Полипореновая кислота А и её ацетилированные производные связаны преимущественно с цитотоксическим и противовоспалительным действием [4, 8]. Кроме того, для отдельных ланостановых кислот *P. betulinus* показана способность ингибировать бактериальную гиалуронидазу, что указывает на возможный вклад этих соединений в противовоспалительный и антимикробный потенциал гриба [3, 8].

Особый интерес представляют данные о противоопухолевом и цитотоксическом действии экстрактов *P. betulinus.* В исследованиях in vitro оценка цитотоксичности проводилась на опухо-

левых клеточных линиях человека, включая клетки меланомы и рака предстательной железы, с использованием теста жизнеспособности LDH [5]. Показано, что экстракты плодовых тел способны умеренно снижать жизнеспособность клеток меланомы A375 и рака предстательной железы DU145, при этом действие на разные клеточные линии выражено неодинаково [5].

Несмотря на широкий спектр биологической активности и наличие фармакологически значимых метаболитов, трутовик берёзовый пока не является официнальным сырьем для производства лекарственных препаратов [10, 11, 12].

Одним из ключевых этапов разработки лекарственных средств и субстанций на основе *P. betulinus* является выбор технологии выделения ведущих групп биологически активных веществ. Состав экстракта определяется не только природой сырья, но и полярностью растворителя, его способностью извлекать липофильные или гидрофильные компоненты, а также условиями экстракции. Водные и слабополярные водно-спиртовые системы преимущественно способствуют переходу полисахаридов, нуклеиновых кислот, части фенольных веществ и других гидрофильных соединений. Более высокие концентрации этанола, метанол, хлороформ, дихлорметан и другие органические растворители, напротив, обеспечивают извлечение стеролов, тритерпеноидов (в т. ч. ланостановых кислот), жирных кислот и иных липофильных метаболитов [2, 5, 6].

Материал и методы

Для исследования использовали плодовые тела *Piptoporus betulinus* (Bull.) P. Karst., заготовленные в Минской области Республики Беларусь в августе-декабре 2025 г. Собранные образцы предварительно очищали от примесей, затем разрезали на части длиной примерно 2-3 см. Подготовленное сырьё высушивали в шкафу «Витязь» при 40±2°C до воздушно-сухого состояния. Перед приготовлением извлечений высушенные плодовые тела измельчали на молотковой мельнице MOLOT. Полученный порошок просеивали через сито с диаметром ячеек 2 мм [13]. Экстракцию проводили методом мацерации. Для этого 1,00 г измельчённого материала помещали в колбу и заливали 50,0 мл выбранного растворителя. В качестве экстрагентов использовали воду очищенную, этанол различной концентрации, гексан (C_6H_{14}), этилацетат и хлороформ ($CHCl_3$), все реактивы – квалификации «х. ч.». Смеси выдерживали семь суток, периодически перемешивая содержимое. По окончании экстракции жидкую фазу отделяли от растительного остатка, затем дополнительно фильтровали через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм. Полученные фильтраты использовали для дальнейшего количественного анализа.

Содержание экстрактивных веществ оценивали гравиметрическим методом. Для этого по 5,00 мл каждого извлечения переносили в предварительно высушенные до постоянной массы и взвешенные бюксы. Далее образцы высушивали до постоянной массы, после чего рассчитывали выход сухого остатка [14].

Содержание водорастворимых полисахаридов в сырье устанавливали гравиметрически [13]. Для анализа использовали сухой остаток, выделенный на стадии определения экстрактивных веществ. Его переводили в раствор добавлением 1,0 мл воды очищенной, после чего вносили 4,0 мл 96% этанола. Добавление спирта обеспечивало осаждение полисахаридов из водной среды. Смесь термостатировали при 60°C в течение 60 мин. Образовавшийся осадок отделяли фильтрованием через предварительно взвешенный бумажный фильтр «Синяя лента». Затем фильтр вместе с осадком высушивали в сушильном шкафу. Массу выделенной полисахаридной фракции рассчитывали как разность массы фильтра после высушивания и его исходной массы.

Содержание суммы фенольных соединений определяли методом Фолина–Чокальтеу [15]. В мерную колбу объёмом 25,0 мл последовательно вносили 1,00 мл анализируемого извлечения, 1,00 мл реактива Фолина–Чокальтеу (Merck, кат. №109001) и 4,00 мл 10% раствора Na_2CO_3. Для приготовления раствора натрия карбоната использовали реактив квалификации «ч.д.а.» производства ЗАО «Пять океанов». Содержимое колбы доводили водой, очищенной до номинального объёма, и перемешивали. Полученные растворы оставляли на 1 ч при комнатной температуре без доступа света. Градуировку прибора выполняли по растворам галловой кислоты с концентрациями от 15,625 до 500 мкг/мл. Измерения проводили на спектрофотометре Solar PB2201 при 780 нм, используя кварцевые кюветы с толщиной поглощающего слоя 10 мм. Содержание фенольных соединений выражали в эквивалентах галловой кислоты.

Количественную оценку содержания стероидных и тритерпеновых соединений выполняли

спектрофотометрически по цветной реакции Либермана–Бурхардта [16]. Аликвоту извлечения объёмом 5,0 мл упаривали до полного испарения растворителя. Остаток растворяли в 10,0 мл хлороформа. Для проведения реакции отбирали 1,00 мл полученного раствора и смешивали с равным объёмом реактива Либермана–Бурхардта. Реактив готовили из уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты в объёмном соотношении 10:1; применяли вещества квалификации «х. ч.» производства «Экос-1». После перемешивания окраску развивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Оптическую плотность измеряли при 665 нм. Расчёт проводили по калибровочному графику, построенному для растворов холестерина в хлороформе с концентрацией 10–1000 мкг/мл. Результаты представляли в процентах в пересчёте на холестерин.

Для исследования компонентного состава извлечений P. betulinus применяли высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием. Подготовку проб осуществляли растворением сухих экстрактов в метаноле для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (HPLC grade, Carlo Erba Reagents) до концентрации 0,1%. Хроматографическое разделение выполняли на приборе Thermo Scientific Ultimate 3000, оснащённом масс-спектрометрометрическим детектором Q Exactive Focus Orbitrap LC-MS/MS System. Использовали обращённо-фазовую колонку Kinetex C18 длиной 150 мм, внутренним диаметром 2,1 мм и размером частиц сорбента 2,6 мкм. Колонку термостатировали при 25°C. В систему вводили 5 мкл образца; расход элюента поддерживали на уровне 0,20 мл/мин. В качестве элюентов использовали: A – 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде; B – 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Перед вводом пробы хроматографическую систему уравновешивали в течение 5 мин при 100% элюента A. Элюирование проводили в градиентном режиме: 0-5 мин – 0-5% B; 5-15 мин – 5-60% B; 15-30 мин – 60-65% B; 30-40 мин – 65-95% B; 40-55 мин – 95% B.

Масс-спектрометрическое детектирование осуществляли с применением источника электроспрей-ионизации (HESI). Регистрацию молекулярных ионов проводили в режиме Full-MS для отрицательно заряженных ионов. Для уточнения структуры отдельных компонентов дополнительно получали спектры фрагментации в режиме MS/MS при энергии коллизии 35 эВ. Параметры источника ионизации: напряжение распыления в режиме положительных ионов – 3500 В, отрицательных – 2500 В; температура капилляра – 320°C. Обработку хроматограмм и масс-спектров проводили с использованием программного обеспечения Thermo Scientific Xcalibur и Chromeleon v. 7.2.6.

Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли в программе Microsoft Excel 2019. Все измерения проводили не менее чем в трёх повторностях. Результаты представляли в пересчете на сухое сырье.

Результаты и обсуждение

Изучение влияния природы растворителя на химический состав экстрактов плодовых тел *P. betulinus* показало, что экстрагент существенно определяет как общий выход экстрактивных веществ, так и соотношение основных групп биологически активных соединений.

Содержание экстрактивных веществ в извлечениях из плодовых тел *P. betulinus* при использовании водно-этанольных растворов изменялось в пределах от 11,6 до 17,7% (рис. 1). Максимальный выход (16,8-17,7%) наблюдался при использовании этанола концентрации 50-80%, что указывает на преимущественное извлечение комплекса веществ средней полярности (рис. 1).

При использовании хлороформа выход экстрактивных веществ составлял 16,5±1,1%, что сопоставимо с результатами, полученными для 50-70% этанола, а для гексана и этилацетата выход составлял 13,4±1,1% (рис. 2).

Содержание суммы фенольных соединений в экстрактах *P. betulinus* в значительной степени зависело от полярности растворителя (рис. 3-5). Наибольшие значения были установлены для водного и 10% этанольного экстракта (0,332-0,335%). При увеличении концентрации этанола до 20-80% содержание фенольных соединений снижалось и находилось в диапазоне 0,228-0,262%. Наименьшее значение среди спиртовых извлечений было отмечено для 96% этанола (0,106±0,017%). Полученные данные свидетельствуют о том, что фенольные соединения *P. betulinus* представлены преимущественно полярными компонентами, хорошо извлекаемыми водой и слабоконцентрированными водно-этанольными смесями. Это подтверждается также низким содержанием суммы фенольных соеди-

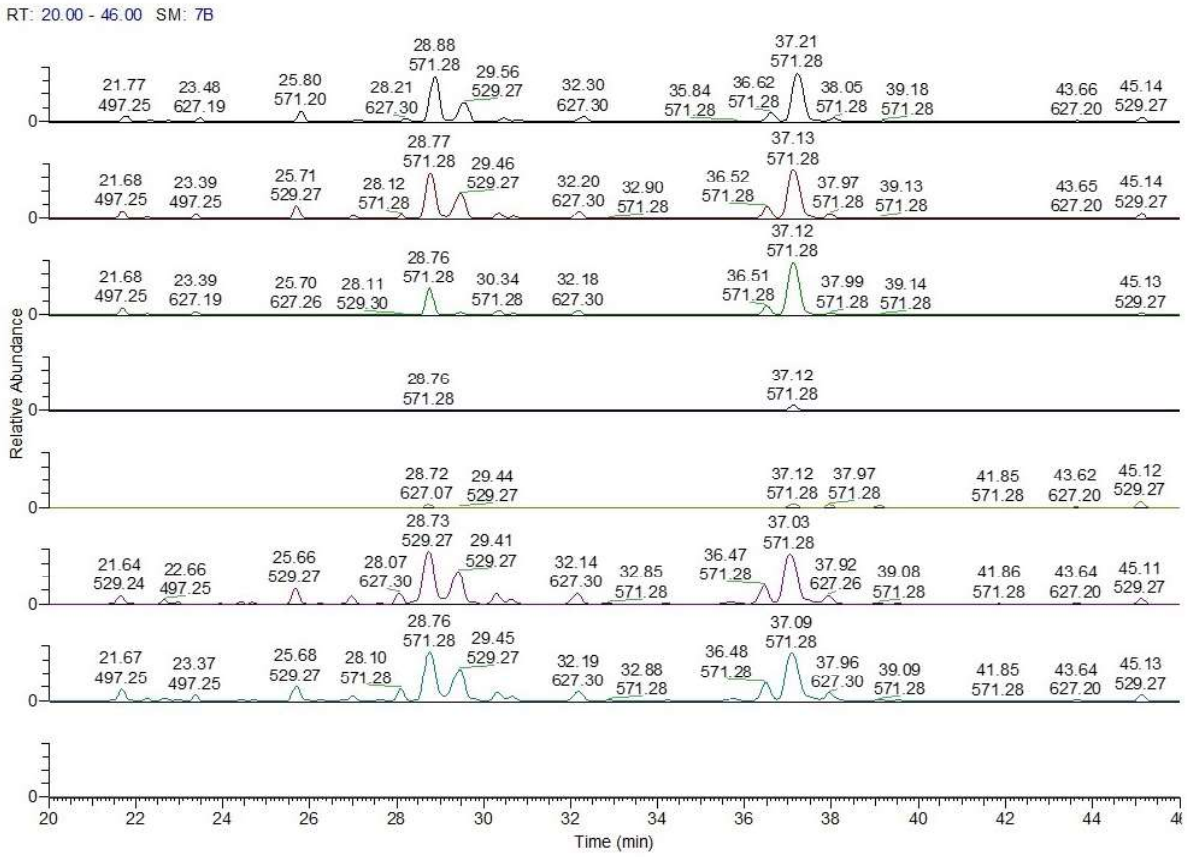


Рисунок 1 – Общие ионные хроматограммы экстрактов P. betulinus в режиме отрицательных ионов (сверху вниз: EtOH 96%, 80%, 40%, H_2O, C_6H_{14}, $CHCl_3$, ЭА, холостой опыт)

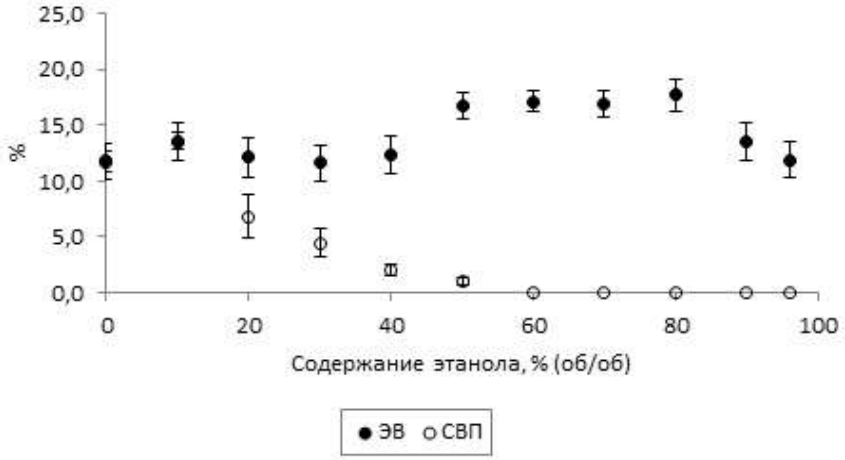


Рисунок 2 – Содержание экстрактивных веществ (ЭВ) и суммы водорастворимых полисахаридов (СВП) в извлечениях из плодовых тел *P. betulinus*, полученных с использованием водно-спиртовых смесей

нений в экстрактах, полученных с использованием неполярных и малополярных растворителей: в гексановом экстракте данный показатель составлял лишь 0,013±0,005%, в хлороформном – 0,072±0,008%, в этилацетатном – 0,090±0,001%.

Данные хроматографического анализа показывают (рис. 5), что отдельные фенольные соединения могут эффективно переходить и в органические извлечения: на хроматограммах наиболее интенсивные сигналы среди соединений этой группы были характерны для гомованилиновой кислоты (особенно в 80-96% этанольных экс-

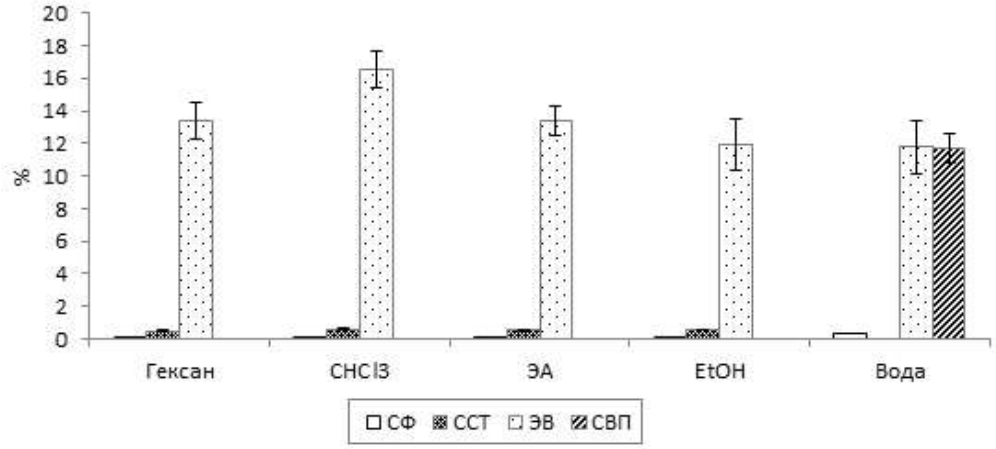


Рисунок 3 – Химический состав извлечений из плодовых тел *P. betulinus*, полученных с использованием различных растворителей

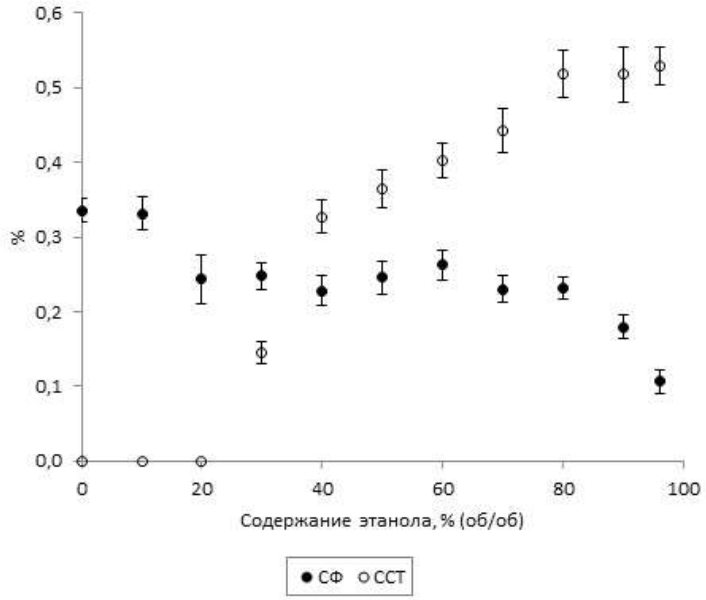


Рисунок 4 – Содержание суммы фенольных соединений (СФ) и суммы стероидных и тритерпеновых соединений (ССТ) в извлечениях из плодовых тел *P. betulinus*, полученных с использованием водно-спиртовых смесей

трактах) и протокатеховой кислоты (максимальное содержание в 96% этанольном экстракте). В извлечениях также были обнаружены галловая, сиреневая кислоты и 4-гидрокси-3-метил-2-бутенилгидрохинон.

Наиболее выраженная зависимость от природы растворителя была установлена для суммы стероидных и тритерпеновых соединений (рис. 3, 4, 6). В водном, 10% и 20% этанольном экстрактах эти группы соединений спектрофотометрически не определялись. Появление измеряемых количеств отмечалось, начиная с 30% этанола, где содержание суммы стероидных и тритерпеновых соединений составляло 0,145±0,015% (рис. 4). При дальнейшем увеличении концентрации этанола наблюдалось последовательное возрастание данного показателя: в экстрактах, полученных 40-80% этанолом, содержание суммы стероидных и тритерпеновых соединений увеличивалось от 0,326±0,022 до 0,518±0,032%. Максимальные значения (0,518-0,528%) среди водно-этанольных извлечений были характерны для 90-96% этанольных извлечений.

Среди органических растворителей наибольшую эффективность проявил хлороформ (рис. 3). Содержание суммы стероидных и тритерпеновых соединений в хлороформном экстракте составляло 0,599±0,044%, что превышало пока-

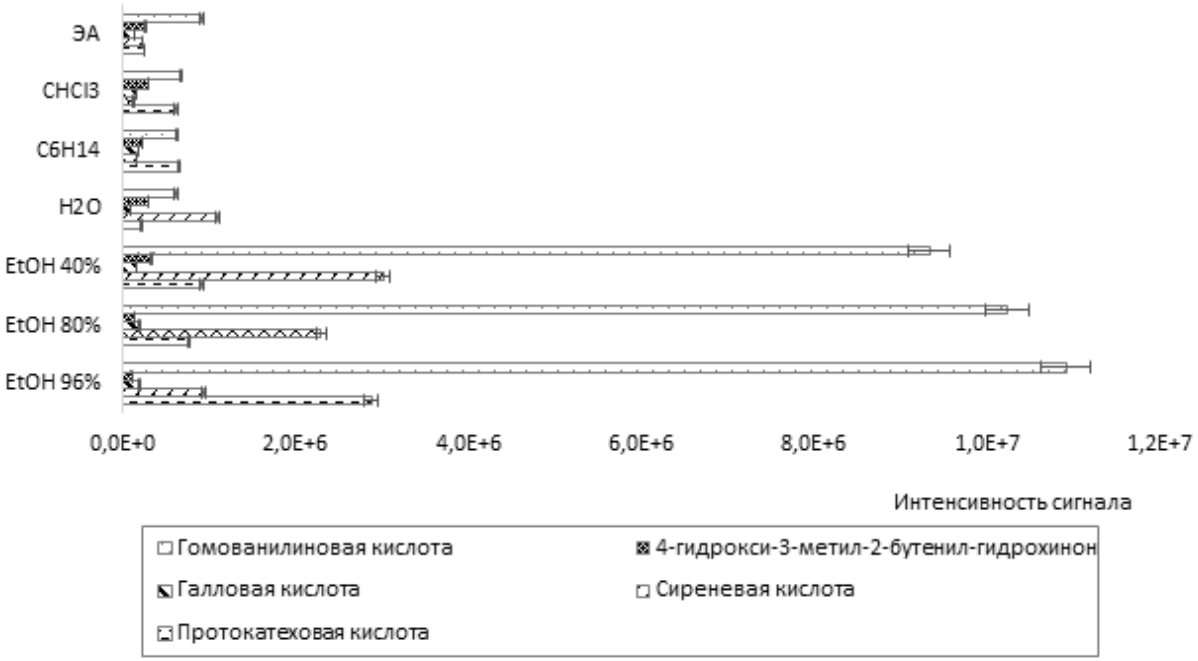


Рисунок 5 – Интенсивность сигналов [M-H]– ионов фенольных соединений в извлечениях из плодовых тел *P. betulinus*

затели, полученные для 96% этанола, гексана и этилацетата (гексановый и этилацетатный экстракты также характеризовались высоким содержанием данной группы веществ – 0,495±0,035 и 0,501±0,033% соответственно).

Хроматографические данные подтверждают эту закономерность (рис. 6). На хроматограммах экстрактов *P. betulinus* выявлен широкий набор тритерпеноидов, включая палюстровые кислоты B–E и их изомеры, полипореновые кислоты C, F и I, пахимовую кислоту и её изомеры, пиптолиновую кислоту E и её изомеры, палюстровую кислоту A, 16α-гидроксибурикеевую кислоту и её изомеры, 6α-гидроксиполипореновую кислоту C, дегидробуриконовую кислоту, а также 16α-ацетокси-24-метилен-3-оксо-21-ланост-8-еновую кислоту и её изомеры. Отнесение зарегистрированных пиков к ланостановым тритерпеновым кислотам выполнено на основании совокупности значений m/z молекулярных ионов $[M–H]^-$, времени удерживания и характера MS/MS-фрагментации (рис. 1, табл. 1). Для грибных ланостановых кислот в режиме отрицательной электроспрей-ионизации характерно образование устойчивых депротонированных молекулярных ионов, а также продуктов фрагментации, обусловленных последовательной потерей CO_2, H_2O и ацильных заместителей. Аналогичные закономерности масс-спектрального поведения были ранее описаны для ланостановых тритерпеновых кислот грибного происхождения [17, 18, 19].

Наиболее высокие интенсивности сигналов ряда тритерпеновых кислот отмечались в этилацетатном и хлороформном экстрактах (рис. 6). В частности, для полипореновой кислоты F интенсивность сигнала была максимальной в этилацетатном и хлороформном извлечениях, а также сохранялась на высоком уровне в 40%, 80% и 96% этанольных экстрактах. Палюстровые кислоты B–E и их изомеры также интенсивно регистрировались в этилацетатном и хлороформном экстрактах. Пахимовая кислота и её изомеры преимущественно накапливались в органических растворителях и высокоспиртовых извлечениях. Водный экстракт характеризовался минимальной интенсивностью сигналов тритерпеноидов, что согласуется с результатами спектрофотометрического определения суммы стероидных и тритерпеновых соединений. Следует учитывать, что близкие по строению ланостановые кислоты нередко имеют одинаковую брутто-формулу и сходные спектры MS/MS. Поэтому полученные данные позволяют уверенно отнести зарегистрированные соединения к соответствующим структурным классам, однако не всегда обеспечивают однозначное различение изомеров. В исследованиях полипореновых кислот окончательное установление строения осуществляли только при совместном использовании HR-ESI-MS/MS и

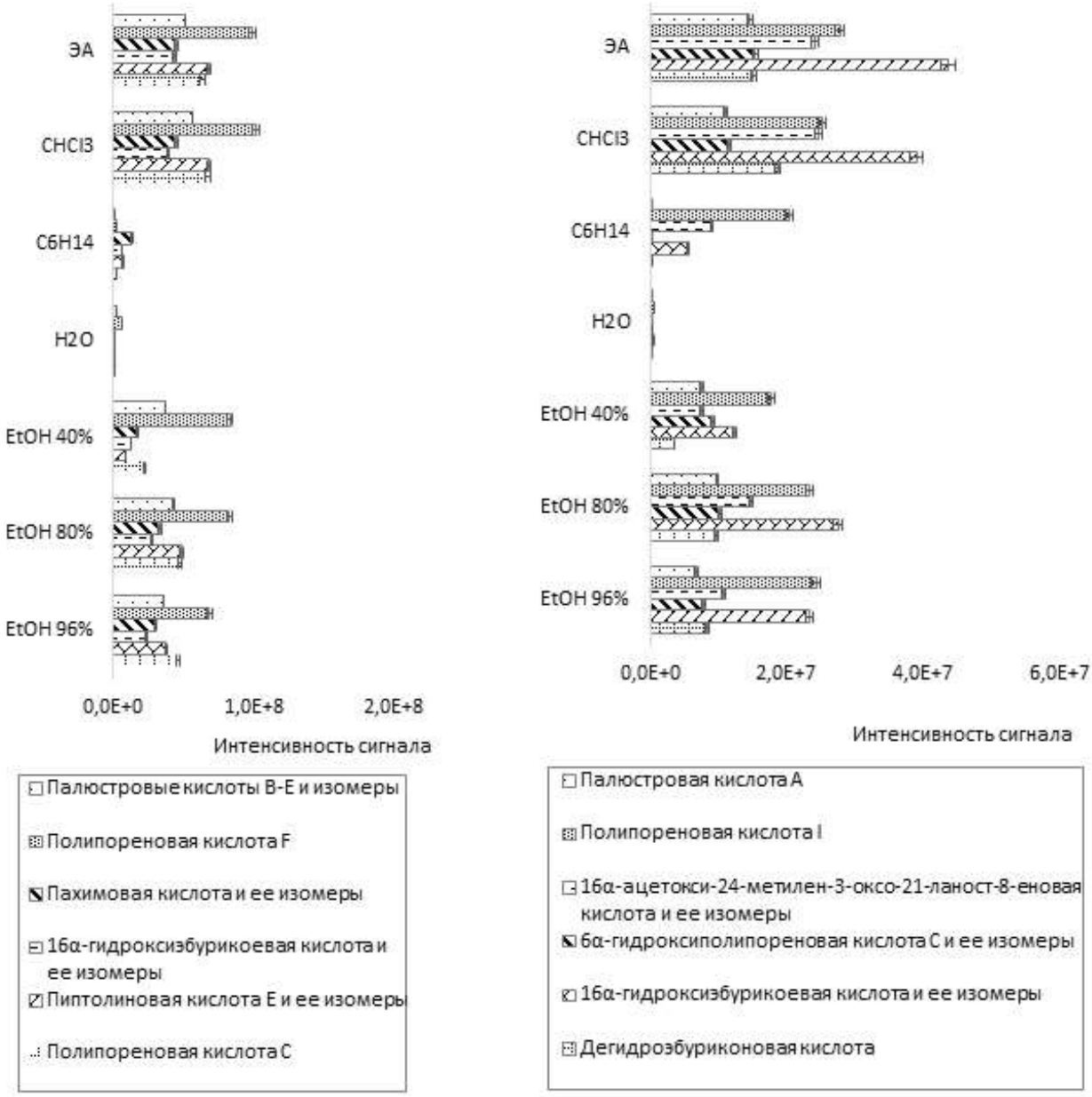


Рисунок 6 – Интенсивность сигналов [M-H]– ионов тритерпеновых соединений в извлечениях из плодовых тел *P. betulinus*

комплекса методов одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии [20, 21].

Водорастворимые полисахариды извлекались преимущественно водой и низкоконцентрированными водно-этанольными смесями. Максимальное содержание данной группы веществ было установлено в 10% этанольном экстракте – 13,53±1,7%. Близкое значение было получено для водного экстракта – 11,73±0,9%. При использовании экстрагентов с более высоким содержанием этанола содержание водорастворимых полисахаридов снижалось, а начиная с 60% этанола водорастворимые полисахариды в экстрактах не определялись.

По данным ВЭЖХ-МС в экстрактах *P. betulinus* были выявлены жирные кислоты и токоферолы, интенсивность сигналов которых также зависела от природы растворителя (рис. 7). Среди соединений этой группы доминировала олеиновая кислота. Наибольшая интенсивность её сигнала была характерна для этилацетатного и хлороформного экстрактов, а также для 80% и 96% этанольных извлечений. Линолевая кислота определялась с меньшей интенсивностью, одна-

Таблица 1 – Идентифицированные компоненты экстрактов P. betulinus по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией

Время удерживания, мин	m/z $[M-H]^-$	Название компонента	Продукты фрагментации
28,72-28,88	481,33	Полипореновая кислота C	481,33 $[M-H]^-$; 421,31 $[M-H-CH_4-CO_2]^-$; 311,20 $[M-H-CH_4-CO_2-C_8H_{14}]^-$
28,72-43,66	527,38	Пахимовая кислота и изомеры	527,38 $[M-H]^-$; 483,38 $[M-H-CO_2]^-$; 441,37 $[M-H-CO_2-CH_2CO]^-$; 427,36 $[M-H-CO_2-CH_2CO-CH_2]^-$; 329,25 $[M-H-CO_2-H_2O-C_{10}H_{16}]^-$; 59,01 $[CH_3COO]^-$
37,03-37,21	571,36	Полипореновая кислота F	571,36 $[M-H]^-$; 527,37 $[M-H-CO_2]^-$; 499,38 $[M-H-CO_2-C_2H_4]^-$; 485,36 $[M-H-C_3H_2O_3]^-$; 483,38 $[M-H-2CO_2]^-$
37,26-37,43	629,41	Палюстровые кислоты B-E	629,41 $[M-H]^-$; 567,41 $[M-H-CO_2-H_2O]^-$; 527,37 $[M-H-CO_2-H_2O-C_3H_4]^-$; 485,36 $[M-H-C_6H_{12}O_4]^-$; 441,37 $[M-H-C_6H_{12}O_4-CO_2]^-$
42,87-42,91	643,42	Полипореновая кислота I	643,42 $[M-H]^-$; 525,39 $[M-H-CH_3CH_2COOH-CO_2]^-$; 441,37 $[M-H-CO_2-C_7H_{10}O_4]^-$; 359,30 $[M-H-CO_2-C_7H_{10}O_4-C_6H_{10}]^-$; 277,22 $[M-H-CO_2-C_7H_{10}O_4-2C_6H_{10}]^-$; 101,02 $[C_4H_5O_3]^-$
33,65-33,85	645,40	Палюстровая кислота A	645,40 $[M-H]^-$; 483,55 $[M-H-H_2O-C_6H_8O_4]^-$
21,64-23,48	497,25	6α-гидроксиполипореновая кислота C и изомеры	497,36 $[M–H]^–$; 493,63 $[M–H–4H]^–$; 437,34 $[M–H–C_2H_4O_2]^–$; 384,37 $[M–H–C_7H_{13}O]^–$; 327,08 $[M–H–C_{11}H_{22}O]^–$; 313,87 $[M–H–C_{12}H_{23}O]^–$; 295,27 $[M–H–C_{13}H_{30}O]^–$
29,41-45,14	483,31	Пиптолиновая кислота E и изомеры	483,31 $[M–H]^–$; 465,30 $[M–H–H_2O]^–$; 439,32 $[M–H–CO_2]^–$; 421,31 $[M–H–H_2O–CO_2]^–$; 413,26 $[M–H–C_4H_6O]^–$
20,77-39,22	485,31	16α-гидроксиэбурикоевая кислота и изомеры	485,31 $[M–H]^–$; 467,28 $[M–H_2O]^–$; 407,25 $[M–H–H_2O–CO_2–CH_4]^–$
34,04-39,18	525,35	16α-ацетокси-24-метилен-3-оксо-21-ланост-8-еновая кислота и изомеры	525,35 $[M–H]^–$; 481,36 $[M–H–CO_2]^–$; 465,33 $[M–H–C_2H_4O_2]^–$; 449,30 $[M–H–C_2H_4O_3]^–$; 59.01 $C_2H_3O_2^–$
26,47-26,49	467,31	Дегидроэбуриконовая кислота	467,31 $[M–H]^–$; 423,32 $[M–H–CO_2]^–$; 407,29 $[M–H–C_2H_4O_2]^–$; 395,29 $[M–H–C_3H_4O_2]^–$; 381,31 $[M–H–C_4H_6O_2]^–$; 371,26 $[M–H–C_6H_8O]^–$; 353,25 $[M–H–C_6H_{10}O_2]^–$

ко её сигналы также были более выражены в органических экстрактах. Пальмитиновая кислота регистрировалась преимущественно в этилацетатном, хлороформном, гексановом и этанольном извлечениях. Сигналы токоферолов были зарегистрированы в неполярных экстрактах.

Заключение

Сопоставление полученных данных позволяет выделить несколько типов экстрактов *P. betulinus*, различающихся по химическому профилю.

1. Водные и 10% этанольные извлечения характеризуются максимальным содержанием водорастворимых полисахаридов и высоким уровнем суммы фенольных соединений. Такие экстракты могут рассматриваться как перспективные для получения гидрофильных фракций.

2. Водно-этанольные системы с содержанием этанола 50-80% обеспечивали максимальное извлечение экстрактивных веществ из плодовых тел *P. betulinus*. Полученные при этих условиях извлечения характеризовались наиболее разнообразным составом: наряду с фенольными соединениями в них присутствовали компоненты липофильной природы, включая стероидные и тритерпеновые соединения, а также жирные кислоты. В связи с этим растворы этанола указанной концентрации могут быть рекомендованы для получения суммарных экстрактов трутовика березового.

3. При этом 80-96% этанол, хлороформ, этилацетат и гексан обеспечивают преимущественное извлечение липофильной фракции, включающей стероидные и тритерпеновые соединения, жирные кислоты и токоферолы.

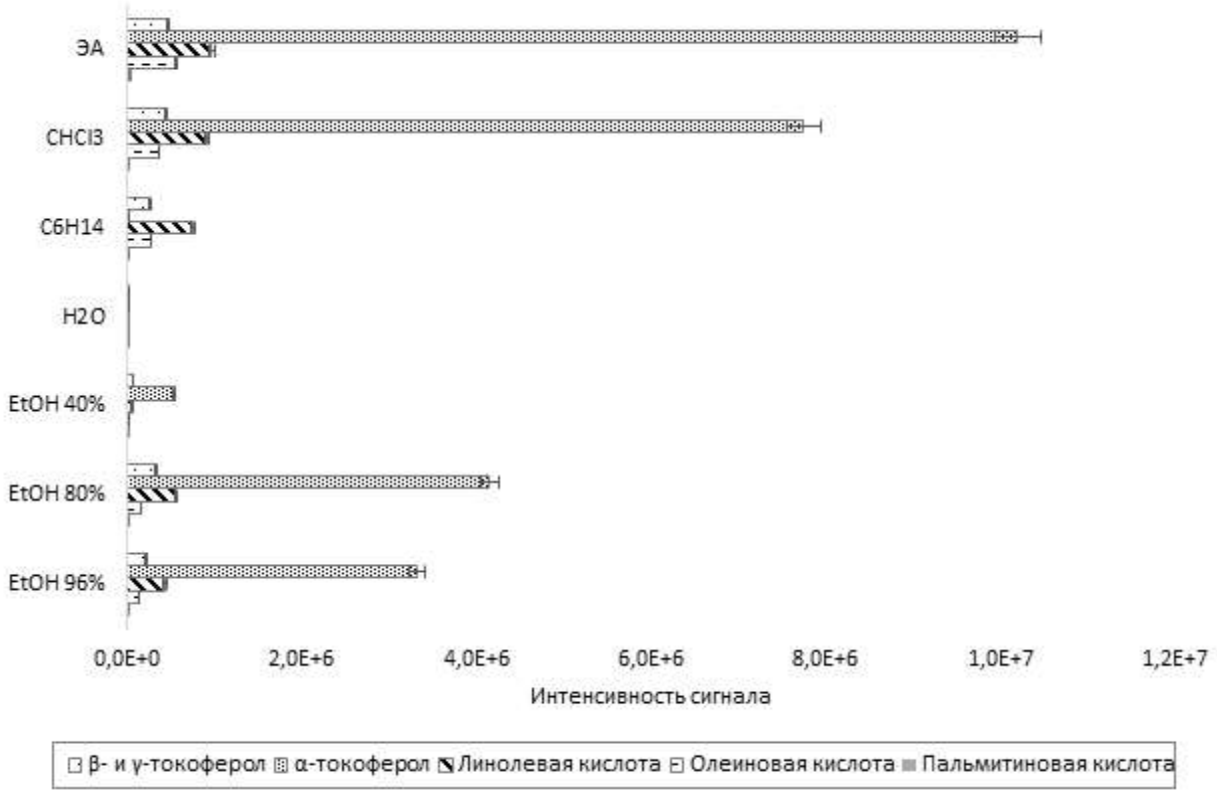


Рисунок 7 – Интенсивность сигналов $[M-H]^-$ ионов жирных кислот и токоферолов в извлечениях из плодовых тел *P. Betulinus*

Благодарности. *Авторы выражают благодарность руководству УП «Унитехпром БГУ» за возможность проведения хроматографического исследования экстрактов.*

Финансирование. *Работа выполнена в рамках задания «Установить химический состав и биологическую активность экстрактов плодовых тел трутовых грибов, распространенных на территории Республики Беларусь» ГПНИ «Химические процессы и технологии», подпрограммы 2 «Биологически активные субстанции и материалы». № гос. регистрации 20260730.*

Acknowledgements*. The authors express their gratitude to the management of Unitehprom BSU Unitary Enterprise for providing the opportunity to perform chromatographic analysis of the extracts.*

Funding. *This work was carried out within the framework of the research project "To determine the chemical composition and biological activity of extracts from fruiting bodies of polypore fungi distributed in the Republic of Belarus," State Program of Scientific Research "Chemical Processes and Technologies," Subprogramme 2 "Biologically Active Substances and Materials". State registration No. 20260730.*

Литература

1. Bioactive Triterpenes from the Fungus Piptoporus betulinus / Z. Alresly, U. Lindequist, M. Lalk [et al.] // Records of natural products. 2016. Vol. 10, № 1. P. 103–108.
2. Secondary Metabolites of Fomitopsis betulina: Chemical Structures, Biological Activity and Application Prospects / J. Li, Z. Li, Y. Duan [et al.] // Journal of fungi. 2024 Aug. Vol. 10, № 9. Art. 616. DOI: 10.3390/jof10090616
3. European medicinal polypores – a modern view on traditional uses / U. Grienke, M. Zöll, U. Peintner, J. M. Rollinger // Journal of ethnopharmacology. 2014 Jul. Vol. 154, № 3. P. 564–583. DOI: 10.1016/j.jep.2014.04.030
4. Anti-inflammatory Lanostane-Type Triterpene Acids from Piptoporus betulinus / T. Kamo, M. Asanoma, H. Shibata, M. Hirota // Journal of natural products. 2003 Aug. Vol. 66, № 8. P. 1104–1106. DOI: 10.1021/np0300479
5. Chemical composition and biological activity of extracts from fruiting bodies and mycelial cultures of Fomitopsis betulina / K. Sułkowska-Ziaja, A. Szewczyk, A. Galanty [et al.] // Molecular biology reports. 2018 Dec. Vol. 45, № 6. P. 2535–2544. DOI: 10.1007/s11033-018-4420-4
6. Fomitopsis betulina (formerly Piptoporus betulinus): the Iceman's polypore fungus with modern biotechnological potential / M. Pleszczyńska, M. K. Lemieszek, M. Siwulski [et al.] // World journal of microbiology & biotechnology. 2017 May. Vol. 33, № 5. P. 83–94. DOI: 10.1007/s11274-

017-2247-0
7. Kawagishi, H. Novel Hydroquinone as a Matrix Metalloproteinase Inhibitor from the Mushroom, Piptoporus betulinus / H. Kawagishi, K. Hamajima, Y. Inoue // Bioscience, biotechnology, and biochemistry. 2002 Dec. Vol. 66, № 12. P. 2748–2750. DOI: 10.1271/bbb.66.2748
8. Anti-inflammatory and Anti-hyaluronate Lyase Activities of Lanostanoids from Piptoporus betulinus / H. V. K. Wangun, A. Berg, W. Hertel [et al.] // Journal of antibiotics. 2004 Nov. Vol. 57, № 11. P. 755–758. DOI: 10.7164/antibiotics.57.755
9. Агеев, Д. В. Трутовик берёзовый (Fomitopsis betulina) / Д. В. Агеев, Т. М. Бульонкова // Грибы Сибири. URL: https://mycology.su/fomitopsis-betulina.html (дата обращения: 30.09.2026).
10. Безопасность лекарственных препаратов // Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. URL: https://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения: 30.09.2026).
11. Обращение лекарственных средств на территории ЕАЭС // Портал общих информационных ресурсов и открытых данных. URL: https://pharma.eaeunion.org (дата обращения: 30.09.2026).
12. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь. URL: https://www.rceth.by/refbank (дата обращения: 30.09.2026).
13. 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.
14. Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах : ОФС.1.5.3.0006.15 // Государственная фармакопея Российской Федерации : в 3 т. / М-во здравоохранения Российской Федерации. 13-е изд. Москва : ФЭМБ, 2015. Т. 1. С. 370–375.
15. Singleton, V. L. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent / V. L. Singleton, R. Orthofer, R. M. Lamuela-Raventós // Methods enzymology. 1999. Vol. 299. P. 152–178. DOI: 10.1016/S0076-6879(99)99017-1
16. Горбацевич, Г. И. Разработка и валидация спектрофотометрической методики количественного определения суммы тритерпеновых и стероидных соединений в трутовых грибах / Г. И. Горбацевич, И. А. Комлач // Журнал прикладной спектроскопии. 2026. Т. 92, № 1. С. 78–85.
17. Characterisation of fungal lanostane-type triterpene acids by electrospray ionisation mass spectrometry / G. M. Cabrera, A. P. Vellasco, L. M. Levy, M. N. Eberlin // Phytochemical analysis. 2007 Nov-Dec. Vol. 18, № 6. P. 489–495. DOI: 10.1002/pca.1005
18. Cytotoxic triterpenoids and triterpene sugar esters from the medicinal mushroom Fomitopsis betulina / I. Sofrenić, B. Anđelković, N. Todorović [et al.] // Phytochemistry. 2021 Jan. Vol. 181. Art. 112580. DOI: 10.1016/j.phytochem.2020.112580
19. Piptolinic acids F–J, five new lanostane-type triterpenoids from Piptoporus betulinus / Q. Khalilov, L. Li, Y. Liu [et al.] // Natural product research. 2019 Nov. Vol. 33, № 21. P. 3044–3051. DOI: 10.1080/14786419.2018.1516218
20. Polyporenic acids from the mushroom Buglossoporus quercinus possess chemosensitizing and efflux pump inhibitory activities on Colo 320 adenocarcinoma cells / K. Felegyi, Z. Garádi, B. Rácz [et al.] // Journal of fungi. 2023 Sep. Vol. 9, № 9. Art. 923. DOI: 10.3390/jof9090923
21. Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: communicating confidence / E. L. Schymanski, J. Jeon, R. Gulde [et al.] // Environmental science & technology. 2014 Feb. Vol. 48, № 4. P. 2097–2098. DOI: 10.1021/es5002105

Поступила 24.06.2026 г.
Принята в печать 19.10.2026 г.

References

1. Alresly Z, Lindequist U, Lalk M, Bioactive Triterpenes from the Fungus Piptoporus betulinus. Records of Natural Products. 2016;10(1):103-108.
2. Li J, Li Z, Duan Y, Liu C, Yan M. Secondary Metabolites of Fomitopsis betulina: Chemical Structures, Biological Activity and Application Prospects. Journal of Fungi. 2024 Aug;10(9):616. doi: 10.3390/jof10090616
3. Grienke U, Zöll M, Peintner U, Rollinger JM. European medicinal polypores – a modern view on traditional uses. Journal of Ethnopharmacology. 2014 Jul;154(3):564-83. doi: 10.1016/j.jep.2014.04.030
4. Kamo T, Asanoma M, Shibata H, Hirota M. Anti-inflammatory Lanostane-Type Triterpene Acids from Piptoporus betulinus. Journal of Natural Products. 2003 Aug;66(8):1104-1106. doi: 10.1021/np0300479
5. Sułkowska-Ziaja K, Szewczyk A, Galanty A, Gdula-Argasińska J, Muszyńska B. Chemical composition and biological activity of extracts from fruiting bodies and mycelial cultures of Fomitopsis betulina. Molecular Biology Reports. 2018 Dec;45(6):2535-2544. doi: 10.1007/s11033-018-4420-4
6. Pleszczyńska M, Lemieszek MK, Siwulski M, Wiater A, Rzeski W, Szczodrak J. Fomitopsis betulina (formerly Piptoporus betulinus): the Iceman's polypore fungus with modern biotechnological potential. World Journal of Microbiology & Biotechnology. 2017 May;33(5):83-94. doi: 10.1007/s11274-017-2247-0
7. Kawagishi H, Hamajima K, Inoue Y. Novel Hydroquinone as a Matrix Metallo-proteinase Inhibitor from the Mushroom, Piptoporus betulinus. Bioscience Biotechnology and Biochemistry. 2002 Dec;66(12):2748-2750. doi: 10.1271/bbb.66.2748
8. Wangun HV, Berg A, Hertel W, Nkengfack AE, Hertweck C. Anti-inflammatory and Anti-hyaluronate Lyase Activities of Lanostanoids from Piptoporus betulinus. Journal of Antibiotics. 2004 Nov;57(11):755-758.
9. Ageev DV, Bulonkova TM. Thorny birch (Fomitopsis betulina). Griby Sibiri. URL: https://mycology.su/fomitopsis-betulina.html [Accessed 30th September 2026]. (In Russ.).
10. Drug safety. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv Rossiiskoi Federatsii. URL: https://grls.rosminzdrav.ru [Accessed 30th September 2026]. (In Russ.).
11. Distribution of medicines in the EAEU territory. Portal obshchikh informatsionnykh resursov i otkrytykh dannykh. URL: https://pharma.eaeunion.org [Accessed 30th September 2026]. (In Russ.).
12. State register of medicines of the Republic of Belarus. URL: https://www.rceth.by/refbank [Accessed 30th September 2026]. (In Russ.).
13. M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhranenii; Sheryakov AA, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t: vved v

deistvie s 1 yanv 2013 g. prikazom M-va zdravookhraneniya Resp. Belarus' ot 25.04.2012 g. № 453. T 1: General methods of quality control of medicines. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 p. (In Russ.).
14. Determination of the content of extractive substances in medicinal plant raw materials and medicinal plant preparations: OFS.1.5.3.0006.15. M-vo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii: v 3 t. 13-e izd. Moscow, RF: FEMB; 2015. T 1. P. 370-375. (In Russ.).
15. Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. Methods Enzymology. 1999;299:152-178. doi: 10.1016/S0076-6879(99)99017-1
16. Gorbatsevich GI, Komlach IA. Development and validation of a spectrophotometric method for quantifying the amount of triterpenes and steroids in fungus. Zhurnal Prikladnoi Spektroskopii. 2026;92(1):78-85. (In Russ.).
17. Cabrera GM, Vellasco AP, Levy LM, Eberlin MN. Characterisation of fungal lanostane-type triterpene acids by electrospray ionisation mass spectrometry. Phytochemical Analysis. 2007 Nov-Dec;18(6):489-495. doi: 10.1002/pca.1005
18. Sofrenić I, Anđelković B, Todorović N, Stanojković T, Vujisić L, Novaković M, et al. Cytotoxic triterpenoids and triterpene sugar esters from the medicinal mushroom Fomitopsis betulina. Phytochemistry. 2021 Jan;181:112580. doi: 10.1016/j.phytochem.2020.112580
19. Khalilov Q, Li L, Liu Y, Tohtahon Z, Chen X, Aisa HA, et al. Piptolinic acids F–J, five new lanostane-type triterpenoids from Piptoporus betulinus. Natural Product Research. 2019 Nov;33(21):3044-3051. doi: 10.1080/14786419.2018.1516218
20. Felegyi K, Garádi Z, Rácz B, Tóth G, Papp V, Boldizsár I, et al. Polyporenic acids from the mushroom Buglossoporus quercinus possess chemosensitizing and efflux pump inhibitory activities on Colo 320 adenocarcinoma cells. Journal of Fungi. 2023 Sep;9(9):923. doi: 10.3390/jof9090923
21. Schymanski EL, Jeon J, Gulde R, Fenner K, Ruff M, Singer HP, et al. Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: communicating confidence. Environmental Science & Technology. 2014 Feb;48(4):2097-2098. doi: 10.1021/es5002105

Submitted 24.06.2026
Accepted 19.10.2026

Сведения об авторах:
Горбацевич Глеб Иванович – к.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии с курсом повышения квалификации и переподготовки, УО «Белорусский государственный медицинский университет», https://orcid.org/0009-0002-0226-8636, e-mail: hleb.harbatsevich@gmail.com;
Н.С. Гурина – д.б.н., профессор, декан фармацевтического факультета, УО «Белорусский государственный медицинский университет», https://orcid.org/0009-0009-9150-5728.

Information about authors:
Hleb I. Harbatsevich – Candidate of Chemical Sciences, associate professor of the Chair of Pharmaceutical Chemistry with the Course of Continuing Professional Development and Retraining, Belarusian State Medical University, https://orcid.org/0009-0002-0226-8636, e-mail: hleb.harbatsevich@gmail.com;
N.S. Gurina – Doctor of Biological Sciences, Professor, dean of the Faculty of Pharmacy, 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. Рукопись печатается 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.

Инициалы и фамилию автора (авторов);

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICJME).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или

консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

2. **Структурированное резюме** оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также 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 19.10.2026. Формат 1/8.
Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 15,58.
Тираж 80 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.