



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

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific-practical journal

2022
Том 21
№1
**(январь-
февраль)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 21 №1 (январь-февраль) 2022

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

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»

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

Главный редактор:

Щастный Анатолий Тадеушевич – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор, г.Киров, Россия;
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Карпук И.Ю. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Коневалова Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Лысенко О.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Снежицкий В.А. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь;
Сучков И.А. – д.м.н., доцент, г.Рязань, Россия;
Сушков С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Усович А.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Редакционный совет:

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г. Рязань, Россия;
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.С.-Петербург, Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Ключкова С.В. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Никитюк Д.Б. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Осочук С.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Херизау, Швейцария;
Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;
Таганович А.Д. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Секретариат:

Бешко И.А.; Есипова Л.В.; Кадушко Р.В., к.филол.н., доцент; Ксениди И.Д., Лапурсева И.Н.; Флоряну И.А., к.филол.н., доцент.

Адрес редакции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 33-90-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

© Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2022

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Medical University

VESTNIK of Vitebsk State Medical University

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)

Vol. 21 No. 1 (January-February) 2022

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

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»

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

Editor-in-chief:

Shchastniy Anatoliy Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

Editorial board:

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Karpuk I.Y. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kozlovskiy V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lysenko O.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Snezhitskiy V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Editorial council:

Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Klochkova S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Nikityuk D.B. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Switzerland;
Rubnikov S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Tahanovich A.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Secretariate:

Bebeshko I.A.; Esipova L.V.; Kadushko R.V., PhD (Philology), associate professor; Ksenidi I.D.; Lapuseva I.N.;
Floryanu I.A., PhD (Philology), associate professor.

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

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

© Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Алфёров Д.В., Кирпиченко А.А.

Клиника и лечение алкогольной зависимости у пациентов с агрессивным и аутоагрессивным поведением (обзор литературы)

Пальгуйева А.Ю., Макаренко Е.В., Лагутчев В.В.

Криоглобулинемический васкулит: обзор литературы и случай из практики

Патологическая физиология

Гусаковская Э.В., Максимович Н.Е.

Эффекты изолированного и сочетанного введения L-аргинина и аминогуанидина при остром экспериментальном перитоните

Внутренние болезни

Прудников А.Р., Щупакова А.Н.

Особенности изменений показателей системы иммунитета у пациентов при атеросклерозе

Травматология и ортопедия

Рожин В.В., Чуешова Н.В., Надыров Э.А., Кириленко С.И., Матвеев М.В., Николаев В.И.

Исследование выживаемости клеток двух видов аутологических костно-пластических материалов при выполнении спондилодеза

Онкология

Шляга И.Д., Колядич Ж.В., Иванов С.А., Евмененко А.А.

Анализ возрастных показателей заболеваемости населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями гортани

Лучевая диагностика, лучевая терапия

Жерко О.М., Михайлов А.Н., Шкребнева Э.И.

Новый алгоритм определения ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Дикарева Е.А., Пиманов С.И.

Обработка ультразвуковых датчиков при различных рисках инфицирования

CONTENTS

Review

7 Alfiorau D.V., Kirpichenka A.A.

The clinic and treatment of alcohol addiction in patients with aggressive and autoaggressive behavior (literature review)

20 Palhuyeva H.Y., Makarenko E.V., Lahutchau V.V.

Cryoglobulinemic vasculitis: literature review and clinical case

Pathologic physiology

31 Husakouskaya E.V., Maksimovich N.Ye.

The effects of isolated and combined administration of L-arginine and aminoguanidine in acute experimental peritonitis

Internal medicine

42 Prudnikov A.R., Shchupakova A.N.

Special features of changes in indicators of the immune system in patients with atherosclerosis

Traumatology and orthopedics

58 Rozhin V.V., Chueshova N.V., Nadyrov E.A., Kirilenko S.I., Matveyenkau M.V., Nikolaev V.I.

Cell survival investigation of two types of autological osteoplastic materials in spine fusion procedures

Oncology

65 Shlyaga I.D., Kolyadich Zh.V., Ivanov S.A., Evmenenko A.A.

The analysis of age-specific data of the incidence of malignant larynx neoplasms in residents of the Republic of Belarus

Radiodiagnosis and radiotherapy

75 Zherko O.M., Mikhaylov A.N., Shkrebneva E.I.

New algorithm for determining the remodelling of the heart in chronic heart failure with preserved ejection fraction

88 Dikareva E.A., Pimanov S.I.

Processing ultrasonic probes at different risks of infection

Общественное здоровье и здравоохранение

Салмина А.В.

Презентация вспомогательных репродуктивных технологий в дискурсе новостных Интернет-порталов

97

Public health and health service

Salmina A.V.

Presentation of assisted reproductive technologies in the discourse of news Internet portals

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

Лапова Н.В.

Изменчивость содержания биологически активных веществ травы череды поникшей в процессе хранения

104

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

Lapava N.V.

Variability of the content of *Bidens cernua* herb biologically active substances in the storage process

Марченков Н.В., Хуткина Г.А., Дьячкова Л.В.

Анализ рутинных мер минимизации рисков применения лекарственных препаратов производства РУП «Белмедпрепараты» на территории Республики Беларусь

110

Marchenkov N.V., Khutkina H.A., Diyachkova L.V.

The analysis of routine risk minimization measures of the use of medicinal products produced by RUE «Belmedpreparaty» on the territory of the Republic of Belarus

Юбилей

К юбилею Николая Григорьевича Луда.
75 лет со дня рождения

121

Jubilee

To the 75th anniversary of N.G. Lud

К юбилею Геннадия Ивановича Юпатова.
60 лет со дня рождения

123

To the 60th anniversary of G.I. Yupatov

К юбилею Юрия Павловича Чернявского.
60 лет со дня рождения

125

To the 60th anniversary of Y.P. Chernyavski

Некролог

127

Obituary

Новости

129

News

Правила для авторов

130

Instructions for authors

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АГРЕССИВНЫМ И АУТОАГРЕССИВНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

АЛФЁРОВ Д.В., КИРПИЧЕНКО А.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 7-19.

THE CLINIC AND TREATMENT OF ALCOHOL ADDICTION IN PATIENTS WITH AGGRESSIVE AND AUTOAGGRESSIVE BEHAVIOR (LITERATURE REVIEW)

ALFIORAU D.V., KIRPICHENKA A.A.

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

Vestnik VGMU. 2022;21(1):7-19.

Резюме.

Данная обзорная статья – это попытка обобщения и систематизации знаний по проблеме аффективных нарушений, сопровождаемых актами агрессии в контексте алкогольной зависимости. Достижение означенной цели потребовало последовательного выполнения ряда задач, а именно теоретического обзора материала, накопленного за последние годы в рамках исследуемой темы, последующего его анализа и содержательного обобщения. В работе использовались методы теоретического анализа и синтеза полученного материала. Данная тема обзора является актуальной ввиду того, что в современных психиатрии, наркологии и смежных им специальностях большое внимание уделяется агрессивности как устойчивому свойству личности проявлять агрессию во всех формах. Причиной такого пристального внимания является высокая вероятность летальности лиц трудоспособного возраста как результата агрессивных либо аутоагрессивных действий. Известно, что уровень жизни, благосостояния и опосредованно, здравоохранения растёт, люди уже практически не умирают от ургентной патологии, большинство заболеваний поддаётся лечению и не приводит к скоростной смерти пациента. Иначе обстоит дело с внешними причинами смерти, львиную долю которых вызывают как раз-таки агрессивные действия в различных их проявлениях. Зачастую последние тем либо иным образом взаимосвязаны с фактом алкоголизации индивида: акты агрессии либо провоцируются алкогольным опьянением, либо являются следствием сформированной зависимости. В контексте синдрома зависимости от алкоголя были рассмотрены особенности формирования, клиники, лечения аффективных нарушений, сопровождающихся агрессией и аутоагрессией. В результате обзора были определены основные концепции развития аффективных нарушений, сопровождаемых актами агрессивного поведения в рамках синдрома зависимости от алкоголя; обозначены основные механизмы возникновения агрессии у алкогользависимых пациентов; определены ключевые точки воздействия фармакотерапии, а именно применение нормотимических лекарственных средств, наиболее рациональными из которых в рамках соотношения эффективность-побочные реакции являются окскарбазепин и топирамат; применение лекарственных средств группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) как наиболее актуальных при выборе антидепрессивной терапии в отношении зависимых от алкоголя пациентов. Определена эффективность долгосрочной терапии дисульфирамом в случаях обеспечения контроля комплайенса. Обозначена актуальность надлежащего применения солей лития в лечении пациентов с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: психиатрия, аутоагрессия, диагностика, алкогольная зависимость, наркология, нормотимические лекарственные средства, антидепрессанты, ингибиторы ацетальдегиддегидрогеназы.

Abstract.

This review article is an attempt to generalize and systematize the knowledge on the issues of affective disorders accompanied

by the acts of aggression in the context of alcohol addiction. Achieving this goal required the consistent implementation of a number of tasks, and namely, a theoretical review of the material accumulated in recent years within the framework of the topic under study, its subsequent analysis and meaningful generalization. The methods of theoretical analysis and synthesis of the obtained material were used in the given work. The indicated topic of the review seems to be relevant due to the fact that, in modern psychiatry, narcology and related specialties, much attention is currently paid to aggressiveness as a stable personality trait to show aggression in all its forms. The reason for such close attention to aggressiveness is high probability of lethality in people of working age due to aggressive or autoaggressive actions. As living standards, well-being, and, subsequently, health care system improve, people are less likely to die of urgent pathology, most diseases respond to treatment and do not lead to sudden death of a patient. The situation is different with external causes of death, the lion's share of them being caused precisely by aggressive actions in their various forms. The latter in one way or another are often interconnected with alcoholization of an individual: acts of aggression are either provoked by alcohol intoxication, or may result from an already formed dependence syndrome. The special features of the development, clinical pattern and treatment of affective disorders in alcohol dependence syndrome, accompanied by aggression and autoaggression have been considered in the present paper. As a result of the review, the main concepts of the development of affective disorders accompanied by the acts of aggressive behavior in the alcohol dependence syndrome have been identified; the main mechanisms of the occurrence of aggression in alcohol-dependent patients have been indicated; the key points of pharmacotherapy influence have been determined, and namely, the use of normotimic drugs, the most rational of which, in terms of the effectiveness-adverse reactions ratio, are oxcarbazepine and topiramate, as well as the use of drugs of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) group, as the most relevant when choosing antidepressant therapy for alcohol-dependent patients. The effectiveness of the long-term therapy with disulfiram has been determined in cases of ensuring compliance control. The relevance of the proper use of lithium salts in the treatment of this group of patients has been designated.

Key words: psychiatry, autoaggression, diagnosing, alcohol dependence, narcology, normotimic drugs, antidepressants, acetaldehyde dehydrogenase inhibitors.

Агрессия по сути своей является лишь отражением враждебной настроенности, своеобразной лакмусовой бумажкой агрессивности, актом поведения, направленным на нанесение физического либо психологического вреда другому человеку, группе людей либо себе [1].

Существует множество различных классификаций агрессии, учитывающих качество агрессивного акта, а именно его направленность, суть проявлений, что в свою очередь помогает исследователю выявить и структурировать полученные знания. Агрессию возможно классифицировать согласно объекту направленности: на агрессию, целью которой является фрустратор, и аутоагрессию. Но, как известно, у каждого действия, совершаемого мыслящим существом, коим и является человек, имеет место быть не только направление, но и цель – достижение некоего результата. Согласно данному критерию агрессию возможно классифицировать на мотивационную, при этом агрессия является самоцелью, и инструментальную, при которой агрессия является средством достижения какой-либо цели. Стилистика агрессии также имеет значение. Наиболее актуально применить в данном контексте классификацию проявлений агрессии, разработанную А. Бассом. Согласно его концепции, акт агрессии можно описать на основании трех

шкал: физическая – вербальная, активная – пассивная и прямая – косвенная [2]. Их комбинаторика и определяет стилистику агрессивного акта.

Но выявить агрессию, классифицировать её недостаточно, следует также постараться понять её возможную причину, коих немало.

Существует множество теорий возникновения агрессии, наиболее актуальны на сегодняшний день следующие:

Теория инстинкта. В основе теории инстинкта заложена идея З. Фрейда, гласящая о том, что человеческое бессознательное зиждится на двух разнонаправленных уравновешенных стремлениях: стремлении к созиданию и разрушению соответственно. Первое именуется Эросом, второе Танатосом. При возобладании стремления к разрушению запускается механизм так называемой проекции, целью которого является перенаправить энергетический потенциал саморазрушения во вне, сохранив тем самым индивида [3].

Теория побуждения, трактующая агрессию как биологическую форму реагирования на условия окружающей среды, препятствующие удовлетворению потребностей индивида, иными словами, как реакцию на стрессор, своеобразную реакцию адаптации организма в ответ на угрозу, исходящую извне.

Потребности же являются наиболее значимым источником человеческой активности – сутью бытия. Они тесно связаны с его эмоциями системой подкрепления: если потребность удовлетворяется, возникают положительные эмоции (радость, эйфория), если же потребность не удовлетворяется, возникает фрустрация и сопровождающие ее отрицательные эмоции (печаль, гнев, страх).

Фрустрация являет собой субъективную реакцию индивида на непреодолимое препятствие. Условная же сила данной реакции зависит от степени внутренней значимости объекта желания, значительности препятствия на пути к данной цели и накопленного человеком опыта, определяющего степень вероятности наказания [2]. Ответной фрустрирующему агенту реакцией могут служить: механизмы психологической защиты и компенсации, агрессия, направленная на фрустратор. Торможение же акта агрессии возможно и прямо пропорционально силе ожидаемого наказания. В тех случаях, когда внешнее проявление агрессии становится невозможным ввиду предполагаемого наказания, агрессия перенаправляется на сам объект фрустрации.

Обе вышеизложенные теории возникновения агрессии не только не конкурируют между собой, но взаимно дополняют друг друга, рассматривая агрессию в качестве инструмента преодоления конфликта, будь то внутреннего либо внешнего.

Когнитивная теория агрессии (Л. Берковиц и другие), постулируя то, что агрессия есть не что иное, как эффект недостаточности торможения со стороны высших отделов вегетативной нервной системы, филогенетически более новых, опирается на факт эволюционной отдалённости человеческого существа от животного мира, живущего инстинктивно. Ведь личность человеческого существа формируется под воздействием, с одной стороны, биологических, с другой стороны, социальных факторов, более значимых, являющих собой субстрат формирования высших эмоций, и как результат социальности. Поэтому, хоть агрессия и является естественной врождённой биологической реакцией человека, закреплённой генетически, степень, интенсивность и форма её проявления зависят от приобретенного социального опыта человека – высоты порога торможения [4].

Формирование указанного выше социального опыта происходит, в первую очередь, на основе наблюдения и участия ребенка в семейных

отношениях. Дети склонны копировать те формы поведения, которые участники семейной группы осуществляют по отношению друг к другу. В результате агрессивных взаимоотношений в семье ребенок считает агрессию нормой человеческого взаимодействия. Кроме того, большая роль принадлежит стилю семейного воспитания: на формирование агрессивности влияет чрезмерный или недостаточный контроль со стороны родителей [2]. Данная позиция является основой теории социального научения, отражая взгляды бихевиористов на поведение человека.

Обозначив и рассмотрев указанные теории возникновения агрессии, сам собою напрашивается закономерный вывод касательно не исключаящего их характера, а их взаимодополняемости, многофакторности влияния внешних и внутренних факторов в формировании агрессивного стиля поведения и личности человека в целом.

От личностных свойств зависит то, какая именно из отрицательных эмоций возникнет в результате фрустрации (страх, печаль или гнев), и если возникнет гнев, то как он проявится в поведении, насколько продуктивно проявит себя эффект торможения.

А ведь личность, являя собой мишень пагубного воздействия алкоголизации, видоизменяется, и учитывая всё вышеизложенное именно комплексный подход к проблематике агрессии у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, необходим для понимания проблемы и нахождения путей её решения.

Особенности проявления агрессии у лиц, страдающих алкогольной зависимостью

Аффективные нарушения, являющиеся основой возникновения агрессивных и аутоагрессивных действий пациента, регистрируются клиникой алкогольной зависимости на всём её протяжении, будь то период алкогольной интоксикации, абстиненции либо ремиссионный промежуток.

Теоретических обоснований, поясняющих возникновение аффективных нарушений в рамках алкогольной зависимости, масса. Так, аффективные нарушения, имеющие место быть в процессе продолжающегося алкогольного эксцесса, обозначаются соматопсихическими (В.В. Ковалев, 1984). Ряд авторов сходятся во мнении относительно взаимосвязи агрессии и интоксикации.

Отличия заключаются лишь в уточнении причинно-следственных связей данного явления, а именно первичности либо вторичности аффективных нарушений как таковых. По мнению таких исследователей, как МакДональд Д., Энтин Г.М., Гофман А.Г., Кондратьева Ф.С., Антонян Ю.М., Дмитриева Т.Б. и др. аффективные нарушения, а в свою очередь агрессивные действия первичны, обусловлены непосредственно токсичным действием алкоголя и могут возникнуть у любого пациента, страдающего алкогольной зависимостью. Иного мнения придерживаются Альтшулер В.Б., Чирко В.В., Дроздова Э.С., обозначающие аффективность пациентов следствием психопатизации личности, ранее полученных травм, что является, по их мнению, патологической почвой аффективных нарушений.

В подтверждение вышеизложенного многочисленные факты свидетельствуют о прямой связи алкогольной интоксикации с различными в своём проявлении актами агрессии, к которым относятся проявления вербальной и физической агрессии в отношении окружающих пациента лиц [5-7]. Согласно различным данным, от 40 до 60% эпизодов насилия совершается лицами, находящимися в состоянии алкогольного опьянения [8], 80% убийц употребляли алкоголь непосредственно до совершения злодеяния, при этом 60% их жертв также находились в состоянии алкогольного опьянения [9]. До 50% страдающих алкогольной зависимостью лиц мужского пола подвергают сексуальному насилию своих партнёров [10].

Проявление агрессии в рамках состояния алкогольного опьянения объяснимо с точки зрения теорий возникновения агрессии как таковой. Согласно вышеописанной теории побуждения индивид не проявляет агрессивных тенденций ввиду социальной необходимости находится в определённых поведенческих рамках, ввиду осознания последующего за проявлением агрессии наказания. Однако алкоголь расширяет рамки дозволенности, ослабляет механизм торможения, не оставляет пациенту возможности воспользоваться механизмами компенсации, является по сути ключом к реализации асоциальных тенденций [11]. Когнитивная теория постулирует изменённость оценки ситуации здесь и сейчас ввиду сужения поля восприятия, вызванного нарушением когнитивных функций. Данная теория, применимая к пациентам, находящимся в состоянии алкогольного опьянения, базируется на дозоза-

висимом изменении уровня центральных нейротрансмиттеров, которые, в свою очередь, влияют на когнитивные процессы. Страдает восприятие ситуации в целом, повышается вероятность неадекватной интерпретации контекста ситуации, что может в свою очередь вызывать агрессивный ответ на нее. Однако встаёт закономерный вопрос касательно избирательности агрессивных проявлений в состоянии алкогольного опьянения. Можно предположить, что алкоголь является реализатором агрессии у граждан, уже имеющих низкий уровень исполнительных когнитивных функций. Данные теории применимы к различным группам обследованных, включающих лиц как эпизодически потребляющих алкоголь, так и зависимых от потребления алкоголя. Однако, согласно массе результатов научных исследований, в проявлении агрессии указанных групп пациентов имеет место быть ряд существенных отличий. Результаты одного исследования показали, что интоксикация алкоголем убедительно повышает агрессивность у лиц, эпизодически потребляющих алкоголь, без выполнения критериев зависимости от алкоголя, в свою очередь лица, страдающие алкогольной зависимостью, остаются интактны в отношении агрессивных деяний [12]. На основании этого исследования сделаны определённые выводы касательно взаимосвязи толерантности к алкоголю и степени нарушения когнитивных функций в момент алкогольного опьянения с их обратной зависимостью. Однако данная гипотеза не учитывает психопатизацию личности, возникающую вследствие алкогольной зависимости. Бокий И.В. и Тресков В.Г. именовали аффективные нарушения у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью не как иначе как вторичные «нажитые» аффективные нарушения, выступающие в рамках общего процесса формирования токсической энцефалопатии.

Поведенчески это выражается в неадекватности, непредсказуемости поступков больных. «Одна и та же ситуация может то вызывать бурную реакцию, то оставлять больных совершенно спокойными [13]».

Вторая стадия алкогольной зависимости характеризуется формированием признаков, позволяющих говорить о снижении уровня личностной организации, процессе, нарушающем социализацию. Аффективные нарушения обычно проявляются особой эмоциональной лабильностью, неустойчивостью настроения, подверженностью ситуационным влияниям,

обидчивостью, «пессимизмом с экспрессивным выражением своих чувств [14]».

Таким образом, сама алкогольная зависимость выступает в рамках патологической почвы развития аффективных нарушений. Возвращаясь к вопросу первичности и вторичности аффективных нарушений, определяемых в состоянии алкогольной интоксикации, возможно сделать вывод касательно неправомерности подобного разграничения в применении к лицам, страдающим алкогольной зависимостью.

Аффективные нарушения в то же время являются одной из составляющих патологического влечения к алкоголю, чем по сути и обусловлена их облигатность при алкогольной зависимости [15]. Таким образом, возможность проявления агрессии не ограничивается эпизодом непосредственно потребления алкоголя здесь и сейчас, а затрагивает период абстиненции и ремиссионный промежуток, что имеет своё подтверждение в трудах Иванца Н.Н., Игониной А.Л., Ерышева О.Ф., Рыбаковой Т.Г., Балашовой Г.Н., Альтшулера В.Б.

Эмоциональная составляющая описанных выше аффективных нарушений чаще представлена дисфорическим компонентом, определяемым в клинике гнетущим тоскливо-злобным настроением разной степени выраженности вплоть до эксплозивности физической агрессии в отношении окружающих пациента лиц.

Однако аффективная патология проявляет себя не только дисфорическим компонентом, сопровождаемым внешней агрессией. Ведь картина будет неполной без упоминания депрессивного синдромокомплекса, ассоциированного с потреблением алкоголя [16]. В соответствии с современными взглядами на проблематику алкогольной зависимости и ассоциированными с ней аффективными нарушениями понятие «алкогольная депрессия» является общепринятым термином, имеет своё отражение в международной классификации болезней 10-ого пересмотра и нередко рассматривается не только в рамках наркологии, но и в масштабах междисциплинарной проблемы (общепсихиатрической, психологической, общесоматической, социологической и т.д.). Частота развития депрессивного синдромокомплекса, ассоциированного с алкогольной зависимостью, по данным литературы колеблется в пределах от 3 до 98%, что объясняется неоднородностью выборки, смешения понятий коморбидности депрессии и депрессивного синдрома,

этиологическим фактором развития которой является алкогольная зависимость.

Рассмотрение алкогольной депрессии наиболее уместно в рамках клинко-психопатологического компонента «синдрома лишения» и синдрома патологического влечения к алкоголю, избегая отнесения коморбидных алкогольной зависимости аффективных нарушений к экзогенно обусловленной алкогольной депрессии. Ведь многочисленные исследования и здравый смысл дают понимание того, что аффективные нарушения, выступая в рамках личностных девиаций, не только предшествуют, но и могут способствовать формированию алкогольной зависимости, сопровождая зависимость и выходя на первый план в клинике расстройства.

Ряд авторов закономерно рассматривают алкогольную депрессию и дисфорию как самостоятельные формы алкогольной патологии [17]. Имеется масса исследований с убедительными данными того, что в настоящее время в рамках изучения проблематики алкогольной патологии есть тенденция к увеличению частоты атипичных, трудно дифференцируемых случаев, а также утяжеления симптоматики с тенденцией к рецидивированию [18].

Всё вышеперечисленное лишнее раз указывает на крайнюю социальную значимость изучения проблематики аффективной патологии при алкогольной зависимости, являющейся триггером агрессии и аутоагрессии и, в свою очередь, причиной не только социально опасных деяний, но и причиной суицидального поведения пациентов. Ведь за каждым агрессивным актом, будь то агрессия, направленная во вне, будь то аутоагрессия следует понятие летальности, алкоголь ассоциированной летальности относительно здоровых соматически лиц трудоспособного возраста [19].

По данным ВОЗ, в разных странах от 40 до 60% аутоагрессивных действий (самоубийства, суицидальные попытки и опасные для жизни самоповреждения) совершаются лицами, страдающими алкогольной зависимостью [20]. Алкогольная зависимость как таковая в 20-60 раз увеличивает риск совершения гражданином аутоагрессивных действий. Особенно актуальна данная проблема у лиц женского пола. Согласно исследованиям суицидальные попытки у данного контингента встречаются в 6 раз чаще, чем у мужчин, зависимых от алкоголя, и в 37 раз чаще, чем у женщин, ведущих трезвый образ жизни [21].

Рассмотрение синдрома зависимости от

алкоголя как заболевания с выраженной аутоагрессивной активностью уже давно звучит как аксиома. Алкогольная зависимость рассматривается в рамках «хронического» суицидального поведения, патологии с явной антивитальной направленностью [22]. Синдром зависимости от алкоголя, являя собой выход из кризисной ситуации личности пациента, сам является триггером возникновения различного рода кризисных ситуаций в дальнейшем, из которых в условиях дефицита позитивных выходов всегда есть известное число негативных – продолжение потребления алкоголя либо использование «аварийного выхода», коим является суицид [23]. Данная ситуация объяснима с той точки зрения, что процесс решения трудной задачи различной тематики, будь то математической, будь то социальной, состоит как правило из трёх этапов: этапа непосредственных решений здесь и сейчас, этапа поиска самого простого, быстровыполнимого пути достижения цели, следующего за ним этапа инсайта – глубокого осознания проблематики, осознания тщетности попыток скорого разрешения проблемы, поиска адекватных путей выхода, формирования необходимой мотивации, моделирования плана разрешения конфликта с рассмотрением различных вариантов выхода и наконец третьего этапа – собственно решения поставленной задачи. У пациента, страдающего алкогольной зависимостью, данная схема зачастую ограничивается первым этапом, при котором отсутствие быстрого решения замещается алкоголизацией либо аутоагрессивным актом [24]. Принимая во внимание отягощенность пациента, зависимого от алкоголя, массой фрустрирующих социальных задач, триггером которых является факт злоупотребления алкоголем, пациент становится заложником своей патологии.

Психоаналитическая школа иными словами описывает вышесказанное, считая, что пациент, страдающий алкогольной зависимостью, «растворяет» Супер-Эго в алкоголе, уменьшая оральную фрустрацию, испытывая чувство освобождения, иллюзию достижения желаемого в состоянии алкогольного опьянения и желание наказать себя, удовлетворяя потребность в самоистязании, желании наказать «значимых других» в состоянии абстиненции [25].

Суицидальное поведение пациентов, зависимых от потребления алкоголя, таким образом, складывается из сочетанного действия трёх основных факторов, а именно выраженности влече-

ния к алкоголю, особенности микросоциального конфликта, вторичной психопатизации личности пациента. Клинически различимы могут быть истинные суицидальные попытки, возникающие в рамках алкогольной депрессии; демонстративно-шантажное суицидальное поведение, определяемое obsessивным влечением к алкоголю психопатизированных лиц; импульсивное суицидальное, запускаемое микросоциальным конфликтом и возникающее на фоне дисфории при актуализации влечения к алкоголю [26].

Фармакотерапия алкогольной зависимости нормотимическими лекарственными средствами

В конце 20 столетия эмпирически были получены данные касательно эффективности в лечении пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, таких нормотимических лекарственных средств, как карбамазепин, вальпроаты и фенитоин. В последние же годы появляется все больше данных, указывающих на эффективность иных медикаментов из группы нормотимиков (топирамата, окскарбазепина и габапентина) [27].

Фармакотерапия лекарственными средствами данной группы показана при аффективно насыщенном обострении тяги к алкоголю и отсутствии противопоказаний к их назначению согласно инструкции к применению [15, 28].

Патофизиологическим обоснованием в назначении антиконвульсантов, целью которого является преодоление тяги к приёму алкоголя, является так называемая концепция «киндлинга», иными словами «хронического эпилептогенеза». Указанная концепция заключается в обозначении области эпилептиформной активности лимбических структур, возникающей ввиду повторения эксцесса алкоголизации. Вне алкогольной зависимости указанная выше активность носит временный характер, однако с течением времени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, данная активность стабилизируется, приобретая характер хронического процесса [15]. Сама локализация эпилептиформного очага даёт картину ряда нарушений аффективной сферы, сопровождаемых бурной вегетативной реакцией. Тем самым логично сделать вывод о целесообразности назначения лицам, страдающим алкогольной зависимостью, медикаментов, топика действия которых ограничивается лимбическими структурами. К лекарственным средствам, выполняющим данное условие, отно-

сятся карбамазепин и соли вальпроевой кислоты. Эффективность обозначенных лекарственных средств в рамках воздействия на аффективную составляющую алкогольной зависимости также объяснима с точки зрения влияния указанных медикаментов на ГАМК-ергическую систему снижением метаболизма ГАМК в головном мозге и снижением тем самым уровня дофамина [29].

Карбамазепин, близкий по своей молекулярной структуре к трициклическим антидепрессантам, наиболее широко, относительно иных нормотимиков, применяется в рамках лечения пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Клинические исследования показали, что указанный медикамент обладает низкой токсичностью и не вызывает привыкания.

По результатам пилотного двойного слепого исследования под контролем плацебо, посвященного вопросу применению карбамазепина для лечения алкогольной зависимости, у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, отмечалось снижение частоты алкогольных эксцессов и снижение количества запоев в период со 2-го по 4-й месяцы эксперимента, причем по некоторым показателям наблюдали выраженную тенденцию, а по другим достоверные отличия от группы принимавших плацебо. «Анализ выживания» выявил значительное увеличение периода до первого запоя, выраженную тенденцию к увеличению периода ремиссии в группе испытуемых, принимавших карбамазепин. Эти положительные результаты были получены при строгом соблюдении режима приема лекарственных средств и других требований протокола исследования. Также была выявлена достоверная временная динамика улучшения настроения. В последующем динамика аффективной составляющей сохранялась положительной, но не имела достоверных различий с группой плацебо [30].

В полученных выводах данного пилотного исследования авторы обозначают момент сдерживания развития запоя, а не его предупреждения, обусловленный эффективностью карбамазепина в отношении аффективной составляющей алкогольной зависимости, что по сути является устранением одной из основных причин, толкающих пациента к возобновлению потребления алкоголя.

Эффективность окскарбазепина в лечении пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, также подверглась исследовательской оценке. Показана результативность указанного

медикамента, касаемо редукции аффективной составляющей. Так, по результатам исследования, проведенного в 2007 году группой ученых во главе с Martinotti G., отмечена положительная динамика в рамках редукции агрессивности у алкогользависимых пациентов при приеме окскарбазепина. Также было отмечено, что эффективность прямо пропорциональна дозе указанного медикамента [31].

Пилотное исследование под руководством Croissant V. показало хорошую переносимость окскарбазепина даже в случаях сопутствующей приему медикамента алкоголизации [32].

Результаты же пилотного исследования, проведенного группой ученых-исследователей во главе с Koethe D., обозначило перспективность направления назначения окскарбазепина ввиду лучшей переносимости по сравнению с иными противосудорожными лекарственными средствами, уже присутствующими на 2007 год на рынке. В том числе по сравнению с карбамазепином [33].

Следует обратить внимание на тот факт, что применение к пациентам, страдающим алкогольной зависимостью, фармакотерапии антиконвульсантами ограничено их же гепатотоксическим действием. Прежде всего речь идет о таких нормотимиках, как вальпроаты. Поэтому перспективным представляется применение антиконвульсантов, не обладающих подобным спектром побочных реакций, например карбамазепина, окскарбазепина, топирамата. Последний из перечисленных проявил себя в проведенных исследованиях, показав выраженный антидепрессивный эффект и умеренное анксиолитическое действие, а также улучшает адаптационное поведение в исследованиях на животных [34].

Из группы нормотимических лекарственных средств в лечении пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, также применимы соли лития. В официальной инструкции к карбонату лития указывается, что показанием к применению медикамента являются «аффективные нарушения у пациентов с хроническим алкоголизмом».

По мнению Тиганова А.С., показанием к применению солей лития является частота эпизодов обострения влечения к приему алкоголя «с определенной периодичностью и не реже 1 раза в 2-3 мес».

Основой измышлений касаемо эффективности солей лития в лечении аффективных на-

рушений, определяемых при алкогольной зависимости, служит в свою очередь эффективность указанной группы медикаментов в отношении изолированных аффективных расстройств. Фармакологически указанная эффективность обусловлена влиянием ионов лития на серотониновую, ГАМК и дофаминовую системы [35-37]. Учитывая, что те же системы принимают непосредственное участие в формировании патологического влечения к алкоголю, соли лития видятся эффективными в рамках лечения алкогольной зависимости.

Положительный результат в рамках лечения пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, получили в своих исследованиях 1989 года Кларк Д.К. и Фосетт Дж. Согласно результатам проведённого ими исследования лития карбонат способствует увеличению продолжительности периода воздержания от потребления алкоголя [38].

Garbutt J.C., опираясь на более поздние исследования, в своей статье, посвящённой лечению алкогольной зависимости, поставил под сомнение эффективность солей лития в отношении преодоления тяги к потреблению алкоголя, но оставил возможность назначения последних с целью купирования аффективной составляющей алкогольной зависимости [39].

Фармакотерапия алкогольной зависимости ингибиторами ацетальдегиддегидрогеназы

Одним из классических видов поддерживающей фармакотерапии лиц, страдающих алкогольной зависимостью, является сенситизирующая терапия ингибиторами ацетальдегиддегидрогеназы, в частности дисульфирамом. Из самого названия группы медикаментов следует очевидный факт касаясь обозначения механизма действия данных лекарственных средств, а именно ингибирование фермента ацетальдегиддегидрогеназы, что в свою очередь является препятствием на пути утилизации ацетальдегида и как следствие возрастания токсического эффекта потребления алкоголя. По сути назначением ингибиторов ацетальдегиддегидрогеназы достигается медикаментозное снижение толерантности к алкоголю. Наблюдаемый эффект дозозависимый вплоть до непереносимости малых доз алкоголя [40]. Так, при постоянном применении терапевтических доз дисульфирама клинически ацеталь-

дегидная интоксикация наступает после приёма дозы алкоголя, эквивалентной 7 мл этанола. Через 5-10 минут после приёма алкоголя отмечается выраженная вегето-сосудистая реакция по симпатическому типу, а именно определяются гиперемия кожного покрова, потливость, частое сердцебиение, пациент предъявляет жалобы на чувство тошноты, сухость во рту, общую слабость и головокружение, ощущение жара по телу. Если доза алкоголя была высока, то вполне вероятно возникновение одышки, выраженной гипотензии, сопровождаемой болью в области грудной клетки. Состояние пациента может прогрессивно ухудшаться вплоть до возникновения спутанности сознания.

Существуют данные, что для развития дисульфирам-алкогольной реакции достаточно 5 г алкоголя [41].

Несмотря на доказанную эффективность дисульфирама, в настоящее время в наркологической практике последний используется довольно редко. Многолетний практический опыт показал, что при отсутствии высокой мотивации на лечение, сочетанной с поддержкой и пониманием проблемы потребления алкоголя близким окружением, пациент прервёт фармакотерапию [42]. Это обусловлено тем фактом, что дисульфирам и близкие к нему по механизму действия медикаменты никоим образом не влияют на патологическое влечение к алкоголю (ПВА). Последнее является ведущим и основополагающим мотивом поведения пациента, зависимого от потребления алкоголя. Алкоголизация при этом служит лишь одной цели, а именно достижению состояния алкогольного опьянения. Утрачивается какой-либо психологически понятный компонент потребления. Алкоголь занимает ведущую позицию в жизни индивида. Иные интересы утрачивают свою актуальность, иные цели недостижимы.

Структура патологического влечения к алкоголю, с одной стороны, проста в определении, но многомерна в то же время в проявлениях. Наиболее значимый вклад в изучение ПВА сделал Альтшулер В.Б., который в монографии «Патологическое влечение к алкоголю: вопросы клиники и терапии» обозначил, что патологическое влечение к алкоголю складывается из двух, разделённых временем форм, а именно первичного и вторичного патологического влечения. И если вторичное влечение непосредственно связано с алкогольным эксцессом, то первичное влечение к алкоголю, являясь стержневой структурой влечения, прояв-

ляет себя в период воздержания. И первичное, и вторичное влечение к алкоголю складывается из не более чем пяти клинических групп проявлений. Так, Альтшулер В.Б. выделил идеаторную, поведенческую, эмоциональную, вегетативную и сенсорную группы. Каждая из них многообразна клиникой, наполненной субъективным отношением пациента к алкоголизации [15].

В клинических наблюдениях М.Сибин (1993) указывается на тот факт, что обострение патологического влечения к алкоголю в различных его проявлениях влечет за собой изменение поведения пациента с преодолением возможных препятствий к потреблению: отказ от приема дисульфирама, поиск конфликтов в семье.

Как отмечал А.Л. Гамбург с соавторами (1983), сочетанное с психотерапией введение плацебо давало ремиссию чаще, нежели дисульфирам, обладая эффективностью, сравнимой с введением имплантационной формы дисульфирама [43]. Имплант дисульфирама по сути обладает большей, относительно приёма формы «per os», эффективностью ввиду невозможности самостоятельно прервать лечение самим пациентом. Таким образом, лишь в случаях обеспечения контроля комплайенса долгосрочная терапия дисульфирамом будет эффективна. Это утверждение имеет своё подтверждение по результатам двойного слепого рандомизированного, плацебо-контролируемого с двойной маскировкой исследования, проведённого в РФ [44].

Фармакотерапия алкогольной зависимости антидепрессантами

В лечении пациентов, зависимых от потребления алкоголя, в настоящее время широко применяются антидепрессанты.

Согласно мнениям ряда авторов последние применимы исключительно в случаях наличия у пациентов депрессивного синдрома комплекса в рамках тревожно-депрессивных, астено-депрессивных состояний [28].

Однако в то же время имеет место быть масса научных изысканий, указывающих на более широкое восприятие проблематики назначения антидепрессантов. Так, при исследовании алкогользависимых пациентов и их сравнении со здоровыми добровольцами [45] в первой группе потребителей была отмечена выраженная серотонинергическая дисфункция, проявившая себя длительным снижением уровня пролактина в от-

вет на действие эсциталопрама и циталопрама.

Снижение уровня серотонина влечёт за собой определённые последствия, а именно нарушение социального функционирования ввиду нарушений аффективного спектра, таких как повышенная возбудимость, несдержанность, агрессивность в отношении окружающих лиц и самого пациента [46, 47]. Вторично является стимулом возобновления алкоголизации. Так, в исследовании, проведённом на обезьянах, показано, что особи с низким уровнем серотонина активнее потребляли свободно предоставляемый в рамках исследования алкоголь, при этом были значимо агрессивнее сородичей с нормальным уровнем серотонина [46].

Именно серотонинергическая дисфункция (врожденная или приобретенная), а не изолированное наличие депрессивного синдрома обосновывает применение антидепрессантов в лечении алкоголизма.

Указания на уменьшение потребления алкоголя у лиц, зависимых от потребления алкоголя, под влиянием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) появились уже в 90-е годы прошлого века [48].

Согласно ряду исследований флувоксамин, обладающий вегетостабилизирующим и анксиолитическим эффектами действия, остаётся самым предпочтительным антидепрессантом в фармакотерапии пациентов, зависимых от потребления алкоголя [49]. В исследовании касавшемся сравнения эффективности флуоксетина и флувоксамина у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, проведённом группой учёных во главе с Janiri L., выявлена большая эффективность флуоксетина в рамках долгосрочной терапии [50]. Перспективным в лечении алкогольной зависимости у пациентов считается пароксетин, поскольку данное лекарственное средство показало себя довольно эффективным в отношении фармакотерапии постабстинентной депрессии, сопровождаемой дисфорическим компонентом, лекарственным средством, повышающим комплайентность. Кроме того, пароксетин является одним из немногих антидепрессантов, улучшающих сон в постабстинентном периоде [51].

Применение в отношении алкогользависимых пациентов антидепрессантов иных групп, а именно иМАО, трициклических и тетрациклических антидепрессантов неоправдано ввиду множественного характера побочных реакций приёма указанных медикаментов [49].

Ещё одним положительным свойством назначения антидепрессантов является воздействие последних на стержневую проблему алкоголизации, а именно патологическое влечение к алкоголю. Эффективность указанных медикаментов в плане редукции влечения отмечается уже в течение первой недели приёма, что обозначает фактор самостоятельности данного явления от аффективной симптоматики [52].

Заключение

1. Аффективные нарушения являются облигатными в структуре психопатологии пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, проявляя себя на всех этапах болезненного процесса, обозначая его непосредственную суть, и являются непосредственной угрозой как для окружающих людей, так и для самого пациента ввиду развития на их фоне агрессивных и аутоагрессивных побуждений и действий.

2. Назначение пациентам, страдающим алкогольной зависимостью, таких лекарственных средств, как окскарбазепин и топирамат видится наиболее рациональным в рамках соотношения эффективности – побочные реакции.

3. Исследование влияния приёма солей лития в наркологической практике противоречивы, что обусловлено фактом актуализации момента прекращения алкоголизации, а не купирования аффективной составляющей зависимости.

4. Долгосрочная терапия дисульфирамом будет эффективна лишь в случаях обеспечения контроля комплайенса.

5. Лекарственные средства группы СИОЗС наиболее актуальны при выборе антидепрессивной терапии в отношении зависимых от алкоголя пациентов.

Литература

1. Андреева, Г. М. Социальная психология : учеб. для высш. учеб. заведений / Г. М. Андреева. – Москва : Аспект Пресс, 2001. – 290 с.
2. Бэрн, Р. Агрессия / Р. Бэрн, Д. Ричардсон. – Изд. 2-е. – Санкт-Петербург : Питер, 2001. – 352 с.
3. Фрейд, З. Введение в психоанализ. Лекции / З. Фрейд. – Москва : Наука, 1991. – 456 с.
4. Сукиасян, С. Г. Агрессия: природа человеческой агрессивности / С. Г. Сукиасян. – Санкт-Петербург : Прайм-Еврознак, 2003. – 190 с.
5. Bushman, B. J. Effects of alcohol on human aggression validity of proposed explanations / B. J. Bushman // *Recent Dev. Alcohol.* – 1997. – Vol. 13. – P. 227–243.
6. Cherpitel, C. J. Alcohol and violence-related injuries in the emergency room / C. J. Cherpitel // *Recent Dev. Alcohol.* – 1997. – Vol. 13. – P. 105–118.
7. Greenfield, L. A. Alcohol and Crime : An Analysis of National Data on the Prevalence of Alcohol Involvement in Crime Prepared for the Assistant Attorney General's National Symposium on Alcohol Abuse and Crime, April 5–7, 1998 Washington, D. C. / L. A. Greenfield. – Rockville, 1998. – 46 p.
8. Parnanen, K. Alcohol in Human Violence / K. Parnanen // *Aggressive Behavior.* – 1995 Jan. – Vol. 21, N 3. – P. 239–241.
9. Андриенко, Ю. В. В поисках объяснения роста преступности в России в переходный период: кринометрический подход / Ю. В. Андриенко // *Эконом. журн. высш. шк. экономики.* – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 194–220.
10. Partner violence before and after individually based alcoholism treatment for male alcoholic patients / T. J. O'Farrell [et al.] // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2003 Feb. – Vol. 71, № 1. – P. 92–102.
11. Gustafson, R. Alcohol and aggression / R. Gustafson // *J. Offender Rehabil.* – 1994. – Vol. 21, N 3/4. – P. 41–80.
12. Roizen, J. Issue in the epidemiology of alcohol and violence / J. Roizen // *NIAAA research monograph / U.S. Department of Health and Human Services.* – Rockville, 1993. – Vol. 24 : Alcohol and interpersonal. Violence: fostering. Multidisciplinary. Perspectives. – P. 3–37.
13. Братусь, Б. С. Психологические проблемы изучения и коррекции аномалий личности : учеб.-метод. пособие для студентов фак. психологии гос. ун-тов / Б. С. Братусь, И. Я. Розовский, В. Н. Цапкин. – Москва : Изд-во Моск. ун-та, 1988. – 86 с.
14. Бородин, Ю. С. Алкоголизм: причины, следствия, профилактика / Ю. С. Бородин, Т. И. Грекова. – Ленинград : Наука, Ленинград. отд-ние, 1987. – 158 с.
15. Альтшулер, В. Б. Патологическое влечение к алкоголю: вопросы клиники и терапии / В. Б. Альтшулер. – Москва : Имидж, 1994. – 216 с.
16. Иванец, Н. Н. Клинические особенности депрессивных состояний у пациентов с зависимостью от алкоголя и его эпизодическим употреблением / Н. Н. Иванец, О. В. Лавриненко, Т. Н. Максимова // *Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2017. – Т. 117, № 3. – С. 11–15.
17. Погосов, А. В. О коморбидности алкогольной зависимости и панических расстройств / А. В. Погосов, И. А. Погосова, А. Ю. Коваленко // *Человек и его здоровье.* – 2005. – № 2. – С. 75–83.
18. Ерышов, О. Ф. Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия / О. Ф. Ерышов, П. Д. Шабанов, Т. Г. Рыбакова. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2002. – 192 с.
19. Global status report on alcohol and health / World Health Organization. – Geneva : WHO Press, 2011. – 86 p.
20. Предотвращение самоубийств: глобальный императив [Электронный ресурс] : пер. с англ. / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2014. – Режим доступа: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/257606/9789241564779_ru.pdf. – Дата доступа: 14.02.2022.
21. Руженков, В. А. Концепции суицидального поведения / В. А. Руженков, В. В. Руженкова, А. В. Боева // *Суицидология.* – 2012. – № 4. – С. 52–60.
22. Шустов, Д. И. Аутоагрессия, суицид и алкоголизм / Д. И.

- Шустов. – Москва : Когито-Центр, 2004. – 214 с.
23. Goldney, R. D. Suicide Prevention / R. D. Goldney. – 3rd ed. – New York : Oxford Univ. Press, 2019. – 176 p.
24. Орлова, М. М. Клиническая психология : конспект лекций / М. М. Орлова. – Москва : Юрайт-Издат : Высш. образование, 2009. – 178 с.
25. Васильев, В. В. Суицидальное поведение женщин (обзор литературы) / В. В. Васильев // Суицидология. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 18–28.
26. Положий, Б. С. Дифференцированная профилактика суицидального поведения / Б. С. Положий, Е. А. Панченко // Суицидология. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 8–12.
27. Landmark, C. J. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy / C. J. Landmark // CNS Drugs. – 2008. – Vol. 22, № 1. – P. 27–47.
28. Наркология : нац. рук. / под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 944 с.
29. Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision / M. Soyka [et al.] // World J. Biol. Psychiatry. – 2017 Mar. – Vol. 18, N 2. – P. 86–119.
30. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence / T. I. Mueller [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1997 Feb. – Vol. 21, N 1. – P. 86–92.
31. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients / G. Martinotti [et al.] // Hum. Psychopharmacol. – 2007 Apr. – Vol. 22, N 3. – P. 149–156.
32. A pilot study of oxcarbazepine versus acamprosate in alcohol-dependent patients / B. Croissant [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2006 Apr. – Vol. 30, N 4. – P. 620–625.
33. Oxcarbazepine-efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study / D. Koethe [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2007 Jul. – Vol. 31, N 7. – P. 1188–1194.
34. Hargreaves, G. A. Topiramate moderately reduces the motivation to consume alcohol and has a marked antidepressant effect in rats / G. A. Hargreaves, I. S. McGregor // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2007 Nov. – Vol. 31, N 11. – P. 1900–1907.
35. Chronic lithium chloride administration to unanesthetized rats attenuates brain dopamine D2-like receptor-initiated signaling via arachidonic acid / M. Basselin [et al.] // Neuropsychopharmacol. – 2005 Jun. – Vol. 30, N 6. – P. 1064–1075.
36. Central 5-HT_{2B/2C} and 5-HT₃ receptor stimulation decreases salt intake in sodium-depleted rats / L. Castro [et al.] // Brain. Res. – 2003 Aug. – Vol. 981, N 1/2. – P. 151–159.
37. Chronic lithium chloride administration attenuates brain NMDA receptor-initiated signaling via arachidonic acid in unanesthetized rats / M. Basselin [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2006 Aug. – Vol. 31, N 8. – P. 1659–1674.
38. Clark, D. C. Does Lithium Carbonate Therapy for Alcoholism Deter Relapse Drinking? / D. C. Clark, J. Fawcett // Recent Dev. Alcohol. – 1989. – Vol. 7. – P. 315–328.
39. Pharmacological Treatment of Alcohol Dependence: A Review of the Evidence / J. C. Garbutt [et al.] // JAMA. – 1999 Apr. – Vol. 281, N 14. – P. 1318–1325.
40. Пронько, П. С. Концентрация ацетальдегида в крови у интактных крыс при алкогольной интоксикации и действии ингибиторов альдегиддегидрогеназы / П. С. Пронько, А. Б. Кузьмич, С. М. Зиматкин // Вопр. наркологии. – 1993. – № 3. – С. 40–42.
41. Brewer, C. How effective is the standard dose of disulfiram? / C. Brewer // Br. J. Psychiatry. – 1984 Feb. – Vol. 144. – P. 200–202.
42. Евсегнеев, Р. А. Психиатрия для врача общей практики / Р. А. Евсегнеев. – Минск : Беларусь, 2001. – 432 с.
43. Некоторые аспекты современного лечения больных хроническим алкоголизмом / А. Л. Гамбург [и др.] // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1983. – Т. 83, № 2. – С. 93–97.
44. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое с двойной маскировкой исследование эффективности дисульфирама и цианамиды в лечении больных алкогольной зависимостью / В. А. Бернцев [и др.] // Мир аддикций: химические и нехимические зависимости, ассоциированные психические расстройства : тез. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 29–30 нояб. 2012 г. / под ред. Н. Г. Незнанова, Е. М. Крупницкого. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 17–18.
45. Neuroendocrine assessment of serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic functions in alcohol-dependent individuals / C. Fahlke [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2012 Jan. – Vol. 36, N 1. – P. 97–103.
46. Higley, J. D. A nonhuman primate model of excessive alcohol intake: Personality and neurobiological parallels of type I- and type II-like alcoholism / J. D. Higley, M. Linnoila // Recent Dev. Alcohol. – 1997. – Vol. 13. – P. 191–219.
47. Linnolla, V. M. Aggression, suicidality, and serotonin / V. M. Linnoila, M. Virkkunen // J. Clin. Psychiatry. – 1992 Oct. – Vol. 53, suppl. – P. 46–51.
48. Lejoyeux, M. Use of serotonin (5-hydroxytryptamine) reuptake inhibitors in the treatment of alcoholism / M. Lejoyeux // Alcohol. Alcohol. – 1996 Mar. – Vol. 31, suppl. 1. – P. 69–75.
49. Алкоголизм : рук. для врачей / под ред. Н. Н. Иванца, М. А. Винниковой. – Москва : МИА, 2011. – 856 с.
50. SSRIS in alcoholism: Fluvoxamine vs fluoxetine in alcoholic patients / L. Janiri [et al.] // Biol. Psychiatry. – 1997 Jul. – Vol. 42, № 1, suppl. 1. – P. 35S.
51. Минко, А. И. Проблемы в связи с употреблением алкоголя (в практике семейного врача) / А. И. Минко, И. В. Линский // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 15 (335). – С. 11.
52. Иванец, Н. Н. Место антидепрессантов в терапии патологического влечения к алкоголю / Н. Н. Иванец // Антидепрессанты в терапии патологического влечения к психотропным веществам / под общ. ред. Н. Н. Иванца. – Москва, 2000. – С. 8–16.

Поступила 03.12.2021 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

References

- Andreeva GM. Social Psychology: ucheb dlia vyssh ucheb zavedenii. Moscow, RF: Aspekt Press; 2001. 290 p. (In Russ.)
- Beron R, Richardson D. Aggression. Izd 2-e. Saint Petersburg, RF: Piter; 2001. 352 p. (In Russ.)
- Freid Z. Introduction to psychoanalysis. Leksii. Moscow, RF; Nauka, 1991. 456 p. (In Russ.)
- Sukiasian SG. Aggression: the nature of human aggressiveness. Saint Petersburg, RF: Praim-Evroznak; 2003. 190 p. (In Russ.)
- Bushman BJ. Effects of alcohol on human aggression validity of proposed explanations / B. J. Bushman. Recent Dev Alcohol. 1997;13:227-43. doi: 10.1007/0-306-47141-8_13
- Cherpitel CJ. Alcohol and violence-related injuries in the emergency room. Recent Dev Alcohol. 1997;13:105-18. doi: 10.1007/0-306-47141-8_6
- Greenfeld LA. Alcohol and Crime : An Analysis of National Data on the Prevalence of Alcohol Involvement in Crime Prepared for the Assistant Attorney General's National Symposium on Alcohol Abuse and Crime, April 5-7, 1998 Washington, D. C. Rockville; 1998. 46 p.
- Pernanen K. Alcohol in Human Violence. Aggressive Behavior. 1995 Jan;21(3):239-41.
- Andrienko IuV. In Search of an Explanation for the Growth of Crime in Russia during the Transition Period: A Crinometric Approach. Ekonom Zhurn Vyssh Shk Ekonomiki. 2001;5(2):194-220. (In Russ.)
- O'Farrell TJ, Fals-Stewart W, Murphy M, Murphy CM. Partner violence before and after individually based alcoholism treatment for male alcoholic patients. J Consult Clin Psychol. 2003 Feb;71(1):92-102. doi: 10.1037//0022-006x.71.1.92
- Gustafson R. Alcohol and aggression. J Offender Rehabil. 1994;21(3-4):41-80.
- Roizen J. Issue in the epidemiology of alcohol and violence. In: U.S. Department of Health and Human Services. NIAAA research monograph. Rockville; 1993. Vol 24: Alcohol and interpersonal. Violence: fostering. Multidisciplinary. Perspectives. P. 3-37.
- Bratus BS, Rozovskii Ila, Tcapkin VN. Psychological problems of studying and correcting personality anomalies: ucheb-metod posobie dlia studentov fak psikhologii gos un-tov. Moscow, RF: Izd-vo Mosk un-ta; 1988. 86 p. (In Russ.)
- Borodkin IuS, Grekova TI. Alcoholism: causes, consequences, prevention. Leningrad, RF: Nauka, Leningrad otd-nie; 1987. 158 p. (In Russ.)
- Altshuler VB. Pathological craving for alcohol: clinical and therapy issues. Moscow, RF: Imidzh; 1994. 216 p. (In Russ.)
- Ivanetc NN, Lavrinenko OV, Maksimova TN. Clinical features of depression in patients with alcohol dependence and its episodic use. Zhurn Nevropatologii Psikhiiatrii im SS Korsakova. 2017;117(3):11-5. (In Russ.)
- Pogosov AV, Pogosova IA, Kovalenko AIu. About the comorbidity of alcohol dependence and panic disorders. Chelovek Ego Zdorov'e. 2005;(2):75-83. (In Russ.)
- Eryshov OF, Shabanov PD, Rybakova TG. Alcohol dependence: formation, course, anti-relapse therapy. Saint Petersburg, RF: ELBI-SPb; 2002. 192 p.(In Russ.)
- World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Geneva: WHO Press; 2011. 86 p.
- Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia. Suicide Prevention: A Global Imperative: per s angl. Zheneva, 2014. Available from: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/257606/9789241564779_ru.pdf. [Accessed 14th Feb 2022]. (In Russ.)
- Ruzhenkov VA, Boeva AV. Concepts of suicidal behavior. Suitsidologiya. 2012;(4):52-60. (In Russ.)
- Shustov DI. Autoaggression, suicide and alcoholism. Moscow, RF: Kogito-Tsentr; 2004. 214 p. (In Russ.)
- Goldney RD. Suicide Prevention. 3rd ed. New York: Oxford Univ Press; 2019. 176 p.
- Orlova MM. Clinical psychology: konspekt leksii. Moscow, RF: Iurait-Izdat: Vyssh obrazovanie; 2009. 178 p. (In Russ.)
- Vasilev VV. Suicidal Behavior in Women (Literature Review). Suitsidologiya. 2012;3(1):18-28. (In Russ.)
- Polozhii BS, Panchenko EA. Differentiated prevention of suicidal behavior. Suitsidologiya. 2012;3(1):8-12. (In Russ.)
- Landmark CJ. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. CNS Drugs. 2008;22(1):27-47.
- Ivanetc NN, Anokhina IP Vinnikova MA, red. Narcology: nats ruk. 2-e izd, pererab i dop. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2016. 944 p. (In Russ.)
- Soyka M, Kranzler HR, Hesselbrock V, Kasper S, Mutschler J, Möller H-J. Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision. World J Biol Psychiatry. 2017 Mar;18(2):86-119. doi: 10.1080/15622975.2016.1246752
- Mueller TI, Stout RL, Rudden S, Brown RA, Gordon A, Solomon DA, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of carbamazepine for the treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res. 1997 Feb;21(1):86-92.
- Martinotti G, Nicola MD, Romanelli R, Andreoli S, Pozzi G, Moroni N, et al. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients. Hum Psychopharmacol. 2007 Apr;22(3):149-56. doi: 10.1002/hup.833
- Croissant B, Diehl A, Klein O, Zambrano S, Nakovics H, Heinz A, et al. A pilot study of oxcarbazepine versus acamprosate in alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res. 2006 Apr;30(4):630-5. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00082.x
- Koethe D, Juelicher A, Nolden BM, Braunwarth W-D, Klosterkötter J, Niklewski G, et al. Oxcarbazepine-efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study. Alcohol Clin Exp Res. 2007 Jul;31(7):1188-94. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00419.x
- Hargreaves GA, McGregor IS. Topiramate moderately reduces the motivation to consume alcohol and has a marked antidepressant effect in rats. Alcohol Clin Exp Res. 2007 Nov;31(11):1900-7. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00485.x
- Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium chloride administration to unanesthetized rats attenuates brain dopamine D2-like receptor-initiated signaling via arachidonic acid. Neuropsychopharmacology. 2005 Jun;30(6):1064-75. doi: 10.1038/sj.npp.1300671
- Castro L, Athanazio R, Barbeta M, Ramos AC, Angelo AL, Campos I, et al. Central 5-HT2B/2C and 5-HT3 receptor stimulation decreases salt intake in sodium-depleted rats. Brain Res. 2003 Aug;981(1-2):151-9. doi: 10.1016/s0006-8993(03)00315-4

37. Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium chloride administration attenuates brain NMDA receptor-initiated signaling via arachidonic acid in unanesthetized rats. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Aug;31(8):1659-74. doi: 10.1038/sj.npp.1300920
38. Clark DC, Fawcett J. Does Lithium Carbonate Therapy for Alcoholism Deter Relapse Drinking? *Recent Dev Alcohol*. 1989;7:315-28. doi: 10.1007/978-1-4899-1678-5_16
39. Garbutt JC, West SL, Carey TS, Lohr KN, Crews FT. Pharmacological Treatment of Alcohol Dependence: A Review of the Evidence. *JAMA*. 1999 Apr;281(14):1318-25. doi: 10.1001/jama.281.14.1318
40. Pronko PS, Kuzmich AB, Zimatkin SM. The concentration of acetaldehyde in the blood of intact rats with alcohol intoxication and the action of aldehyde dehydrogenase inhibitors. *Vopr Narkologii*. 1993;(3):40-2. (In Russ.)
41. Brewer C. How effective is the standard dose of disulfiram? *Br J Psychiatry*. 1984 Feb;144:200-2. doi: 10.1192/bjp.144.2.200
42. Evsegneev RA. *Psychiatry for General Practitioner*. Minsk, RB: Belarus'; 2001. 432 p. (In Russ.)
43. Gamburg AL, Aranovich AG, Rasniuk VA, Volfson VL. Some aspects of modern treatment of patients with chronic alcoholism. *Zhurn Nevropatologii Psikhiatrii im SS Korsakova*. 1983;83(2):93-97. (In Russ.)
44. Berntcev VA, Krupitskii EM, Kiselev AS, Alekseeva IuV. Double-blind, randomized, double-blinded, placebo-controlled study of the efficacy of disulfiram and cyanamide in the treatment of alcohol dependent patients. V: Neznakov NG, Krupitskii EM, red. *Mir addiktsii: khimicheskie i nekhimicheskie zavisimosti, assotsirovannye psikhicheskie* rasstroistva: tez nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, Sankt-Peterburg, 29-30 noiaib 2012 g. Saint Petersburg, RF; 2012. P. 17-8. (In Russ.)
45. Fahlke C, Berggren U, Berglund KJ, Zetterberg H, Blennow K, Engel JA, et al. Neuroendocrine assessment of serotonergic, dopaminergic, and noradrenergic functions in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Jan;36(1):97-103. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01598.x
46. Higley JD, Linnoila M. A nonhuman primate model of excessive alcohol intake: Personality and neurobiological parallels of type I- and type II-like alcoholism. *Recent Dev Alcohol*. 1997;13:191-219.
47. Linnolla VM, Virkkunen M. Aggression, suicidality, and serotonin. *J Clin Psychiatry*. 1992 Oct;53 Suppl:46-51.
48. Lejoyeux M. Use of serotonin (5-hydroxytryptamine) reuptake inhibitors in the treatment of alcoholism. *Alcohol*. 1996 Mar;31 Suppl 1:69-75.
49. Ivanets NN, Vinnikova MA, red. *Alcoholism: ruk dlia vrachei*. Moscow, RF: MIA; 2011. 856 p. (In Russ.)
50. Janiri L, Hadjichristos A, Lombardi U, Rago R, Mannelli P, Tempesta E. SSRIS in alcoholism: Fluvoxamine vs fluoxetine in alcoholic patients. *Biol Psychiat*. 1997 Jul;42(1 suppl 1):35S.
51. Minko AI, Linskii IV. Problems due to alcohol use (in the practice of a family doctor). *Novosti Meditsiny Farmatsii*. 2010;(15 (335)):11. (In Russ.)
52. Ivanets NN. Mesto antidepressantov v terapii patologicheskogo vlecheniia k alkogoliu. V: Ivanets NN, red. *Antidepressanty v terapii patologicheskogo vlecheniia k psikhotropnym veshchestvam*. Moscow, RF; 2000. P. 8-16. (In Russ.)

Submitted 03.12.2021

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Алфёров Д.В. – ассистент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Кирпиченко А.А. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Alfiorau D.V. – lecturer of the Chair of Psychiatry & Narcology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kirpichenko A.A. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychiatry & Narcology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: Dimalf007@gmail.com – Алфёров Дмитрий Валерьевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Psychiatry & Narcology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: Dimalf007@gmail.com – Dzmitry V. Alfiorau.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ПАЛЬГУЕВА А.Ю., МАКАРЕНКО Е.В., ЛАГУТЧЕВ В.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 20-30.

CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

PALHUYEVA H.Y., MAKARENKO E.V., LAHUTCHAU V.V.

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

Vestnik VGMU. 2022;21(1):20-30.

Резюме.

Цель работы – провести анализ литературных источников по диагностике и лечению криоглобулинемического васкулита с демонстрацией собственных данных.

Криоглобулинемический васкулит (КВ) – сложный и редкий диагноз не только для терапевта, но и для ревматолога. Заболевание имеет полиморфные клинические проявления и может дебютировать с поражения различных органов и систем. Дополнительные препятствия при диагностике заболевания создают неоднозначные результаты лабораторного обследования. КВ нередко ассоциируется с лимфопролиферативными заболеваниями, такими как диффузная В-крупноклеточная лимфома или неходжкинская лимфома, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями. Вирусный гепатит С является наиболее частой причиной КВ и составляет примерно 80% всех случаев. В том случае, если этиологический фактор не установлен, используется термин «идиопатический», или «эссенциальный» КВ.

Для диагностики КВ предложены классификационные критерии, включающие результаты опросника, клинические проявления и лабораторные данные.

Принципы лечения пациентов с КВ определяются этиопатогенетическими механизмами и тяжестью клинических проявлений заболевания. При установлении причинного фактора, вызвавшего развитие КВ, назначается этиотропная терапия. Пациентам с тяжелыми или опасными для жизни проявлениями необходимо срочное вмешательство для подавления образования иммунных комплексов. Это достигается с помощью иммуносупрессивной терапии, включающей глюкокортикостероиды, цитостатики, ритуксимаб, а также плазмаферез.

Ключевые слова: криоглобулинемический васкулит, диагностика, классификационные критерии, лечение, криоглобулинемия, ревматоидный фактор.

Abstract.

The purpose of this work was to analyze literature sources on the diagnosis and treatment of cryoglobulinemic vasculitis with the demonstration of our own data. Cryoglobulinemic vasculitis (CV) is a difficult and rare diagnosis not only for a physician, but also for a rheumatologist. The disease has polymorphic clinical manifestations and can debut with lesions of various organs and systems. Additional difficulties in the diagnosis of the disease are created by ambiguous laboratory research results. CV is often associated with lymphoproliferative diseases such as diffuse large B-cell lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma, autoimmune and infectious diseases. Viral hepatitis C is the most common underlying cause of CV and makes up approximately 80% of all cases. In case when the etiological factor is not established, the term «idiopathic» or «essential» CV is used.

For the diagnosis of CV, classification criteria are proposed, including the results of the questionnaire, clinical manifestations and laboratory research data. The principles of treating patients with CV are determined by the etiopathogenetic mechanisms and the severity of the clinical manifestations of the disease. When the etiological factor of CV development is established, etiotropic therapy is administered. Patients with severe or life-threatening manifestations require urgent intervention to suppress the formation of immune complexes. This is achieved by means of immunosuppressive therapy

including glucocorticosteroids, cytostatics, rituximab, and plasmapheresis.

Key words: cryoglobulinemic vasculitis, diagnosis, classification criteria, treatment, cryoglobulinemia, rheumatoid factor.

Криоглобулинемический васкулит (КВ) – это воспаление мелких и средних кровеносных сосудов (преимущественно капилляров, венул и/или артериол), ассоциированное с криоглобулинами, циркулирующими в крови [1].

Криоглобулины – это иммуноглобулины, которые осаждаются *in vitro* при температуре ниже 4°C и растворяются после повторного нагревания при 37°C [2]. Иммунные депозиты криоглобулинов поражают мелкие сосуды. При этом в патологический процесс часто вовлекается кожа, клубочки почек и периферические нервы [1].

КВ нередко ассоциируется с лимфопролиферативными заболеваниями, такими как диффузная В-крупноклеточная лимфома и неходжкинская лимфома, аутоиммунными заболеваниями, а также с вирусным гепатитом С или В. Вирусный гепатит С является наиболее частой причиной КВ и составляет примерно 80% всех случаев [2]. В том случае, если этиологический фактор установлен, это может быть отражено в диагнозе. Термин «идиопатический», или «эссенциальный» КВ может использоваться в качестве определения для того, чтобы указать, что этиология васкулита неизвестна [1].

Выраженность симптомов КВ варьирует от легких клинических проявлений до молниеносных форм с опасными для жизни осложнениями. Выбор тактики лечения зависит от этиологии КВ и клинических проявлений. Прогноз определяется тяжестью поражения жизненно важных органов, а также наличием коморбидной патологии [2].

Цель работы – провести анализ литературных источников по диагностике и лечению КВ с демонстрацией собственных данных.

Материал и методы

Для достижения цели был проведен поиск в базах PubMed/Medline и The Cochrane Library. Глубина поиска составила 31 год: с 1990 по 2021 годы включительно. Критериями включения были: метаанализы и систематические обзоры, рандомизированные и когортные исследования. Из найденных 189 литературных источников 60 были отобраны в качестве аналитического мате-

риала для работы над статьей. Проанализированы медицинские документы с КВ.

Исторические сведения

Впервые феномен криопреципитации был описан М.М. Wintrobe и M.V. Buell в 1933 г. Образец сыворотки крови принадлежал пациентке с множественной миеломой. Кроме проявлений множественной миеломы, пациентка демонстрировала клинику синдрома Рейно, а также типичную кожную пурпуру. Однако термин «криоглобулины» появился гораздо позже: в 1947 г. A.B. Lerner и C.J. Watson применили его в отношении выявленных у пациента с пурпурой группы белков, преципитирующих при охлаждении сыворотки крови ниже 37° [3].

Эпидемиология

КВ является редкой патологией (1:100 000). Его распространенность имеет значительные географические вариации. Обычно КВ наблюдается у пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с максимальной частотой у женщин (соотношение полов 2–3:1). Заболевание чаще встречается в южной части Европы, что может быть связано с эндемической распространенностью гепатита С. От 20% до 50% пациентов с гепатитом С могут иметь криоглобулины в сыворотке крови, однако только у одной трети из них развивается клинический криоглобулинемический синдром [4].

Этиопатогенез

Под криоглобулинемией подразумевают присутствие криоглобулинов в сыворотке крови, что может быть определено качественным тестом и/или количественным методом. После нагревания сыворотки происходит растворение сформированных при охлаждении белковых преципитатов [5].

Криоглобулины могут быть обнаружены в сыворотке крови пациентов с различными воспалительными состояниями, однако это не всегда приводит к развитию васкулита. Реальный механизм криопреципитации сложен и до сих пор не совсем понятен. Полагают, что он связан с особенностями компонентов иммуноглобулина [4].

Криоглобулинемия как таковая является лабораторным показателем, необязательно связанным с каким-либо клиническим проявлением [2]. Смешанные криоглобулины могут присутствовать у здоровых людей без клинических признаков заболевания. У некоторых здоровых людей криоглобулины в низкой концентрации ($<0,06$ г/л) и смешанные поликлональные криоглобулины могут появляться транзиторно во время инфекционного заболевания. Было высказано предположение, что гликозилирование тяжелых цепей и другие стереотаксические свойства могут влиять на активацию комплемента и рецептора Fc макрофага. Существенную роль могут играть генетические факторы, такие как присутствие BAFF (фактора активации В-лимфоцитов) и варианты рецептора Fc, особенно у людей, инфицированных гепатитом С. Предполагается, что белок оболочки E2 гепатита С может связываться с рецептором CD81 В-лимфоцитов, тем самым действуя как антигенный стимул. Это приводит к образованию антител и комплексов антиген-антитело, которые откладываются на стенках сосудов [4]. Выделяют первичную (эссенциальную) и вторичную криоглобулинемию.

В 1974 г. J.C. Brouet и соавт. [6] предложили разделять криоглобулины на 3 основные группы в зависимости от типа иммуноглобулинов.

Тип I (10-15% случаев) представлен моноклональными иммуноглобулинами IgG, IgM или реже IgA.

Тип II (50-60 % случаев) является смешанным, так как содержит разные классы иммуноглобулинов – моноклональные IgM и поликлональные IgG. В данной ситуации IgM является аутоантителом к Fc-фрагменту IgG, то есть он проявляет свойства ревматоидного фактора (РФ).

Тип III (25-30% случаев), также смешанный, представлен поликлональными IgG и поликлональными IgM. Возможен вариант трансформации III типа криоглобулинемии во II.

Новые методы, такие как иммуноблоттинг, помогли идентифицировать новый смешанный криоглобулин, который называется типом II-III (криоглобулин типа II с микрогетерогенностью), поскольку в нем одновременно присутствуют олигоклональные IgM и поликлональные IgG. Этот тип подробно не изучен [4].

Тип I криоглобулинемии с формированием моноклональных иммуноглобулинов характерен для онкогематологических заболеваний с активацией В-лимфоцитов, таких как множе-

ственная миелома, хронический лимфолейкоз и макроглобулинемия Вальденстрема. Смешанная криоглобулинемия (II и III типы) выявляется при различных инфекционных, паразитарных, аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Криоглобулины обнаруживаются в крови пациентов с инфекционным эндокардитом, абсцессами органов брюшной полости и сепсисом. Было описано присутствие в крови криоглобулинов у пациентов с псориазом [7].

Возможными инфекционными этиологическими факторами криоглобулинемии являются вирусы, простейшие, грибы и гельминты. Наиболее значимым инфекционным агентом является вирус гепатита С.

Среди аутоиммунных заболеваний с криоглобулинемией наиболее часто ассоциируется синдром Шегрена, системная красная волчанка и ревматоидный артрит [8]. В то же время в 10–20% случаев причину криоглобулинемии установить не удается.

В патогенезе криоглобулинемического васкулита выделяют два основных механизма развития заболевания. Один из них – синдром гипервязкости крови. Он связан с присутствием в сосудистом русле криопреципитатов, вызывающих механическим путем окклюзию микроциркуляторного русла. Клиническими проявлениями синдрома гипервязкости являются феномен Рейно, акроцианоз, сетчатое ливедо, язвы на пальцах рук и ног, на кончике носа и ушах. Дебют заболевания часто совпадает с переохлаждением пациента [8]. Данный патогенетический механизм более характерен для криоглобулинемии I типа.

Второй механизм опосредован воспалением в микрососудистом русле и характерен для криоглобулинемии II и III типа. IgM, имеющий свойства РФ, связывается с Fc-фрагментом IgG, затем сформированный иммунный комплекс активизирует систему комплемента по классическому пути и присоединяется к рецепторам на поверхности эндотелиальных клеток [8]. В сыворотке крови снижается уровень комплемента C4, что указывает на потребление компонентов комплемента. В дальнейшем происходит высвобождение медиаторов воспаления с формированием классического лейкоцитокластического васкулита. Было показано, что патогенез васкулита при COVID-19 напоминает васкулит при смешанной криоглобулинемии, которая наблюдается при инфицировании вирусом гепатита С [9]. Депонирование иммунных комплексов в сосудистой стенке

пациентов с COVID-19 может приводить к так называемому цитокиновому шторму, в основе которого лежит гиперстимуляция иммунной системы по принципу положительной обратной связи [10]. Реакция гиперчувствительности III типа, или иммунокомплексная реакция, обусловленная отложением иммунных комплексов в сосудах, в конечном итоге приводит к развитию лейкоцито-клатического васкулита.

Гистопатология

При васкулитах на фоне криоглобулинемии I типа причиной окклюзии сосудов могут быть эозинофильные преципитаты. Их отличают от фибрина с помощью окрашивания по Шиффу с перийодной кислотой. Иммунофлуоресцентным методом при КВ выявляются депозиты компонента и иммуноглобулина. Иммуноглобулины, идентифицированные при иммунофлуоресценции, различаются для каждого типа КВ. При смешанной криоглобулинемии будет наблюдаться отложение IgG и IgM вместе с компонентом, в то время как при типе I определяется отложение иммуноглобулина одного типа (чаще всего IgM) с компонентом [4].

Мембранопролиферативный гломерулонефрит является наиболее частым типом поражения почек, независимо от того, связан ли он с гепатитом С или нет. В отдельных случаях обнаруживают мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит и очаговый пролиферативный гломерулонефрит [4, 11].

Криоглобулинемия может сопровождаться целым спектром клинических проявлений, включая поражение кожи, суставов, нейропатию, вовлечение различных органов.

Клиническая картина

В соответствии с классификацией васкулитов, согласно международной консенсусной конференции Чапел-Хилл 2012 г., КВ относится к группе иммунокомплексных васкулитов с поражением мелких сосудов [1].

При криоглобулинемии I типа часто наблюдается феномен Рейно, кожные проявления (язвы, гангрена) и редко вовлекаются почки. При смешанной криоглобулинемии часто поражаются кожа, опорно-двигательный аппарат и почки. Для КВ характерной является клиническая триада: пурпура, слабость, артралгии (триада Мельтцера) [4].

К наиболее типичным клиническим проявлениям заболевания относятся следующие:

- Поражение кожи.

Одним из первых клинических проявлений КВ является пурпура, которая наблюдается почти у 90 % пациентов. Она представляет собой пальпируемую, петехиальную, реже мелкопятнистую сыпь, расположенную на симметричных участках тела, чаще на нижних конечностях. Пурпура может распространяться на бедра, ягодицы и живот. Высыпания не сопровождаются зудом. После разрешения элементов сыпи длительное время сохраняется гиперпигментация. Возможно развитие тяжелых, торпидных к лечению, язвенно-некротических форм кожного васкулита.

- Скелетно-мышечные проявления.

Частота встречаемости артралгий у пациентов с КВ колеблется от 20% до 90%. Боли в суставах носят мигрирующий характер, чаще вовлекаются пястно-фаланговые, межфаланговые, реже – коленные и голеностопные суставы [12]. Пациентов нередко беспокоят боли в мышцах. Интенсивность миалгий и артралгий может усиливаться на холоде.

- Поражение нервной системы.

Частота встречаемости периферической нейропатии составляет от 20% до 80% случаев, характерны парестезии и гипестезии (до 50%) [12]. При электромиографии регистрируется дистальная сенсорная полинейропатия. В некоторых случаях поражение нервной системы может манифестировать церебральным васкулитом с гемиплегией, энцефалопатией или даже комой.

- Поражения почек.

Течение и прогноз заболевания во многом зависит от характера вовлечения почек. Поражение почек встречается у половины пациентов [12]. Клиническая картина неспецифична, включает протеинурию, микро- и макрогематурию, нефротический синдром, артериальную гипертензию. По этой причине важным методом обследования пациента является нефробиопсия.

- Другие редкие проявления.

Поражение пищеварительной системы встречается редко. Описаны такие проявления, как васкулит мезентериальных сосудов, панкреатит, острая кишечная непроходимость, увеличение селезенки и печени, ассоциированные с ростом уровня аминотрансфераз в сыворотке крови.

Поражение органов дыхания может проявляться развитием интерстициального легочного фиброза и плеврита. Редким симптомом является

легочное кровоотечение и кровохарканье.

Возможными клиническими вариантами заболевания могут быть перикардит, коронарит и сердечная недостаточность.

Пациентов может беспокоить сухость во рту и синдром сухого глаза, иногда возникает паротит, преимущественно двусторонний [4, 12].

Такая вариабельность клинической картины приводит пациента к различным специалистам: дерматологам, сосудистым хирургам, пульмонологам, неврологам.

Лабораторная диагностика

Всем пациентам с подозрением на КВ следует выполнить общий анализ крови и мочи, микроскопию мочи и определение белка в моче (отношение протеин/креатинин или содержание белка в суточной моче). Необходимо также оценить функцию почек. Маркерами воспаления являются скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок, которые у пациентов с КВ могут быть повышены [4].

Отдельную проблему представляет собой лабораторное исследование по выявлению криоглобулинемии. Обнаружение криоглобулинов может быть затруднено, кроме того, нередко наблюдаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Ключевым требованием является сохранение образца крови при температуре не ниже 37°C на этапе транспортировки в лабораторию. Криоглобулины обладают термической нестабильностью и легко осаждаются, если температура образца крови падает ниже 37°C. Кровь собирается в предварительно подогретую пробирку без антикоагулянта и немедленно доставляется в лабораторию, по меньшей мере, за 30 минут до завершения свертывания. Образец крови центрифугируется. Затем сыворотку переносят в тонкую пробирку, содержащую консервант, и оставляют при температуре 4°C. Ежедневно в течение 7 дней проводят оценку образования осадка. Недавно опубликованы данные о необходимости продления периода наблюдения до 15 дней [13]. Осадок обычно мелкодисперсный, беловатого цвета, реже может образовываться гель или кристаллы. Криопреципитат быстро растворяется при повторном нагревании до 37°C.

В дальнейшем проводят типирование методом иммунофиксационного электрофореза с использованием моноспецифической антисыворотки для каждой тяжелой (γ , α , μ) и легкой (κ , λ)

цепи иммуноглобулинов. Наиболее чувствительным методом определения типа криоглобулинов является иммуноблоттинг, использование которого в практической медицине ограничено.

Несоблюдение требований преаналитического протокола может приводить к ложноотрицательному результату. По данным исследования P. Vermeersch и соавт. [14] только 36 % из 137 европейских лабораторий, принявших участие в исследовании, соблюдали требования по температурному режиму. В связи с этим рекомендовано многократно проводить тестирование на наличие криоглобулинов в крови при типичной клинической картине и однократном отрицательном результате обследования на криоглобулины [15]. Следует учитывать, что ложноположительные результаты могут наблюдаться при дислипидемии и повышении уровня фибриногена крови.

Необходимо определять РФ, который часто присутствует в крови пациентов со смешанной криоглобулинемией и редко выявляется при криоглобулинемии I типа. Целесообразно также оценить уровень комплементов, т.к. в сыворотке крови пациентов с КВ обычно определяется низкий уровень комплемента C4 и нормальный уровень комплемента C3. Для дифференциальной диагностики с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, системный склероз или синдром Шегрена) важно исследовать уровень антинуклеарных антител (ANA), анти-SSA, анти-SSB, анти-Sm, антител к двуспиральной ДНК и других аутоантител [4].

Кроме того, должен проводиться скрининг на наличие вирусного гепатита, включающий определение антител к вирусу гепатита С, ПЦР РНК вируса гепатита С, HBs- и HBe-антигенов, антител к HBe-антигену. Обследование на предмет другой потенциальной инфекционной этиологии может рассматриваться в индивидуальном порядке [4].

Исключение онкогематологических заболеваний осуществляется путем биопсии лимфатического узла и/или оценки стернального пунктата. В некоторых случаях может потребоваться электрофорез сывороточного белка и количественное определение иммуноглобулинов, чтобы диагностировать множественную миелому [4].

Классификационные критерии криоглобулинемического васкулита

В связи с настоятельной необходимостью

использования четких критериев диагностики КВ группой экспертов из Италии разработаны предварительные классификационные критерии [16], которые прошли предварительную оценку в многоцентровом исследовании. В части I исследования был разработан опросник для включения в часть II. Положительный результат определения криоглобулинов сыворотки был определен экспертами как необходимое условие для диагностики КВ. В части исследования II основной набор пунктов классификационных критериев (опросник, клинические и лабораторные признаки) был протестирован на трех группах пациентов: группе А (новые пациенты с КВ), группе В (контрольная группа с наличием криоглобулинов в сыворотке, но без КВ) и группе С (контрольная группа без криоглобулинов сыворотки, но с клиническими признаками КВ). Окончательные классификационные критерии КВ, включающие все три категории (опросник, клинические и лабораторные показатели), при сравнении группы А и В показали достаточно высокую чувствительность, которая составила 88,5% и специфичность, равную 93,6%. При сравнении данных

в группе А и С чувствительность была 88,5%, а специфичность – 97,0%.

Классификационные критерии [16] с адаптацией представлены в таблице.

Диагноз пациента соответствует КВ, если хотя бы два из трех пунктов (ответы на опросник, клинические признаки и лабораторные показатели) положительные, при этом у пациента должны быть обнаружены криоглобулины в сыворотке крови, по крайней мере, при двух исследованиях с интервалом ≥ 12 недель [16].

Классификационные критерии КВ были валидизированы в многоцентровом исследовании, которое было проведено в разных странах Европы и за ее пределами с участием более 600 пациентов из 23 центров. Чувствительность и специфичность классификационных критериев составили 89,9% и 93,5% соответственно [17].

Лечение криоглобулинемического васкулита

Лечение КВ может потребовать совместного участия разных специалистов, таких как

Таблица – Классификационные критерии криоглобулинемического васкулита Итальянской группы изучения криоглобулинемии (2011 г.)

I. Пункт анкеты (должно быть не менее двух из следующих):	
<ul style="list-style-type: none"> • Вы помните один или несколько эпизодов небольших красных пятен на коже, особенно на нижних конечностях? • Были ли у Вас когда-нибудь красные пятна на нижних конечностях, которые после исчезновения приобретали коричневатый цвет? • Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у вас вирусный гепатит? 	
II. Клинический пункт (должно быть не менее трех из следующих четырех (имеющихся в настоящем или отмеченных в прошлом):	
• Конституциональные симптомы	Усталость Субфебрильная температура (37-37,9°C, более 10 дней без причины) Лихорадка (>38°C, без причины) Фибромиялгия
• Вовлечение суставов	Артралгии Артрит
• Вовлечение сосудов	Пурпура Язвы на коже Некротический васкулит Синдром повышенной вязкости Феномен Рейно
• Неврологические нарушения	Периферическая нейропатия Поражение черепно-мозговых нервов Поражение сосудов центральной нервной системы
III. Лабораторный пункт (требуется наличие не менее двух из следующих трех (присутствующих):	
<ul style="list-style-type: none"> • Сниженное содержание С4 в сыворотке крови • Положительный ревматоидный фактор в сыворотке крови • Положительный сывороточный компонент М 	

гепатологи, ревматологи, гематологи или инфекционисты в зависимости от присутствующего основного заболевания и его тяжести [4].

Принципы лечения пациентов с криоглобулинемическим васкулитом определяются этиопатогенетическими механизмами и тяжестью клинических проявлений заболевания [2].

Терапия должна быть направлена на подавление пролиферации В-клеток, уничтожение вирусной инфекции гепатита С, если она присутствует, и уменьшение повреждений, опосредованных циркулирующими иммунными комплексами [4].

Лечение пациентов с легкой и умеренной тяжестью болезни может включать отдых, предотвращение воздействия холодных температур, применение нестероидных противовоспалительных средств и колхицина [2].

У пациентов с опасными для жизни или тяжелыми проявлениями, такими как мезентериальный васкулит, легочное кровотечение и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, первой линией терапии является использование высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) и плазмафереза (ПФ). Иммуносупрессия ритуксимабом (РТ) или циклофосфамидом (ЦФ) в сочетании с ПФ и высокими дозами ГКС снижает риск рецидива [4]. Этот подход является эмпирическим, поскольку ни в одном клиническом исследовании эти методы лечения ранее не изучались [2].

Метилпреднизолон назначается в течение 3 дней внутривенно в дозе 0,5-1,0 г в сутки, затем переходят на прием внутрь в дозе 1 мг/кг в день в пересчете на преднизолон. После достижения ремиссии доза ГКС снижается до полной отмены. Этого можно добиться при одновременном применении РТ. В этом случае дозу ГКС следует уменьшить в течение 2-4 недель до 40 мг с последующим быстрым снижением до 0 в течение 3 месяцев [2, 12].

При тяжелом течении заболевания применяют ЦФ внутрь (2 мг/кг ежедневно) или внутривенно в виде пульс-терапии (750 мг/м² ежемесячно). Для поддержания ремиссии может использоваться азатиоприн (2 мг/кг ежедневно) или микофенолата мофетил (по 1 г два раза в день) [2, 12].

Выбор иммунодепрессанта определяет выраженность клинических проявлений КВ. Для более легких проявлений можно применить метотрексат, а для рефрактерных случаев – микофенолата мофетил [4].

Наиболее востребованным препаратом биологической терапии является РТ. Применение РТ основано на том, что значительное уменьшение количества В-лимфоцитов приводит к снижению продукции криоглобулинов [2]. Для лечения таких проявлений КВ, как пурпура, кожные язвы, гломерулонефрит и периферическая нейропатия, могут назначаться ГКС и РТ. Рекомендуемые схемы назначения РТ – 375 мг/м² площади поверхности тела еженедельно в течение 4 недель или 1000 мг каждые 2 недели. Исчезновение симптомов наблюдается в течение 6 месяцев после начала применения РТ. Однако для поддержания ремиссии могут потребоваться повторные курсы РТ [4, 12].

Во Франции было проведено многоцентровое исследование [18], в которое было включено 242 пациента с неинфекционным смешанным КВ. Исходными проявлениями были пурпура (75%), периферическая нейропатия (52%), артралгия или артрит (44%), гломерулонефрит (35%), язвы кожи (16%) и некроз кожи (14%). Заболевания соединительной ткани были диагностированы в 30% случаев, В-клеточная неходжкинская лимфома – в 22%, эссенциальный КВ – у 48% пациентов. Результаты исследования показали, что схема лечения, включающая РТ в сочетании с ГКС, продемонстрировала большую терапевтическую эффективность по сравнению с одними только ГКС или сочетанной терапией алкилирующими агентами с ГКС. Кроме того, появилась возможность снизить дозу преднизолона до 10 мг/день менее чем через 6 месяцев лечения. В то же время, использование такой схемы лечения было ассоциировано с тяжелыми инфекциями, особенно при использовании высоких доз ГКС, в то время как показатели смертности не различались между различными терапевтическими режимами.

Применение ПФ может снизить уровень медиаторов воспаления в сыворотке крови, соотношение антиген-антитело, которое имеет решающее значение при криопреципитации, восстановить функцию моноцитов-макрофагов и улучшить микроциркуляцию. Рекомендации Американского общества афереза (ASFA) 2016 г. включают тяжелую/симптоматическую криоглобулинемию как одно из расстройств, при которых ПФ следует рассматривать как «терапию второй линии». Данные проведенных ранее исследований показали, что ПФ в отдельности или вместе с иммунодепрессантами, ГКС или высокими дозами внутривенных иммуноглобулинов могут оказать положительное

влияние на выраженность патологии почек, периферической нейропатии и кожных язв. Ретроспективное когортное исследование с участием 159 пациентов из 22 итальянских центров установило, что ПФ является безопасной процедурой у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на то, что его эффективность у пациентов с полиорганной недостаточностью ограничена, ПФ – единственный метод лечения, который позволяет быстро удалить циркулирующие криоглобулины, и его следует рассматривать как неотложную помощь [19].

Имеется особенность введения препаратов, замещающих плазму: они не должны быть холодными во избежание осаждения криоглобулинов.

При установленной связи с вирусным гепатитом С лечение проводится с использованием противовирусных препаратов [2, 4]. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Американского общества инфекционных болезней (IDSA) лечение гепатита С у взрослых пациентов может осуществляться с использованием схемы глекапревир/пибрентавир или комбинации софосбувир/велпатасвир. В том случае, если при последующем тестировании через 12 или более недель после завершения лечения РНК вируса гепатита С не определяется, это свидетельствует о вирусологическом излечении [20]. Применение РТ продемонстрировало более быстрый ответ на лечение и меньшую частоту рецидивов гломерулонефрита по сравнению с одной только противовирусной терапией [4].

Описаны немногочисленные случаи устойчивого васкулита, несмотря на уничтожение вируса, так как сохраняются клоны В-клеток. Также было замечено, что уровни В-клеточного активирующего фактора (BAFF) повышаются, несмотря на завершение противовирусного лечения у пациентов с вирусным гепатитом С, что приводит к рецидивам КВ [4].

В качестве иллюстрации к вышесказанному приводим клинический случай диагностированного криоглобулинемического васкулита у пациента, который наблюдался в ревматологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Собственное наблюдение. Клинический случай

Пациент И., 1973 г.р., поступил в ревмато-

логическое отделение в ноябре 2015 г. с жалобами на периодические головные боли, «мелькание мушек перед глазами», «посинение» пальцев рук и ног при охлаждении.

Пациент отметил, что в 2012 г. и 2013 г. дважды появлялись симметричные высыпания на голенях в виде мелкоочечных геморрагических элементов, которые постепенно исчезли без применения лекарственных препаратов. В анамнезе у пациента имели место два эпизода нарушения мозгового кровообращения. В 2011 г. при выполнении компьютерной томографии головного мозга был установлен ишемический инфаркт мозга в вертебро-базиллярном бассейне, а в 2015 г. по данным магнитно-резонансной томографии выявлены участки постишемических изменений в мозжечке и подострый ишемический очаг в левом полушарии головного мозга.

В анализах крови, выполненных в феврале и сентябре 2015 г., определялся РФ в высоком титре (560 МЕ/мл, и 495 МЕ/мл соответственно). Кроме того, в сентябре 2015 г. было отмечено повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови (содержание аланиновой аминотрансферазы составило 353 Е/л, а аспарагиновой аминотрансферазы – 285 Е/л). Обращает на себя внимание факт того, что при однократном амбулаторном исследовании наличие криоглобулинов в крови пациента не было выявлено.

При ультразвуковом исследовании во время госпитализации в ревматологическом отделении (УЗИ) была обнаружена гепато- и спленомегалия. В связи с этим пациент неоднократно обследовался на наличие антител к вирусному гепатиту С. По результатам обследования вирусный гепатит был исключен.

При дальнейшем иммунологическом обследовании (10.11.2015, 22.12.2015) дважды были обнаружены криоглобулины в значительном количестве, антинуклеарные антитела (ANA +, анти-Ro52 +++), высокий уровень РФ, который составил 546 МЕ/мл. Анализ крови на наличие антител к цитоплазме нейтрофилов и циклическому цитруллинированному пептиду был отрицательным.

Принимая во внимание снижение скорости клубочковой фильтрации, которая составляла 80 мл/мин и соответствовала хронической болезни почек в стадии С2, была проведена нефробиопсия. Решение о необходимости выполнения такого исследования было также связано с тем, что у родной сестры пациента была ранее диагности-

рована системная красная волчанка.

Получены результаты гистоморфологического исследования почек от 20.03.2016:

Клубочки. Представлен один кусочек ткани с 28 клубочками, разновеликих, деформированных, полнокровных, с неравномерными, местами мелкими капиллярными петлями и наличием в них единичных фибриновых микротомбов. Мезангиальный матрикс умеренно расширен, очаговая мезангиальная пролиферация. В единичных клубочках определяется формирование склероза. Базальные мембраны выглядят тонкими.

Канальцы и интерстиций. Перигломерулярный и периваскулярный склероз стромы. Слабовыраженная дистрофия эпителия канальцев, щеточная кайма сохранена. В просвете измененные эритроциты.

Сосуды. Стенки междольковых артерий с неравномерным интимальным фиброзом и набуханием эндотелиальных клеток, без васкулита. Окраска на амилоид отрицательная.

Иммуноферментное исследование. В зонах мезангия и в базальных мембранах клубочков специфического свечения не выявлено. В просветах гломерулярных капиллярных петель свечение микротромбов с IgG, IgM и C3.

Заключение морфологического исследования: картина мезангиопролиферативного гломерулонефрита.

В процессе обследования пациента осуществлялся скрининг на наличие патологических состояний, сопровождающихся наличием криоглобулинов в сыворотке крови (исключение причин вторичной криоглобулинемии).

На основании клинических проявлений заболевания (синдром Рейно, пурпура, поражение центральной нервной системы, печени и почек), а также результатов лабораторных исследований крови (наличие криоглобулинов, антинуклеарных антител и РФ в высоком титре) был установлен диагноз: криоглобулинемический васкулит с поражением сосудов головного мозга (нарушение мозгового кровообращения 2011 г., 2015 г.), вторичный мезангиопролиферативный гломерулонефрит, ХБП С2. Сосудистая пурпура (2012 г., 2013 г.). Гепатит. Спленомегалия. Синдром Рейно.

Пациенту был назначен метилпреднизолон 6 мг, азатиоприн 100 мг, гидроксихлорохин 200 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки. Проведены три процедуры плазмафереза. В связи с недостаточным клиническим эффектом прово-

димой терапии было решено добавить к лечению РТ по следующей схеме: 500 мг внутривенно дважды с промежутком в 2 недели. На этом фоне пациент почувствовал улучшение: перестала беспокоить слабость, значительно уменьшились проявления синдрома Рейно, исчезла неврологическая симптоматика. Размеры печени и селезенки по данным (13.05.2016) были в пределах нормальных значений.

При повторном лабораторном исследовании криоглобулины в крови не определялись, уровень РФ снизился до 70 МЕ/мл, нормализовалась активность аминотрансфераз.

В настоящее время пациент продолжает получать поддерживающую терапию: метилпреднизолон в суточной дозе – 6 мг, азатиоприн 100 мг в день. Повторных эпизодов нарушения мозгового кровообращения за период наблюдения не зафиксировано. Пациент продолжает работать, ведет активный образ жизни.

Приведенный случай демонстрирует сложность диагностики криоглобулинемического васкулита, что связано с наличием в дебюте заболевания только неврологической симптоматики. Не были своевременно проанализированы значимые клинические проявления – пурпура и синдром Рейно.

С учетом клинических проявлений заболевания, результатов инструментальных исследований и лабораторных тестов на разных этапах предварительного обследования пациента устанавливались следующие диагнозы: инфаркт головного мозга (в 2011 г.), демиелинизирующее заболевание головного мозга (в 2015 г.), церебральный васкулит с повторными эпизодами инфаркта мозга, острый гепатит, спленомегалия (в 2015 г.), а также аутоиммунный гепатит на основании наличия гепато- спленомегалии и антинуклеарных антител (ANA+, Ro 52+) (в 2015 г.)

Кроме того, диагностика васкулита не была своевременной из-за ложноотрицательного результата однократного определения криоглобулинов. Повторные исследования с соблюдением необходимых методических приемов позволили определить в крови пациента криоглобулины в значительном количестве, что в сочетании с типичной клинической картиной заболевания позволило диагностировать КВ.

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы и собственный опыт свидетельствуют о не-

обходимости тщательного соблюдения методики определения криоглобулинов и проведении повторных исследований для исключения ложноотрицательных результатов.

Для своевременной диагностики васкулитов, которые остаются редкими нозологиями, необходимо знакомить врачей разных специальностей с ключевыми клиническими проявлениями этих заболеваний, что позволит обеспечить правильную тактику лечения и благоприятный прогноз.

Литература

1. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* / J. C. Jennette [et al.] // 2013 Jan. – Vol. 65, N 1. – P. 1–11.
2. Perez-Alamino, R. Non-infectious cryoglobulinemia vasculitis (CryoVas): update on clinical and therapeutic approach / R. Perez-Alamino, L. R. Espinoza // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2014 May. – Vol. 16, N 5. – P. 420.
3. Lerner, A. B. Studies of cryoglobulins I: unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin) / A. B. Lerner, C. J. Watson // *Am. J. Med. Sci.* – 1947 Oct. – Vol. 214, N 4. – P. 410–415.
4. Davuluri, S. Cryoglobulinemic Vasculitis / S. Davuluri, P. Bansal // *StatPearls* [Electronic resource]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556045/?report=printable>. – Date of access: 08.02.2022.
5. Cryoglobulinemia Vasculitis / P. Cacoub [et al.] // *Am. J. Med.* – 2015 Sep. – Vol. 128, N 9. – P. 950–955.
6. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases / J. C. Brouet [et al.] // *Am. J. Med.* – 1974 Nov. – Vol. 57, N 5. – P. 775–788.
7. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center / O. Trejo [et al.] // *Medicine* (Baltimore). – 2001 Jul. – Vol. 80, N 4. – P. 252–262.
8. The cryoglobulinaemias / M. Ramos-Casals [et al.] // *Lancet*.

- 2012 Jan. – Vol. 379, N 9813. – P. 348–360.
9. Cryoglobulins: putative effectors of adaptive immune response / U. Basile [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2021 Mar-Apr. – Vol. 39, suppl. 129, N 2. – P. 171–179.
10. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis / L. Roncati [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2020 Aug. – Vol. 217. – P. 108487.
11. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection / M. Matignon [et al.] // *Medicine* (Baltimore). – 2009 Nov. – Vol. 88, N 6. – P. 341–348.
12. Ghetie, D. Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances / D. Ghetie, N. Mehraban, C. H. Sibley // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 41, N 1. – P. 93–108.
13. Comparison between the traditional and a rapid screening test for cryoimmunoglobulins detection / F. Romitelli [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 783063.
14. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins / P. Vermeersch [et al.] // *Clin. Chem.* – 2008 Jan. – Vol. 54, N 1. – P. 39–43.
15. Sargur, R. Cryoglobulin evaluation: best practice? / R. Sargur, P. White, W. Egner // *Ann. Clin. Biochem.* – 2010 Jan. – Vol. 47, pt. 1. – P. 8–16.
16. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis / S. De Vita [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011 Jul. – Vol. 70, N 7. – P. 1183–1190.
17. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis / L. Quartuccio [et al.] // *Rheumatology* (Oxford). – 2014 Dec. – Vol. 53, N 12. – P. 2209–2213.
18. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey / B. Terrier [et al.] // *Blood.* – 2012 Jun. – Vol. 119, N 25. – P. 5996–6004.
19. Apheresis treatment of cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre cohort study of 159 patients / P. Marson [et al.] // *Transfus. Apher. Sci.* – 2018 Oct. – Vol. 57, N 5. – P. 639–645.
20. Ghany, M. G. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection / M. G. Ghany, T. R. Morgan // *Hepatology.* – 2020 Feb. – Vol. 71, N 2. – P. 686–721.

Поступила 08.11.2021 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

References

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon P, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
2. Perez-Alamino R, Espinoza LR. Non-infectious cryoglobulinemia vasculitis (CryoVas): update on clinical and therapeutic approach. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 May;16(5):420. doi: 10.1007/s11926-014-0420-0
3. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins I: unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci.* 1947 Oct;214(4):410-5. doi: 10.1097/00000441-

194710000-00009

4. Davuluri S, Bansal P. Cryoglobulinemic Vasculitis. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556045/?report=printable>. [Accessed 8th Feb 2022].
5. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Sève L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* 2015 Sep;128(9):950-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.02.017
6. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974 Nov;57(5):775-88. doi: 10.1016/0002-9343(74)90852-3
7. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in

- 443 patients from a single center. *Medicine* (Baltimore). 2001 Jul;80(4):252-62. doi: 10.1097/00005792-200107000-00004
8. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *Lancet*. 2012 Jan;379(9813):348-60. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60242-0
9. Basile U, Napodano C, Marino M, Gulli F, Colantuono S, Casato M, et al. Cryoglobulins: putative effectors of adaptive immune response. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Mar-Apr;39 Suppl 129(2):171-179.
10. Roncati L, Ligabue G, Fabbiani L, Malagoli C, Gallo G, Lusenti B, et al. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clin Immunol*. 2020 Aug;217:108487. doi: 10.1016/j.clim.2020.108487
11. Matignon M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D, Brocheriou I, Mougenot B, et al. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine* (Baltimore). 2009 Nov;88(6):341-348. doi: 10.1097/MD.0b013e3181c1750f
12. Ghetie D, Mehraban N, Sibley CH. Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(1):93-108. doi: 10.1016/j.rdc.2014.09.008
13. Romitelli F, Pucillo LP, Basile U, Di Stasio E. Comparison between the traditional and a rapid screening test for cryoimmunoglobulins detection. *Biomed Res Int*. 2015;2015:783063. doi: 10.1155/2015/783063
14. Vermeersch P, Gijbels K, Mariën G, Lunn R, Egner W, White P, et al. A critical appraisal of current practice in the detection, analysis, and reporting of cryoglobulins. *Clin Chem*. 2008 Jan;54(1):39-43. doi: 10.1373/clinchem.2007.090134
15. Sargur R, White P, Egner W. Cryoglobulin evaluation: best practice? *Ann Clin Biochem*. 2010 Jan;47(Pt 1):8-16. doi: 10.1258/acb.2009.009180
16. De Vita S, Soldano F, Isola M, Monti G, Gabrielli A, Tzioufas A, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1183-90. doi: 10.1136/ard.2011.150755
17. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Ragab GM, et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology* (xford). 2014 Dec;53(12):2209-13. doi: 10.1093/rheumatology/keu271
18. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*. 2012 Jun;119(25):5996-6004. doi: 10.1182/blood-2011-12-396028
19. Marson P, Monti G, Montani F, Riva A, Mascia MT, Castelnovo L, et al. Apheresis treatment of cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre cohort study of 159 patients. *Transfus Apher Sci*. 2018 Oct;57(5):639-645. doi: 10.1016/j.transci.2018.06.005
20. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):686-721. doi: 10.1002/hep.31060

Submitted 08.11.2021

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Пальгуева А.Ю. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Макаренко Е.В. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Лагутчев В.В. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Palhuyeva H.Y. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Makarenko E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Lahutchau V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК. E-mail: ambrosanna@gmail.com – Пальгуева Анна Юрьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: ambrosanna@gmail.com – Hanna Y. Palhuyeva.

ЭФФЕКТЫ ИЗОЛИРОВАННОГО И СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ L-АРГИНИНА И АМИНОГУАНИДИНА ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

ГУСАКОВСКАЯ Э.В., МАКСИМОВИЧ Н.Е.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 31-41.

THE EFFECTS OF ISOLATED AND COMBINED ADMINISTRATION OF L-ARGININE AND AMINOGUANIDINE IN ACUTE EXPERIMENTAL PERITONITIS

HUSAKOUSKAYA E.V., MAKSIMOVICH N.Ye.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(1):31-41.

Резюме.

Цель – изучить эффекты изолированного и сочетанного введения L-аргинина и аминогуанидина при остром экспериментальном перитоните.

Материал и методы. Эксперименты проведены на белых крысах-самцах (n=185), разделенных на 5 равных серий, которым внутрибрюшинно, вводили 0,6 мл/100 г: 1-й серии (контроль) – 0,9 %-й NaCl, 2-й (экспериментальный перитонит, ЭП)–5-й серий – 15 % каловую взвесь, с внутримышечным введением животным 3-й серии – субстрата NO-синтазы (NOS) – L-аргинина, L-Arg (300 мг/кг), 4-й серии – ингибитора индуцируемой изоформы NOS – аминогуанидина, AG (15 мг/кг), 5-й серии – L-Arg и AG в аналогичной дозе. Изучены проявления синдрома интоксикации, изменения лейкоцитарной формулы крови и перитонеальной жидкости, выраженность прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, повреждения сосудистого эндотелия и брюшины.

Результаты. Изучение развития ЭП у крыс с сочетанным введением L-Arg и AG выявило наличие более значимого терапевтического эффекта, чем при изолированном их введении, проявляющегося увеличением двигательной активности и мышечной силы, нормализацией дыхания и терморегуляции, уменьшением выраженности лейкоцитоза и ядерного сдвига лейкоцитарной формулы влево, повышением активности фагоцитоза, снижением концентрации нитрит/нитратов и малонового диальдегида, увеличением уровня восстановленного глутатиона, уменьшением числа циркулирующих эндотелиальных клеток в крови и структурных нарушений в брюшине.

Заключение. Наиболее выраженный корригирующий эффект сочетанного введения субстрата NOS – L-Arg и ингибитора ее индуцируемой изоформы – AG при ЭП у крыс может быть обусловлен подавлением избыточного образования NO аминогуанидином, а также поддержанием активности конститутивных NOS и разнообразных метаболических путей в условиях введения L-Arg.

Ключевые слова: экспериментальный перитонит, лейкоциты, NO-синтаза, окислительный стресс, эндотелий, брюшина, L-аргинин, аминогуанидин.

Abstract.

Objectives. To study the effects of isolated and combined administration of L-arginine and aminoguanidine in acute experimental peritonitis.

Material and methods. Experiments were conducted on white male rats (n=185), divided into 5 equal series, which were injected intraperitoneally, 0,6 ml/100 g: the 1st series (control) – 0.9% NaCl, the 2nd (experimental peritonitis, EP) – the 5th series – 15% fecal suspension, with intramuscular injection to rats of the 3rd series with: substrate of NO-synthase (NOS) – L-arginine, L-Arg (300 mg/kg), 4th series – inhibitor of inducible NOS – aminoguanidine, AG (15 mg/kg), the 5th series – L-Arg and AG in analogous doses. The signs of intoxication syndrome, changes in leukocyte differential count and peritoneal fluid, the severity of prooxidant-antioxidant imbalance, lesions of vascular endothelium

and structural changes in the peritoneum were studied.

Results. The research of the EP course in rats with combined administration of L-Arg and AG revealed in the presence of more significant corrective effect, in comparison with the results in EP with their isolated use, showing up in the increase of motor activity and muscular strength, normalization of breathing and thermoregulation, decrease in the severity of leukocytosis and nuclear shift of the leukogram to the left, increase in the phagocytic activity, decline in the concentration of nitrite/nitrates and malondialdehyde, increased level of reduced glutathione, decrease in the quantity of circulating endothelial cells in blood and structural disorders in peritoneum.

Conclusions. The most pronounced corrective effect of combined administration of the NOS-substrate, L-Arg, and the inhibitor of its inducible isoform, AG, in rats with EP may result from the suppression of excessive NO production by AG, as well as the maintenance of the constitutive NOS-activity and various metabolic pathways in the course of L-Arg administration.

Key words: *experimental peritonitis, leukocytes, NO-synthase, oxidative stress, endothelium, peritoneum, L-arginine, aminoguanidine.*

Проблема лечения перитонита остаётся актуальной в связи с высокой летальностью, достигающей 85-90% при развитии септического шока и полиорганной недостаточности [1]. Учитывая, что усугубление течения воспалительного процесса в брюшной полости связано с прогрессирующим развитием интоксикации, нарушений микроциркуляции и иммунной защиты представляется важным назначение адекватной патогенетической терапии. В то же время, недостаточная изученность патогенеза перитонита, в частности эффектов монооксида азота (NO), принимающего участие в окислительных реакциях, регуляции кровотока и реализации бактерицидных свойств лейкоцитов [2], может оказывать влияние на эффективность проводимого лечения. Известно, что образование NO происходит из аминокислоты L-аргинин (L-Arg) при участии нейрональной, индуцируемой и эндотелиальной изоформ NO-синтазы (NOS) [2]. Особая роль при воспалении принадлежит индуцируемой (макрофагальной) NOS (iNOS). Таким образом, изучение роли NO различного происхождения в развитии перитонита с целью детализации его патогенеза может быть достигнуто путем модуляции активности различных изоформ NOS. В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение эффектов изолированного и сочетанного введения субстрата NOS – L-аргинина и ингибитора iNOS – амингуанидина при остром экспериментальном перитоните у крыс.

Материал и методы

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах (n=185), разделенных на 5 равных серий, которым внутрибрюшинно вво-

дили 0,6 мл/100 г: 1-й серии (контроль) – 0,9%-й хлорид натрия, 2-й (экспериментальный перитонит, ЭП), 3-й–5-й серии – 15% каловую взвесь по методике Лазаренко В.А. с соавторами, в модификации [3]. При этом животным 3-й–5-й серий дополнительно внутримышечно вводили: 3-й серии (ЭП+L-Arg) – субстрат NOS – L-аргинин, L-Arg, 300 мг/кг (Sigma, США), 4-й серии (ЭП+AG) – ингибитор iNOS – амингуанидин, AG, 15 мг/кг (Sigma, США), 5-й серии – L-Arg (Sigma, США) и AG (Sigma, США) в аналогичной дозе. Исследование двигательной активности и мышечной силы осуществляли в тесте «открытое поле» и «мышечная сила», соответственно, определяли частоту дыхания и ректальную температуру крыс [4]. Изучение количественного состава лейкоцитов производили в камере Горяева и в мазках крови и перитонеальной жидкости (ПЖ), с окраской азу-эозином. Фагоцитарную активность перитонеальных лейкоцитов определяли путем подсчета количества формазан-позитивных нейтрофилов (ФПН) в камере Горяева, используя адаптированную методику Пацула Ю.И., Власенко В.С. [5]. Выраженность повреждения сосудистого эндотелия изучали путем определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в гемоцитометре [6]. Уровень метаболитов NO – нитрит/нитратов (NOx), содержание продукта липопероксидации – малонового диальдегида (MDA) и антиоксиданта – восстановленного глутатиона (GSH) определяли в плазме крови (ПК) и ПЖ [7, 8]. Структурные изменения брюшины изучали в микропрепаратах брюшной стенки и подвздошной кишки, окрашенных гематоксилином и эозином, используя шкалу полуколичественной оценки нарушений (от + до ++++). Статистическую обработку данных проводили с помощью

программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США) с использованием непараметрического критерия Краскелла-Уоллиса и апостериорных сравнений по критерию Данна. Данные представлены: Ме (LQ; UQ) – медиана (нижняя квартиль; верхняя квартиль).

Результаты

Течение острого ЭП у крыс сопровождалось развитием выраженной интоксикации, нейтрофильно-моноцитарного лейкоцитоза с гиперрегенераторным сдвигом влево, снижением фагоцитарной активности перитонеальных нейтрофилов, лимфопенией и анэозинофилией, повышением уровня NOx, смещением проокси-

дантно-антиоксидантного равновесия в сторону процессов липопероксидации, повреждением эндотелия кровеносных сосудов и брюшины (табл. 1-5).

Изолированное либо сочетанное введение крысам с ЭП субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG приводило к корригирующим эффектам в отношении изучаемых показателей. При этом наиболее значимая коррекция достигалась в условиях сочетанного введения изучаемых модуляторов NOS. Об этом свидетельствовало менее выраженное изменение общего состояния, наряду с более значимым увеличением двигательной активности и мышечной силы, уменьшением частоты дыхания и снижением ректальной температуры, по сравнению с результатами при

Таблица 1 – Проявления синдрома интоксикации у крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением L-аргинина (L-Arg) и амингуанидина (AG), Ме (LQ; UQ)

Группы крыс, сроки ЭП		ДП, дм	ВУР, с	ЧД/мин	РТ, °С
Контроль		29,7 (27,0; 33,3)	120 (109; 130)	94 (88; 96)	37,2 (36,8; 37,4)
ЭП	0,5 сут	9,2 (7,5; 11,3)***	27 (20; 30)***	141 (137; 146)**	39,8 (39,5; 40,1)**
	1 сут	5,9 (5,5; 7,2)***ψ	16 (13; 19)***ψ	149 (144; 152)***ψ	40,5 (40,1; 40,9)***ψ
	3 сут	7,8 (6,4; 8,8)***	20 (17; 24)***	129 (124; 133)***ψ	38,8 (38,5; 39,1)***Δ
ЭП+ L-Arg	0,5 сут	13,2 (10,1; 16,0)**	31 (29; 34)**	131 (128; 133)**#	39,0 (38,7; 39,2)**#
	1 сут	9,0 (8,0; 10,3)**#	25 (22; 26)**#ψ	139 (136; 141)**#ψ	39,6 (39,4; 39,8)**#ψ
	3 сут	15,3 (13,4; 16,3)***Δ	33 (30; 36)***Δ	118 (116; 120)***ψΔ	38,1 (37,9; 38,3)***ψΔ
ЭП+ AG	0,5 сут	16,2 (13,3; 17,7)**#	42 (37; 45)**#	118 (115; 123)**#	38,0 (37,7; 38,4)***
	1 сут	14,0 (12,6; 15,4)**#	39 (36; 42)**#	128 (121; 129)***ψ	38,5 (38,2; 38,7)***
	3 сут	20,1 (18,6; 21,1)**#	48 (42; 52)***Δ	110 (106; 113)***ψΔ	37,8 (37,5; 38,1)***Δ
ЭП+ L-Arg+ AG	0,5 сут	15,0 (13,6; 16,2)**#	44 (39; 51)***§	108 (105; 111)***§	37,7 (37,6; 38,1)***§
	1 сут	13,1 (12,0; 15,6)***§	42 (39; 46)***§	114 (111; 116)***§	37,8 (37,7; 38,0)***§α
	3 сут	25,3 (24,3; 26,2)***ψΔ§α	59 (56; 62)***ψΔ§α	99 (96; 103)***ψΔ§α	37,1 (36,8; 37,2)***Δ§α

Примечание: ДП – длина пройденного пути в тесте «открытое поле»; – ВУР – время удержания на решетке в тесте «мышечная сила»; – ЧД – частота дыхания; – РТ – ректальная температура; сут – сутки; – значимые различия относительно: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – группы «контроль»; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – группы «ЭП»; ψ – $p < 0,05$ – полсуток и Δ – $p < 0,05$ – 1 суток; § – группы «ЭП+L-Arg»; α – группы «ЭП+AG».

изолированном введении L-Arg и AG (табл. 1). Общая летальность крыс с сочетанным введением L-Arg и AG составила 21,1%, что на 47,3% меньше, чем при ЭП без их введения ($p<0,01$), на 37,7% меньше, чем при ЭП с введением L-Arg ($p<0,05$), и на 10,5% меньше ($p>0,05$), чем при ЭП с введением AG.

Также у крыс с ЭП и комбинированным введением L-Arg и AG отмечено развитие менее выраженного лейкоцитоза, чем при их изолированном введении (табл. 2, 3). При этом общее количество лейкоцитов в крови и ПЖ было меньше, чем при введении L-Arg, спустя полсуток – на 32%, $p<0,01$, и 28%, $p<0,01$, 1 сутки – на 40%, $p<0,01$, и 24%, $p<0,01$, 3 суток – на 43%, $p<0,01$, и 37%, $p<0,01$, соответственно, и чем при введении AG: спустя полсуток – на 16%, $p<0,01$, и 18%, $p<0,01$, 1 сутки – на 24%, $p<0,01$, и 11%, $p<0,01$, 3 суток – на 26%, $p<0,01$, и 25%, $p<0,01$ соответственно.

При изучении лейкоцитарной формулы крыс с сочетанным введением L-Arg и AG выявлено, что содержание в крови и ПЖ метамиеоцитов и палочкоядерных нейтрофилов было наименьшим, по сравнению с результатами при ЭП без их введения либо с их изолированным использованием, наряду с отсутствием миелоцитов (табл. 4), указывая на развитие регенераторного сдвига лейкоцитарной формулы влево. В то же время при ЭП и изолированном введении L-Arg и AG изменения в лейкоцитарной формуле характеризовались развитием гиперрегенераторного ядерного сдвига влево.

Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов в условиях сочетанного введения L-Arg и AG установило ее повышение, о чем свидетельствовало большее, чем у крыс с ЭП, количество перитонеальных ФПН, которое составило: спустя полсуток, 1 сутки и 3 суток – 67 (63; 69)%, 60 (58; 62)% и 64 (62; 67)% соответственно. Это было больше, чем при ЭП, – на 23% ($p<0,05$), 25% ($p<0,05$) и 20% ($p<0,05$), чем при введении L-Arg, – на 16% ($p<0,05$), 16% ($p<0,05$) и 14% ($p<0,05$) и чем при введении AG, – на 8% ($p<0,05$), 7% ($p<0,05$) и 7% ($p>0,05$) соответственно. По сравнению со значением в «контроле», у крыс с введением комбинации L-Arg и AG количество ФПН было больше: спустя полсуток и 3 суток – на 10% ($p<0,05$) и 7% ($p<0,05$) соответственно, в отсутствие различий спустя 1 сутки.

Изучение у крыс с сочетанным введением L-Arg и AG реакции со стороны эозинофилов и

базофилов/тучных клеток, выполняющих важную роль в регуляции микроциркуляции и экскреции в очаге воспаления, не обнаружило очевидных различий в их количестве в крови и ПЖ, по сравнению со значениями при ЭП без введения модуляторов NOS.

При исследовании содержания агранулоцитов в крови и ПЖ крыс с введением комбинации L-Arg и AG обнаружено уменьшение количества моноцитов/макрофагов, наряду с изменением содержания лимфоцитов в обеих средах, по сравнению со значениями при ЭП, в том числе с введением L-Arg.

Таким образом, сочетанное применение субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG у крыс с ЭП приводило к менее выраженным изменениям в лейкоцитарной формуле крови и ПЖ, чем при перитоните без их введения.

Изучение NO-синтазной активности у крыс с введением комбинации изучаемых модуляторов NOS выявило наиболее значимое уменьшение уровня NOx в ПК и ПЖ, по сравнению со значениями при ЭП без их введения либо с изолированным введением L-Arg и AG (табл. 5). При этом уменьшение [NOx] в ПК было больше, чем при ЭП с изолированным введением L-Arg либо AG: спустя полсуток – на 45%, $p<0,01$, и 21%, $p<0,01$, 1 сутки – на 35%, $p<0,01$, и 12%, $p<0,01$, 3 суток – на 40%, $p<0,01$, и 24%, $p<0,01$ соответственно. В то же время отмечено уменьшение уровня NOx в ПЖ: спустя полсуток – на 41%, $p<0,01$, и 18%, $p<0,01$, 1 сутки – на 44%, $p<0,01$, и 19%, $p<0,01$, 3 суток – на 39%, $p<0,01$, и 21%, $p<0,01$ соответственно.

Об изменениях в прооксидантно-антиоксидантном состоянии свидетельствовало наиболее выраженное уменьшение содержания продукта липопероксидации – малонового диальдегида (MDA) и повышение уровня антиоксиданта – восстановленного глутатиона (GSH) в ПК и ПЖ крыс с ЭП и сочетанным введением изучаемых модуляторов NOS, по сравнению со значениями показателей при ЭП без введения препаратов либо при их изолированном использовании. В частности, уменьшение [MDA] в ПК, по сравнению со значениями при изолированном введении L-Arg и AG, составило: спустя полсуток – 57%, $p<0,01$, и 42%, $p<0,01$, 1 сутки – 54%, $p<0,01$, и 34%, $p<0,01$, 3 суток – 61%, $p<0,01$, и 43%, $p<0,01$ соответственно. В то же время [MDA] в ПЖ была меньше, чем при введении L-Arg либо AG: спустя полсуток – на 43%, $p<0,01$, и 29%, $p<0,01$, 1 сутки – на 39%,

Таблица 2 – Общее количество ($\times 10^9/\text{л}$) и содержание различных видов лейкоцитов ($\times 10^6/\text{л}$) в крови крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением L-аргинина (L-Arg) и аминоксидина (AG), Me (LQ; UQ)

Группы крыс, объект, срок ЭП		L, x 10 ⁹ /л	Содержание различных видов лейкоцитов, x 10 ⁶ /л							
			Ми	Мм	П	Н	Э	Б	М	Л
Контроль		6,5 (4,7; 7,6)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	133 (0;152)	581 (474; 672)	110 (0; 180)	62 (0; 126)	153 (70; 304)	5390 (4089; 6308)
0,5 сут	ЭП	13,6** (11,6; 14,5)	0 (0; 0)	952** (770; 1160)	1822** (1595; 2240)	7077** (5830; 7700)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	1119** (660; 1508)	2464** (1972; 2584)
	ЭП+L-Arg	12,5** (11,9; 15,0)	0 (0; 0)	548**# (450; 600)	1423** (1309; 1680)	6528** (5290; 7084)	0 (0; 150)	0 (0; 120)	1295** (1071; 1560)	3240**# (2990; 3450)
	ЭП+AG	10,1**# (9,6; 11,2)	0 (0; 0)	198**##§ (114; 297)	1047**##§ (912; 1140)	5459**# (4845; 5562)	0 (0; 112)	0 (0; 96)	1003** (912; 1120)	2427** (2240; 2784)
	ЭП+L-Arg+AG	8,6*#§ (8,3; 9,1)	0 (0; 0)	86*##§α (0; 91)	788*##§α (637; 828)	4176*##§α (3995; 4233)	84 (0; 91)	43 (0; 86)	788*#§ (736; 819)	2865** (2573; 3003)
1 сут	ЭП	16,1** (14,5; 17,8)	773**ψ (632;1068)	907** (728; 1160)	3217**ψ (2414;4186)	6218** (5576; 6478)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	2979**ψ (2136; 3160)	2011** (1780; 2296)
	ЭП+L-Arg	15,0** (14,4; 16,1)	428**#ψ (326; 456)	533**#ψ (456; 592)	2022**#ψ (1771; 2160)	6191** (5605; 6660)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	2924**ψ (2608; 3381)	3100**# (2516; 3381)
	ЭП+AG	11,9**#§ (10,2; 12,7)	202**##ψ§ (131; 234)	372**##§ (234; 393)	1299**##§ (1143;1428)	4692**# (3800; 5633)	0 (0; 100)	0 (0; 102)	2621**ψ (2489; 2904)	2423** (2286; 2905)
	ЭП+L-Arg+AG	9,1*#§α (8,8; 9,6)	0##§α (0; 0)	174**##§α (97; 180)	935**##§α (728; 1032)	3408**#§α (3168; 3456)	43 (0; 88)	43 (0; 91)	1884**ψ§α (1806; 2070)	2863**# (2408; 2976)
3 сут	ЭП	14,6** (13,4; 16,1)	1121**ψ (710; 1328)	690** (664;780)	2578** (2254;2656)	5285**ψΔ (4970; 5513)	0 (0; 149)	0 (0; 142)	2943**ψ (2144; 3124)	2311** (1988; 2737)
	ЭП+L-Arg	12,8**Δ (11,5; 13,7)	448**#ψ (393; 548)	578**# (393; 625)	1411**#Δ (1370; 1595)	3793**#ψΔ (3052; 4192)	304*#ψ (250; 411)	55Δ (0; 115)	2099**ψ (1750; 2740)	3920**#Δ (3875; 3930)
	ЭП+AG	9,7**# (9,1; 10,7)	109**##ψ§ (100; 178)	270**##§ (220; 282)	982**##Δ§ (752; 1001)	3242**##ψΔ (2912; 3410)	291#ψΔ (182; 321)	0 (0; 91)	1790**ψΔ (1700; 1820)	3412**#ψΔ§ (2914; 3600)
	ЭП+L-Arg+AG	7,3*ψΔ§α (6,8; 7,5)	0##§α (0; 0)	108**##§α (74; 144)	454**##Δ§α (400; 592)	1932**#ψΔ§α (1904; 2368)	173ψΔ (144; 204)	33 (0; 72)	1470**#ψΔ§α (1428; 1512)	2954**§ (2652; 3225)

Примечания: L – общее содержание лейкоцитов; Ми – миелоциты; Мм – метамиелоциты; П и Н – палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, соответственно; Э – эозинофилы; Б/ТК – базофилы; М – моноциты; Л – лимфоциты; сут – сутки; значимые различия относительно: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ контрольной группы; # – $p<0,05$, ## – $p<0,01$, ### – $p<0,001$ – группы «ЭП»; ^Ψ – $p<0,05$ – полсутки и ^Δ – $p<0,05$ – 1 суток; § – группы «ЭП+L-Arg»; ^α – группы «ЭП+AG».

Таблица 3 – Общее количество ($\times 10^9/\text{л}$) и содержание различных видов лейкоцитов ($\times 10^6/\text{л}$) в перитонеальном экссудате крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением L-аргинина (L-Arg) и аминоксидина (AG), Me (LQ; UQ)

Группы крыс, объект, срок ЭП		L, $\times 10^9/\text{л}$	Содержание различных видов лейкоцитов, $\times 10^6/\text{л}$							
			Ми	Мм	П	Н	Э	ТК	Мф	Л
Контроль		4,1 (2,5; 5,4)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	40 (0; 56)	344 (275; 527,5)	71 (42; 108)	134 (75; 162)	203 (168; 312)	2817 (1950; 4509)
0,5 сут	ЭП	37,1** (34,8; 41,9)	0 (0; 0)	2040** (1380; 2544)	4875** (4037; 5866)	22410** (21045; 23464)	397** (348; 424)	384 (0; 424)	2078** (1468; 3352)	5311** (5138; 6264)
	ЭП+L-Arg	34,7** (32,2; 36,7)	0 (0; 0)	1107**# (1062; 1272)	3423** (3051; 4134)	19905** (17710; 21518)	363** (339; 644)	347 (0; 644)	2130** (1835; 2597)	7047** (6762; 7340)
	ЭП+AG	30,6***§ (29,4; 31,6)	0 (0; 0)	617***§ (316; 864)	2372***§ (2226; 2880)	17251***§ (16536; 17346)	617** (588; 936)	317* (299; 576)	2498** (2184; 3180)	6710** (6240; 7200)
	ЭП+L-Arg+AG	25,1***§ ^а (23,9; 26,1)	0 (0; 0)	238***§ ^а (0; 252)	1761***§ ^а (1512; 2000)	13609***§ ^а (12750; 13860)	618** (522; 717)	257* (236; 504)	2635** (2349; 2832)	6168***§ (5544; 6608)
1 сут	ЭП	47,9*** ^ψ (45,0; 51,8)	3640*** ^ψ (3138; 4050)	4164*** ^ψ (4050; 4440)	9542*** ^ψ (8368; 9842)	18296** (17822; 21238)	521** (488; 888)	494* (450; 523)	5508*** ^ψ (4500; 6322)	5478** (4662; 5753)
	ЭП+L-Arg	43,9*** ^ψ (39,7; 44,8)	1965*** ^ψ (1792; 2700)	2689*** ^ψ (1945; 3150)	6490*** ^ψ (6062; 7200)	17070** (13950; 19918)	613** (445; 794)	393 (0; 449)	6062*** ^ψ (5057; 6352)	7146** (6495; 8337)
	ЭП+AG	37,5*** ^ψ § (36,6; 38,9)	1316*** ^ψ § (1086; 1488)	1476*** ^ψ § (1167; 1564)	4810*** ^ψ § (4026; 5446)	16770** (15566; 17204)	947** (732; 1134)	375* (362; 389)	4980*** ^ψ (4692; 5292)	7230*** ^ψ (6222; 7602)
	ЭП+L-Arg+AG	33,4*** ^ψ § ^а (32,4; 34,1)	0*** ^ψ § ^а (0; 0)	817*** ^ψ § ^а (648; 996)	3114*** ^ψ § ^а (2680; 3751)	14666*** (13944; 16121)	825** (664; 1005)	339* (324; 642)	5576*** ^ψ (5145; 5778)	7544*** ^ψ (7203; 7776)
3 сут	ЭП	43,4** (41,5; 47,1)	3340*** ^ψ (3087; 4710)	2499** ^Δ (1884; 3264)	7203*** ^ψ Δ (6201; 7536)	14949*** ^ψ Δ (14112; 15741)	474** (427; 682)	440 (0; 477)	7531*** ^ψ Δ (6832; 8379)	6569** ^Δ (5978; 7065)
	ЭП+L-Arg	36,1*** ^ψ (33,2; 38,9)	1432*** ^ψ (1101; 1770)	1442*** ^ψ (1308; 1592)	5087*** ^ψ Δ (3984; 5572)	12474*** ^ψ Δ (11952; 13407)	787** (664; 1062)	350 (0; 1389)	6090*** ^ψ (5559; 8169)	7852** (7521; 9175)
	ЭП+AG	30,5*** ^ψ Δ§ (28,0; 31,9)	642*** ^ψ Δ§ (606; 837)	699*** ^ψ Δ§ (323; 909)	2827*** ^ψ Δ§ (1953; 3080)	10051*** ^ψ Δ§ (9210; 10846)	839** (638; 1228)	140* (0; 303)	6150*** ^ψ (5454; 7337)	9148*** ^ψ Δ (8400; 9824)
	ЭП+L-Arg+AG	22,7*** ^ψ Δ§ ^а (21,8; 23,9)	0*** ^ψ Δ§ ^а (0; 0)	220*** ^ψ Δ§ ^а (215; 231)	1566*** ^ψ Δ§ ^а (1290; 1744)	7928*** ^ψ Δ§ ^а (6976; 8604)	554** (444; 717)	219 ^Δ (0; 231)	4982*** ^ψ (4440; 5082)	7923*** ^ψ Δ ^а (7648; 8019)

Примечание: L – общее содержание лейкоцитов; Ми – миелоциты; Мм – метамиелоциты; П и Н – палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, соответственно; Э – эозинофилы; ТК – тучные клетки; Мф – макрофаги; Л – лимфоциты; сут – сутки; значимые различия относительно: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ контрольной группы; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – группы «ЭП»; ^ψ – $p < 0,05$ – полсуток и ^Δ – $p < 0,05$ – 1 суток; § – группы «ЭП+L-Arg»; ^а – группы «ЭП+AG».

Таблица 4 – Относительное содержание различных видов лейкоцитов (%) в крови и перитонеальном экссудате крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением L-аргинина (L-Arg) и аминоксидина (AG), Ме (LQ; UQ)

Группы крыс, объект исследования, срок ЭП			Содержание различных видов лейкоцитов, %							
			Ми	Мм	П	Н	Э	Б/ТК	М/Мф	Л
кровь	Контроль		0 (0; 0)	0 (0; 0)	2 (0; 3)	9 (7; 14)	1 (1; 2)	1 (0; 1)	3 (1; 4)	85 (77; 87)
	0,5 сут	ЭП	0 (0; 0)	7 (6; 8)**	15 (11; 17)**	53 (49; 55)**	0 (0; 0)*	0 (0; 0)	8 (5; 11)*	18 (17; 22)**
		ЭП+L-Arg	0 (0; 0)	4 (3; 5)**	12 (9; 13)**	49 (46; 54)**	0 (0; 1)	0 (0; 1)	11 (9; 12)**	25 (23; 26)**
		ЭП+AG	0 (0; 0)	2 (1; 3)*#	11 (9; 12)**	53 (49; 54)**	0 (0; 1)	0 (0; 1)	10 (8; 11)*	25 (21; 29)**
		ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)	1 (0; 1)#§	9 (7; 10)**	48 (46; 51)**	1 (0; 1)	1 (0; 1)	9 (8; 10)**	33 (31; 34)**#§
	1 сут	ЭП	5 (4; 6)**Ψ	6 (4; 8)**	20 (17; 23)**	37 (34; 41)**Ψ	0 (0; 0)*	0 (0; 0)	18 (15; 21)**Ψ	14 (11; 15)**Ψ
		ЭП+L-Arg	3 (2; 3)**Ψ	4 (3; 4)**	13 (12; 15)**	41 (40; 45)**Ψ	0 (0; 0)*	0 (0; 0)	20 (17; 22)**Ψ	20 (17; 22)**
		ЭП+AG	2 (1; 2)*#Ψ	3 (2; 3)**	11 (9; 12)**#	41 (35; 44)**Ψ	0 (0; 1)	0 (0; 1)	23 (21; 24)**Ψ	22 (18; 24)**#
		ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)#§α	2 (1; 2)**#	10 (8; 11)**#	36 (35; 38)**Ψ§	1 (0; 1)	1 (0; 1)	21 (20; 23)**Ψ	31 (28; 32)**#§α
	3 сут	ЭП	6 (5; 9)**Ψ	5 (4; 6)**	17 (15; 19)**	35 (33; 37)**Ψ	0 (0; 1)	0 (0; 1)	18 (16; 22)**Ψ	17 (14; 18)**
		ЭП+L-Arg	4 (3; 4)**Ψ	5 (3; 5)**	12 (11; 13)**	29 (28; 31)**ΨΔ	3 (2; 3)	1 (0; 1)	17 (15; 20)**Ψ	31 (29; 33)**#ΨΔ
		ЭП+AG	1 (1; 2)*#Ψ	3 (2; 3)**#	10 (8; 11)**#	32 (31; 34)**Ψ	3 (2; 3)	0 (0; 1)	18 (17; 20)**Ψ	34 (31; 36)**#Δ
		ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)#§α	2 (1; 2)*#	7 (6; 8)**#§	29 (26; 31)**#ΨΔ	3 (2; 3)	1 (0; 1)	21 (18; 21)**Ψ	41 (38; 43)**#ΨΔ§
экссудат	Контроль		0 (0; 0)	0 (0; 0)	1 (0; 1)	12 (7; 14)	1 (0; 1)	1 (1; 2)	7 (4; 9)	77 (70; 84)
	0,5 сут	ЭП	0 (0; 0)	6 (4; 6)**	13 (11; 15)**	59 (54; 63)**	1 (1; 1)	1 (0; 1)	6 (4; 8)	15 (13; 18)**
		ЭП+L-Arg	0 (0; 0)	3 (3; 4)**	10 (9; 13)**	57 (55; 59)**	1 (1; 2)	1 (0; 2)	7 (5; 7)	21 (20; 23)**#
		ЭП+AG	0 (0; 0)	2 (1; 3)*	8 (7; 10)**	55 (52; 58)**	2 (2; 3)	1 (1; 2)	9 (7; 10)	22 (20; 25)**
		ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)	1 (0; 1)#§	7 (6; 8)**#	54 (51; 56)**	2 (2; 3)*	1 (1; 2)	11 (8; 12)	24 (22; 28)**#
	1 сут	ЭП	8 (6; 9)**Ψ	9 (8; 10)**Ψ	20 (17; 21)**Ψ	39 (36; 41)**Ψ	1 (1; 2)	1 (1; 1)	12 (10; 14)Ψ	12 (9; 12)**
		ЭП+L-Arg	5 (4; 6)**Ψ	7 (5; 7)**	16 (14; 17)**	41 (31; 46)**Ψ	2 (1; 2)	1 (0; 1)	14 (13; 16)**Ψ	17 (15; 21)**#
		ЭП+AG	4 (3; 4)**#Ψ	4 (3; 5)**#	13 (11; 14)**#	44 (42; 47)**Ψ	3 (2; 3)	1 (1; 1)	14 (12; 14)	19 (17; 21)**#
		ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)#§α	3 (2; 3)**#§	10 (8; 11)**#§	45 (43; 47)**Ψ	3 (2; 3)*	1 (1; 2)	17 (15; 18)**Ψ	23 (21; 24)**#
	3 сут	ЭП	8 (7; 10)**Ψ	6 (4; 8)**	17 (14; 18)**	34 (32; 35)**Ψ	1 (1; 2)	1 (0; 1)	17 (16; 19)**ΨΔ	15 (13; 17)**
		ЭП+L-Arg	4 (3; 5)**#Ψ	4 (3; 4)**	14 (12; 15)**	34 (33; 36)**Ψ	2 (2; 3)*	1 (0; 1)	18 (16; 21)**ΨΔ	24 (22; 25)**#
		ЭП+AG	2 (2; 3)**#Ψ	3 (1; 3)*#	9 (7; 11)**#	33 (30; 35)**ΨΔ	3 (2; 4)	1 (0; 1)	21 (18; 23)**ΨΔ	31 (29; 32)**#ΨΔ§
		ЭП+L-Arg+AG	0 (0; 0)#§α	1 (1; 1)*#§	8 (6; 9)**#§	35 (32; 36)**ΨΔ	3 (2; 3)*	1 (0; 1)	21 (19; 22)**	34 (32; 36)**#ΨΔ§

Примечание: Ми – миелоциты; Мм – метамиелоциты; П и Н – палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, соответственно; Э – эозинофилы; Б/ТК – базофилы/тучные клетки; М/Мф – моноциты/макрофаги; Л – лимфоциты; сут – сутки; значимые различия относительно: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – контрольной группы; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – группы «ЭП»; Ψ – $p < 0,05$ – полсутки и Δ – $p < 0,05$ – 1 суток; § – группы «ЭП+L-Arg»; α – группы «ЭП+AG».

Таблица 5 – Содержание нитрит/нитратов и показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния (MDA, GSH) у крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением L-аргинина (L-Arg) и аминоксидина (AG), Ме (LQ; UQ)

Объект	Группы крыс, сроки ЭП	[NO _x], мкмоль/л	[MDA], мкмоль/л	[GSH], моль ⁻¹ /мл
ПК	Контроль	17 (16; 18)	0,7 (0,5; 0,9)	6,6 (6,1; 6,9)
	ЭП	0,5 сут	96 (93; 98)**	3,3 (3,0; 3,5)**
		1 сут	112 (107; 116)**Ψ	4,3 (4,0; 4,6)**Ψ
		3 сут	68 (64; 71)**ΨΔ	2,7 (2,4; 2,9)**Δ
	ЭП+L-Arg	0,5 сут	87 (85; 90)**	2,5 (2,3; 2,7)**
		1 сут	97 (95; 100)**	3,5 (3,2; 3,7)**#
		3 сут	52 (50; 56)**ΨΔ	2,2 (2,1; 2,5)**Δ
	ЭП+AG	0,5 сут	61 (58; 66)**##	1,8 (1,6; 2,0)**##
		1 сут	71 (67; 75)**##	2,5 (2,1; 2,7)**##
		3 сут	41 (39; 44)**##ΨΔ	1,5 (1,3; 1,7)**##Δ
	ЭП+L-Arg+AG	0,5 сут	48 (44; 53)**##§α	1,1 (0,8; 1,3)**##§α
		1 сут	62 (56; 66)**##§α	1,6 (1,4; 1,8)**##§α
		3 сут	33 (27; 33)**##ΨΔ§α	0,9 (0,7; 1,1)**##ΨΔ§α
ПЖ	Контроль	13 (10; 14)	0,5 (0,4; 0,5)	4,6 (4,3; 4,9)
	ЭП	0,5 сут	159 (150; 164)**	4,9 (4,7; 5,2)**
		1 сут	195 (187; 203)**Ψ	5,9 (5,6; 6,2)**Ψ
		3 сут	129 (125; 134)**ΨΔ	4,5 (4,2; 4,7)**Δ
	ЭП+L-Arg	0,5 сут	142 (136; 146)**	4,1 (3,9; 4,4)**
		1 сут	168 (162; 176)**Ψ	4,8 (4,6; 5,0)**
		3 сут	112 (107; 115)**##ΨΔ	3,3 (3,1; 3,5)**##ΨΔ
	ЭП+AG	0,5 сут	102 (95; 108)**##	3,3 (3,0; 3,5)**##
		1 сут	118 (110; 126)**##Ψ	3,9 (3,7; 4,2)**##
		3 сут	87 (84; 93)**##ΨΔ	2,4 (2,1; 2,7)**##ΨΔ
	ЭП+L-Arg+AG	0,5 сут	84 (79; 89)**##§α	2,4 (2,0; 2,6)**##§α
		1 сут	95 (91; 101)**##§α	2,9 (2,7; 3,3)**##§α
		3 сут	68 (61; 75)**##ΨΔ§α	1,4 (1,1; 1,6)**##ΨΔ§α

Примечание: NO_x – нитриты/нитраты; – MDA – малоновый диальдегид; – GSH – восстановленный глутатион; – ПК – плазма крови; – ПЖ – перитонеальная жидкость; сут – сутки; – значимые различия относительно: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – группы «контроль»; # – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001 – группы «ЭП»; Ψ – p<0,05 – полсуток и Δ – p<0,05 – 1 суток; § – группы «ЭП+L-Arg»; α – группы «ЭП+AG».

p<0,01, и 25%, p<0,01, 3 суток – на 59%, p<0,01, и 43%, p<0,01 соответственно. Наряду с уменьшением [MDA], выявлено увеличение [GSH] в ПК крыс с ЭП и введением комбинации модуляторов NOS, по сравнению с результатами при изолированном использовании L-Arg и AG: спустя полсуток – на 49%, p<0,01, и 22%, p<0,01, 1 сутки – на 77%, p<0,01, и 21%, p<0,01, 3 суток – на 60%, p<0,01, и 22%, p<0,01 соответственно. В свою очередь, прирост [GSH] в ПЖ, по сравнению со значениями при введении L-Arg либо AG, составил: спустя полсуток – 69%, p<0,01, и 29%, p<0,01, 1 сутки – 91%, p<0,01, и 31%, p<0,01, 3 суток – 67%, p<0,01,

и 23%, p<0,01 соответственно.

Также исследована выраженность повреждения эндотелия кровеносных сосудов на основании определения количества ЦЭК, которое у крыс с ЭП и введением комбинации L-Arg и AG составило: спустя полсуток – 4,4 (3,3; 5,6)/мкл, 1 сутки – 9,4 (7,7; 10,6)/мкл, 3 суток – 6,6 (5,6; 8,9)/мкл. Это было меньше, чем при ЭП, в том числе с изолированным введением L-Arg и AG, спустя полсуток – в 2,4 раза, p<0,01, в 2,1 раза, p<0,01, и в 1,9 раза, p<0,05, 1 сутки – в 2,2 раза, p<0,01, в 1,9 раза, p<0,05, и в 1,6 раза, p<0,01, 3 суток – в 3 раза, p<0,01, в 2,3 раза, p<0,01, и в 2 раза, p<0,01

соответственно. По сравнению с содержанием ЦЭК в «контроле» – 3,1 (2,2; 4,2)/мкл, у крыс с сочетанным введением L-Arg и AG значение показателя было больше: в 1,4 раза ($p>0,05$) – спустя полсуток, в 3 раза ($p<0,05$) – спустя 1 сутки, в 2,2 раза ($p<0,05$) – спустя 3 суток.

Таким образом, развитие ЭП у крыс с сочетанным введением субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG характеризовалось уменьшением уровня NOx, активности окислительного стресса и морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов, по сравнению с результатами при ЭП с их изолированным использованием.

При морфологическом исследовании брюшины у крыс с перитонитом и введением комбинации L-Arg и AG выявлены менее выраженные нарушения, чем у животных с ЭП без их введения. При этом спустя полсуток отмечены менее выраженные отечность и гиперемия серозной оболочки с незначительным количеством петехий, +/- (при ЭП – +++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++), меньшим вздутием кишечника, с небольшим количеством слабомуточного экссудата, + (при ЭП – ++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++), менее выраженными десквамацией мезотелиоцитов, + (при ЭП – ++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++), разрыхлением соединительнотканых волокон и их инфильтрацией лейкоцитами, + (при ЭП – +++/++++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++), гиперемией и стазом в венозных сосудах, + (при ЭП, в том числе с введением L-Arg либо AG – ++). Спустя 3 суток ЭП структурные нарушения в брюшине у крыс с сочетанным введением L-Arg и AG характеризовались значительно менее выраженным набуханием и десквамацией мезотелиоцитов, + (при ЭП – ++++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++ и + соответственно), уменьшением повреждения и лейкоцитарной инфильтрации соединительнотканых волокон, + (при ЭП – ++++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – ++ и +/+ соответственно), отсутствием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла, микроабсцессов, – (при ЭП – ++++, при ЭП с введением L-Arg либо AG – + и – соответственно).

Обсуждение

Сочетанное введение субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG крысам с ЭП приводило к наиболее выраженному уменьшению

проявлений синдрома интоксикации, по сравнению с результатами при их изолированном использовании. При этом увеличение двигательной активности и мышечной силы может быть обусловлено образованием из L-Arg креатина, участвующего в энергетическом обмене в мышечной ткани [9], а уменьшение выраженности тахипноэ и лихорадки – снижением активности воспаления в условиях подавления избыточной продукции NO и повышения образования из L-Arg – агматина, обладающего противовоспалительными свойствами [10].

Уменьшение выраженности лейкоцитоза и ядерного сдвига лейкоцитарной формулы крови и ПЖ влево отражает уменьшение выхода лейкоцитов из «депо» и их миграции в брюшную полость, свидетельствуя о противовоспалительном эффекте изучаемых модуляторов NOS. Одновременно наблюдаемое увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов указывает на достаточность их функциональных свойств [11]. Это может быть обусловлено поддержанием метаболизма в иммунокомпетентных клетках в условиях введения аминокислоты L-Arg, а также уменьшением цитотоксического эффекта активных форм азота в отношении фагоцитов вследствие ингибирования iNOS.

Изучение NO-синтазной активности у крыс с ЭП и введением комбинации L-Arg и AG выявило наиболее значимое снижение [NOx] в ПК и ПЖ, что может свидетельствовать об уменьшении образования NO индуцируемой NOS, способной продуцировать микромолярные концентрации NO [2].

Уменьшение прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса у крыс с ЭП и введением L-Arg и AG указывают на снижение активности окислительного стресса. Это может быть обусловлено ингибированием цитотоксического эффекта NO и образуемого при его участии пероксинитрита путем подавления активности iNOS, а также введением L-Arg, являющегося предшественником в образовании глутатиона [12].

В свою очередь, меньшая активность прооксидантной системы наряду с повышением антиоксидантной защиты является фактором, предотвращающим повреждение сосудистого эндотелия, приводя к уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции [13].

У крыс с ЭП и введением L-Arg и AG выявлено уменьшение степени морфологических изменений брюшины, что может являться след-

ствием менее выраженных микроциркуляторных нарушений, лейкоцитарной инфильтрации и окислительного стресса.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном эффекте подавления избыточного образования NO при ЭП в условиях введения субстрата NOS, участвующего в «поддержании» активности конститутивных NOS и многочисленных метаболических путей.

Заключение

Таким образом, сочетанное введение субстрата NOS – L-аргинина и ингибитора iNOS – амингуанидина крысам с ЭП оказывало наиболее выраженный корректирующий эффект в отношении развития интоксикации, изменений микроциркуляции, уровня NO и прооксидантно-антиоксидантного состояния. Это может быть следствием уменьшения активности окислительного стресса и степени эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. Гусаковская, Э. В. Альтернативность выбора адекватного способа моделирования перитонита в эксперименте / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович // Новости мед.-биол. наук. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 73–78.
2. Максимович, Н. Е. Аминокислота L-аргинин и перспективы ее использования в клинической практике / Н. Е. Максимович, Д. А. Маслаков // Здоровоохранение. – 2003. – № 5. – С. 35–37.
3. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита / В. А. Лазаренко [и др.] // Человек и его здоровье. – 2008. – № 4. – С. 128–132.
4. Гусаковская, Э. В. Выраженность интоксикационного синдрома у крыс с экспериментальным перитонитом и

введением амингуанидина / Э. В. Гусаковская // Материалы 69-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Махачкала, 28 мая 2021 г. / под общ. ред. М. Н. Меджидова. – Махачкала : АЛЕФ, 2021. – С. 404–408.

5. Способ определения функциональной активности нейтрофилов по реакции восстановления нитросинего тетразолия : пат. RU 2415423C2 : МПК G 01 N 33/48 / Ю. И. Пацула, В. С. Власенко ; заявитель и патентообладатель Всерос. науч.-исслед. ин-т бруцеллеза и туберкулеза животных Сибир. отд-ния Рос. акад. с/х. наук, Городская дет. клин. больница № 2 им. В. П. Бисяриной. – Заявл. 07.05.09 ; опубл. 27.03.11.
6. Hladovec, J. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats / J. Hladovec, P. Rossman // Thromb. Res. – 1973 Dec. – Vol. 3, N 6. – P. 665–674.
7. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction / D. L. Granger [et al.] // Methods Enzymol. – 1996. – Vol. 268. – P. 142–151. – doi: 10.1016/s0076-6879(96)68016-1
8. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / ed. C. A. Rice-Evans, A. T. Diplock, M. C. R. Symons. – London : Elsevier, 1991. – 291 p.
9. Терентьев, А. А. Биохимия мышечной ткани : учеб. пособие / А. А. Терентьев. – Москва : РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2019. – 76 с.
10. Suppression of inducible nitric oxide generation by agmatine aldehyde: beneficial effects in sepsis / J. Satriano [et al.] // J. Cell Physiol. – 2001 Sep. – Vol. 188, N 3. – P. 313–320.
11. Лебедев, К. А. Иммунология образраспознающих рецепторов. Интегральная иммунология / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – Москва : Либроком, 2017. – 256 с.
12. Sidney, M. M. Jr. Arginine Metabolism / Jr. M. M. Sidney // J. Nutr. – 2016 Dec. – Vol. 146, N 12. – P. 2579S–2586S.
13. Милош, Т. С. Состояние эндотелия сосудов и прооксидантно-антиоксидантный баланс у беременных крыс в условиях эндотоксинемии / Т. С. Милош, Н. Е. Максимович // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2015. – Т. 59, № 1. – С. 55–59.

Поступила 16.12.2021 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

References

1. Gusakovskaia EV, Maksimovich NE. Alternative choice of an adequate method for modeling peritonitis in the experiment. Novosti Med-biol Nauk. 2018;17(2):73-8. (In Russ.)
2. Gusakovskaia EV, Maksimovich NE. Amino acid L-arginine and prospects for its use in clinical practice. Zdravookhranenie. 2003;(5):35-7. (In Russ.)
3. Lazarenko VA, Lipatov VA, Blinkov IuIu, Skorikov DV. Experimental model of widespread fecal peritonitis. Chelovek Ego Zdorov'e. 2008;(4):128-32. (In Russ.)
4. Gusakovskaia EV. Expression of intoxication syndrome in rats with experimental peritonitis and aminoguanidine administration. V: Medzhidov MN, red. Materialy 69-i

Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov s mezhdunarodnym uchastiem, Makhachkala, 28 maia 2021 g. Makhachkala, RF: ALEF; 2021. P. 404-8. (In Russ.)

5. Patcula IuI, Vlasenko VS; Vseros nauch-issled in-t brutselleza i tuberkuleza zhivotnykh Sibir otd-niia Ros akad s/kh nauk, Gorodskaiia det klin bol'nitsa № 2 im VP Bisiarinoi, zaiavitel' i patentobladatel'. Method for determining the functional activity of neutrophils by the reduction reaction of nitroblue tetrazolium: pat RU 2415423S2: MPK G 01 N 33/48. 2011 Mar 27. (In Russ.)
6. Hladovec J, Rossman P. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats. Thromb Res. 1973 Dec;3(6):665-74. doi: 10.1016/0049-3848(73)90014-5

7. Granger DL, Taintor RR, Boockvar KS, Hibbs JB. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction. *Methods Enzymol.* 1996;268:142-51. doi: 10.1016/s0076-6879(96)68016-1
8. Rice-Evans CA, Diplock AT, Symons MCR, ed. *Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research.* London: Elsevier; 1991. 291 p.
9. Terentev AA. *Biochemistry of muscle tissue: ucheb posobie.* Moscow, RF: RNIMU im NI Pirogova; 2019. 76 p. (In Russ.)
10. Satriano J, Schwartz D, Ishizuka S, Lortie MJ, Thomson SC, Gabbai F, et al. Suppression of inducible nitric oxide generation by agmatine aldehyde: beneficial effects in sepsis. *J Cell Physiol.* 2001 Sep;188(3):313-20. doi: 10.1002/jcp.1119
11. Lebedev KA, Poniakina ID. *Immunology of pattern recognition receptors.* Integral Immunology. Moscow, RF: Librokom; 2017. 256 p. (In Russ.)
12. Sidney, M. M. Jr. Arginine Metabolism. *J Nutr.* 2016 Dec;146(12):2579S-2586S. doi: 10.3945/jn.115.226621
13. Milosh TS, Maksimovich NE. State of the vascular endothelium and prooxidant-antioxidant balance in pregnant rats under conditions of endotoxemia. *Patol Fiziologii Eksperim Terapii.* 2015;59(1):55-9. (In Russ.)

Submitted 16.12.2021

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Гусаковская Э.В. – ассистент кафедры патологической физиологии имени Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет;

Максимович Н.Е. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

Information about authors:

Husakouskaya E.V. – lecturer of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University;

Maksimovich N.Ye. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии им. Д.А. Маслакова. E-mail: hirurg8700@mail.ru – Гусаковская Эрна Валерьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov. E-mail: hirurg8700@mail.ru – Erna V. Husakouskaya.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

ПРУДНИКОВ А.Р., ЩУПАКОВА А.Н.

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 42-57.

SPECIAL FEATURES OF CHANGES IN INDICATORS OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

PRUDNIKOV A.R., SHCHUPAKOVA A.N.

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

Vestnik VGMU. 2022;21(1):42-57.

Резюме.

В проведенном исследовании у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС, стабильная стенокардия напряжения II функционального класса (ССН II ФК), инфаркт миокарда (ИМ)) по сравнению с практически здоровыми лицами был выявлен дисбаланс иммунологической реактивности организма, проявляющийся в виде увеличения концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, IgA, БАПНА-амидазы, количества В-лимфоцитов, ЦИК и уменьшения количества Т-лимфоцитов, концентрации IgM и IgG. Выявлено, что у пациентов с ИМ и ССН II ФК атеросклероз не ограничивался только одним сосудистым регионом, регистрировалось поражение экстракраниальных отделов мозговых артерий, абдоминальной части аорты, артерий нижних конечностей.

Поражение экстракраниальных отделов мозговых артерий у пациентов со ССН II ФК сопровождалось увеличением активности нейтрофильной эластазы, количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и уменьшением концентрации IgM, ИЛ-4, количества В-лимфоцитов, а у пациентов с ИМ – увеличением количества Т-лимфоцитов и уменьшением количества В-лимфоцитов. При поражении абдоминального отдела аорты у пациентов со ССН II ФК регистрировалось увеличение количества Т-лимфоцитов, нейтрофилов и уменьшение концентрации IgM, а у пациентов с ИМ – увеличение количества Т-лимфоцитов. Поражение артерий нижних конечностей у пациентов со ССН II ФК сопровождалось увеличением количества Т-лимфоцитов, молекул адгезии sVCAM-1, уменьшением концентрации IgM, активности БАПНА-амидазы, а у пациентов с ИМ – увеличением количества моноцитов, концентрации молекул sVCAM-1 и уменьшением концентрации ИЛ-6. При этом развитие мультифокального атеросклеротического поражения (МФА) периферических артерий сопровождалось только уменьшением концентрации IgM у пациентов со ССН II ФК.

Поражение передней межжелудочковой артерии у пациентов со ССН II ФК сочеталось с увеличением концентрации молекул sVCAM-1, а у пациентов с ИМ – с увеличением концентрации IgG и с уменьшением концентрации ИЛ-10. Поражение огибающей артерии у пациентов со ССН II ФК сочеталось с увеличением концентрации ЦИК, ФНО-α, а у пациентов с ИМ – с увеличением концентрации ИЛ-6. Поражение правой коронарной артерии не сопровождалось значимым изменением показателей системы иммунитета в изучаемых группах.

Ключевые слова: система иммунитета, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, цитокины, протеолитическая активность, сосудистые регионы.

Abstract.

In patients with various forms of coronary heart disease (effort angina pectoris of tension II functional class (EAP II FC), myocardial infarction (MI)) an imbalance of immunological reactivity was revealed compared to practically healthy individuals, which was manifested by the increasing of the IL-6 concentration, IL-8, IgA, BAPNA-amidase activity, B-lymphocytes count, circulating immune complexes (CIC) and the decreasing of T-lymphocytes count, IgM and IgG concentration. It was also found that in patients with MI and EAP II FC, atherosclerosis was not limited to only one

vascular region, lesions of the extracranial sections of the cerebral arteries, abdominal part of the aorta, arteries of the lower extremities were also recorded.

The lesion of extracranial cerebral arteries in patients with EAP II FC was accompanied by the increase of neutrophil elastase activity, the number of CIC and the decrease of IgM concentration, IL-4, B-lymphocytes count, and in patients with MI it was accompanied by the increase of T-lymphocytes count and the decrease of B-lymphocytes count. When the abdominal aorta was affected, patients with EAP II FC had increased T-lymphocytes count, neutrophils and decreased IgM concentration, and patients with MI had increased T-lymphocytes count. The lesion of the lower extremities arteries in patients with EAP II FC was accompanied by the increase of T-lymphocytes count, sVCAM-1 adhesion molecules, the decrease of IgM concentration, BAPNA-amidase activity, and in patients with MI it was accompanied by the increasing of monocytes count, concentration of sVCAM-1 molecules and the decreasing of IL-6 concentration. At the same time, the development of multifocal atherosclerotic lesion (MFA) of peripheral arteries was accompanied only by the decrease of IgM concentration in patients with EAP II FC.

The lesion of the anterior interventricular artery in patients with EAP II FC was combined with the increase of sVCAM-1 molecules concentration, and in patients with MI it was combined with the increase of IgG concentration and the decrease of IL-10 concentration. The lesion of the circumflex artery in patients with EAP II FC was combined with the increase of CIC concentration, TNF- α , and in patients with MI it was combined with increased IL-6 concentration. The lesion of the right coronary artery was not accompanied by any significant change in the immune system indicators in the studied groups of patients.

Key words: immune system, atherosclerosis, coronary heart disease, cytokines, proteolytic activity, vascular regions.

В марте 2001 г. в Женеве на семинаре Европейского общества атеросклероза P. Libby (США) в обзорном докладе «Воспаление при атеросклерозе» отметил, что воспаление присутствует на всех стадиях атерогенеза [1].

Таким образом, на протяжении последних десятилетий концепция атеросклероза изменилась с метаболической на воспалительную, что направило усилия ученых на поиск маркеров, которые отражают стадийность атерогенеза, т.е. появление и рост атеросклеротических бляшек (АСБ), а также механизм и момент ее дестабилизации [2-4]. Так, в большинстве публикаций по данной тематике маркерами прогрессирования атеросклероза с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий были признаны цитокины и их соотношения между собой (про- и противовоспалительные) (М.И. Лутай, 2004; Е.И. Чазов, 2008; В.В. Кухарчук, 2011; М.А. Данилова, 2011; О.Л. Барабаш, 2011; В.В. Кашталап, 2014; Р.М. Ridker 2009; Р. Libby, 2015).

По данным ряда исследований, существуют также и другие потенциальные маркеры прогрессирования атеросклероза, тесно взаимосвязанные с цитокинами: клеточные элементы иммунитета (например, Т- и В-лимфоциты), показатели гуморального иммунитета (различные иммуноглобулины), молекулы адгезии (например, VCAM-1), протеолитические ферменты (например, нейтрофильная эластаза) [2, 5].

Цель – определить изменения показателей системы иммунитета, сопровождающие поражение определенного сосудистого региона, у пациентов с различными формами ИБС (инфаркт миокарда, стабильная стенокардия напряжения II функционального класса).

Материал и методы

Исследование выполнялось в рамках инициативной темы «Оценка системы иммунитета и протеолитической активности сыворотки крови при атеросклерозе», номер госрегистрации 20181032. В исследовании принял участие 101 пациент в возрасте от 38 до 60 лет: 26 практически здоровых лиц (16 мужчин, 10 женщин, 1-ая группа, контрольная группа (КГ)), 52 пациента со стабильной стенокардией напряжения II ФК (36 мужчин, 16 женщин, 2-ая группа), 23 пациента с инфарктом миокарда (16 мужчин, 7 женщин, 3-я группа). Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена на рисунке 1.

Пациенты и лица КГ статистически значимо не различались ($p > 0,05$) по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), показателям липидного профиля, курению в анамнезе, только избыточная масса тела встречалась в КГ значимо реже ($p < 0,05$), чем у пациентов с ИБС. Кроме того, пациенты с ИБС статистически значимо не отличались по наличию сопутствующей патологии

Клиническая характеристика	Возраст (Ме:Лq-Uq)	1-ая группа, n=26	47 (39-53)	2-ая группа, n=52	57 (50,5-59,4)	3-я группа, n=23	57,1 (52-59)
	Индекс массы тела, кг/м ² (Ме:Лq-Uq)		24,97(23,66-25,51)		25,61(24,48-28,37)		25,26 (24,69-27,21)
	Избыточная масса тела, абс (%)		7 (26,9%)		37 (71,9%)		15 (65,2%)
	Общий холестерин, (ммоль/л)		4,8 (4,4-5,2)		4,6 (3,7-5,2)		4,7 (3,8-5,6)
	ХС ЛПНП, ммоль/л		2,91 (2,5-3,21)		2,78 (2-3,6)		2,8 (1,9-3,8)
	ХС ЛПВП, ммоль/л		1,31 (1,06-1,5)		1,3 (1,1-1,76)		1,6 (1,1-1,9)
	ТГ, ммоль/л		1,27 (0,92-1,62)		1,16 (1,1-1,54)		1,54 (1,1-1,8)
	Индекс атерогенности		2,66 (2,31-2,97)		2,44 (1,71-3,22)		2,42 (1,5-3,22)
	Артериальная гипертензия, абс. (%)		-		20 (38,4%)		10 (43,4%)
	1 степени		-		3 (5,7%)		3 (13,1%)
	2 степени		-		17 (32,7%)		7 (30,4%)
	Курение в анамнезе		-		6 (11,5%)		4 (17,4%)
	Инфаркт миокарда в анамнезе (давность более 6 мес.), абс. (%)		-		16 (30,7%)		-
	Язва двенадцатиперстной кишки, абс. (%)		-		7 (13,4%)		4 (17,3%)

Рисунок 1 – Клиническая характеристика обследованных пациентов: ХС ЛПНП – холестерин липопротеины низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеины высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Тип атеросклеротических бляшек	1 тип	«мягкая» гомогенная бляшка	→	Однородная эхонегативная	Сонографическая характеристика
	2 тип	гетерогенная гипохогенная бляшка	→	Преимущественно эхонегативная с содержанием гипохогенных зон более 50%	
	3 тип	гетерогенная гиперэхогенная бляшка	→	Преимущественно эхопозитивная с содержанием гиперэхогенных зон более 50%	
	4 тип	«плотная» гомогенная бляшка	→	Однородная эхопозитивная	
	5 тип	-	→	Неклассифицируемая, вследствие выраженного кальциноза, формирующего акустическую тень	

Рисунок 2 – Сонографическая классификация атеросклеротических бляшек артерий.

(артериальной гипертензии, язвы двенадцатиперстной кишки, $p > 0,05$).

Ультразвуковое исследование периферических артерий проводилось согласно приказу Министерства здравоохранения № 206 от 03.03.2009 г. и рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий [6]. Оценивали АСБ и их ультразвуковые характеристики в соответствии с классификацией Gray-Weal и Geroulakos (1993) (рис. 2). Степень атеросклеротического поражения сосудов, по данным эхографии, устанавливались по модифицированной методике К. Е. Sorenson (1993 г.).

Уровень цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО- α и растворимых молекул адгезии sVCAM-1 определен в сыворотке крови с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации соответствующих цитокинов в сыворотке крови человека компании «Вектор-Бест», (РФ) и Cloud-Clone corp. (США). Оценка показателей системы иммунитета (определение Т-лимфоцитов общих (CD3⁺), Т-лимфоцитов активных (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), Т-киллеры (CD3⁺CD8⁺), соотношение Т-хелперы/Т-киллеры, В-лимфоцитов (CD19⁺), содержания IgA, IgG, IgM, фагоцитарного звена иммунитета (фагоцитарное число, фагоцитарный

индекс), количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)) и протеолитических ферментов (нейтрофильной эластазы (НЭ) и БАПНА-амидазы) проводилась согласно общепринятой методике (Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, В.В. Янченко) [5, 7]. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков; для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее (M) с указанием стандартного отклонения (s); для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану (Me) с обозначением межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля ($Lq-Uq$). Корреляционный анализ проводился непараметрическим методом Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости 0,05 ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение

По данным коронарографии у 16 (30,7%) пациентов со ССН II ФК не выявлено наличие стенозов коронарных артерий более 50%, у 11 (21,1%) – обнаружено поражение одной коронарной артерии (стеноз более 50%), у 25 (48,1%) – поражение двух коронарных артерий. Среднее количество пораженных артерий составило $1,17\pm 0,6$. Бассейн правой коронарной артерии (ПКА) был поражен у 28 (53,8%) пациентов, бассейн передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) у 30 (57,6%), бассейн огибающей артерии (ОА) у 30 (57,6%) (рис. 3).

По данным коронарографии у всех пациентов 3-ей группы отмечалось поражение коронарных артерий. Однососудистое поражение в виде стеноза артерии более 50% обнаружено у 14 (60,8%) пациентов, двусосудистое – у 8 (34,7%) пациентов, трехсосудистое – у 1 (4,3%) пациента. Бассейн ПКА был поражен у 17 (73,9%) пациентов, бассейн ПМЖА у 13 (56,5%), бассейн ОА у 12 (52,1%). Среднее количество пораженных артерий составило $1,17\pm 0,6$.

Для оценки тяжести и распространенности атеросклероза коронарного русла у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий использовали шкалу Syntax score I. Количество баллов по данной шкале составило 11 ± 4 во 2-ой группе и $8,4\pm 4,4$ в 3-ей группе пациентов ($p>0,05$), что соответствует легкой степени тяжести коронарного атеросклероза [8]. Окклю-

зионное поражение у пациентов 2-ой группы не было обнаружено, что достоверно отличается от данных 3-ей группы, где окклюзии обнаружены у 12 пациентов (28,6%, $p=0,001$). Остальные показатели тяжести, распространенности атеросклеротического поражения не различались в обеих группах ($p>0,05$). По данным А. В. Генкеля (2017) [9], у пациентов со ССН II ФК отмечается преимущественное поражение ПМЖА (35% случаев), в нашем исследовании во 2-ой группе отмечалось практически равномерное поражение трёх магистральных (ПМЖА, ОА, ПКА) коронарных артерий. По данным исследований О. В. Хлынова и соавт. (2020) [10], у пациентов с ИМ преобладает однососудистое поражение у 52,2% пациентов, что сопоставимо с полученными нами данными (60,8% пациентов 3-ей группы).

На рисунке 4 представлены выявленные признаки атеросклероза в обследованных группах по данным эхографии.

Данные, представленные на рисунке 4, свидетельствуют в пользу того, что у пациентов с различными формами ИБС толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА) ($p<0,001$), подвздошных артерий ($p=0,001$), а в 3-ей группе и бедренных артерий ($p=0,03$) достоверно превышали значения, полученные в контрольной группе. Обнаружено, что среднее значение ширины просвета абдоминальной части аорты на всем протяжении в 3-ей группе было достоверно больше показателей, полученных в контрольной группе ($p=0,045$) и не отличалось от значений, полученных во 2-ой группе ($p>0,05$). Следует отметить, что АСБ в контрольной группе выявлены не были, а также не выявлено значимых различий между степенью стеноза и типами АСБ, обнаруженными у пациентов с различными формами ИБС.

Обнаружено, что у пациентов с поражением коронарных артерий атеросклероз не ограничивался только одним сосудистым регионом ($p>0,05$): регистрировалось поражение экстракраниальных отделов мозговых артерий (96,1% – 2-ая группа, 91,3% – 3-я группа), абдоминальной части аорты (88,4% – 2-ая группа, 95,6% – 3-я группа), артерий нижних конечностей (28,8% – 2-ая группа, 39,1% – 3-я группа). У пациентов с ИМ чаще, чем у пациентов со ССН II ФК, встречается поражение двух и более периферических сосудистых регионов в 1,99 раза (30,7% и 15,7% соответственно, $p=0,001$), что согласуется с данными исследования COMPASS (2018), где рас-

			2-я группа, степень стеноза 50-69%, n (%)	2-я группа, степень стеноза 70-99%, n (%)	3-я группа, степень стеноза 50-69%, n (%)	3-я группа степень стеноза 70-99%, n (%)	3-я группа, окклюзия, n (%)
			↓	↓	↓	↓	↓
Локализация стенозов, (n; %)			→ 30 (68,1%)	14 (31,8%)	17 (40,4%)	13 (30,9%)	12 (28,6%)
Ствол левой коронарной артерии			→ 2 (4,5%)	-	-	-	-
ПМЖА	Проксимальная часть	→	4 (9,1%)	-	3 (7,1%)	1 (2,3%)	-
	Медиальная часть	→	4 (9,1%)	-	3 (7,1%)	3 (7,1%)	2 (4,7%)
	Дистальная часть	→	2 (4,5%)	1 (2,2%)	-	-	1 (2,3%)
ОА	Проксимальная часть	→	2 (4,5%)	1 (2,2%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	-
	Медиальная часть	→	1 (2,2%)	1 (2,2%)	-	1 (2,3%)	1 (2,3%)
	Дистальная часть	→	-	2 (4,5%)	-	-	-
Артерия тупого края			→ 3 (6,8%)	2 (4,5%)	1 (2,3%)	3 (7,1%)	2 (4,7%)
ПКА	Проксимальная часть	→	3 (6,8%)	2 (4,5%)	4 (9,5%)	1 (2,3%)	2 (4,7%)
	Медиальная часть	→	4 (9,1%)	2 (4,5%)	1 (2,3%)	2 (4,7%)	2 (4,7%)
	Дистальная часть	→	3 (6,8%)	1 (2,2%)	-	1 (2,3%)	1 (2,3%)
Задненисходящая артерия			→ 1 (2,2%)	-	-	-	-
Заднелатеральная артерия			→ 1 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,3%)	-	1 (2,3%)

Рисунок 3 – Распространенность и тяжесть поражения коронарных артерий у пациентов 2-ой (n=44) и 3-ей (n=42) групп по данным коронарографии:

ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

		Группа, n АСБ	1-й тип АСБ	2-й тип АСБ	3-й тип АСБ	4-й тип АСБ	5-й тип АСБ	Ширина просвета	Толщина КИМ, мм	Степень стеноза, %
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Сосуд	Абдоминальная часть аорты	1 (n=20)	0 (0%)	1 (5%)	18 (90%)	1 (5%)	0 (0%)	16,71±3,41	–	22 (15-25)
								15,88±1,8		
								14,03±1,35#		
		2 (n=37)	2 (5,4%)	1 (2,7%)	23 (62,1%)	0 (0%)	1 (2,7%)	16,8±3,71	–	26,23 (16,93-35,53)
								15,11±2,1		
								13,76±0,64#		
		3 (n=0)	–	–	–	–	–	14,5±5,4	–	–
								13,5±2,9		
								12,0±2,4#		
	Подвздошные артерии	1 (n=9)	1 (11,1%)	0 (0%)	2 (22,2%)	6 (66,7%)	0 (0%)	9,58±1,26	0,99±0,16	21,5 (18,5-26,5)
		2 (n=34)	2 (5,9%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	28 (87,5%)	0 (0%)	9,12±1,4	1,05±0,18	34,52 (25,7-43,33)
		3 (n=0)	–	–	–	–	–	8,0±1,3	0,84±0,09*#	–
	Бедренные артерии	1 (n=12)	0 (0%)	3 (25%)	7 (58,3%)	2 (16,7%)	0 (0%)	6,32±1,46	0,79±0,11	19 (17,5-35,5)
		2 (n=19)	1 (5,2%)	7 (36,9%)	9 (47,3%)	2 (10,5%)	0 (0%)	6,65±1,44	0,65±0,2	27,70 (12,53-43,3)
		3 (n=0)	–	–	–	–	–	6,5±0,9	0,65±0,16	–
	Подколенные артерии	1 (n=15)	1 (6,7%)	4 (26,6%)	10 (66,7%)	0 (0%)	0 (0%)	5,98±0,95	0,87±0,14	26 (16-30)
		2 (n=26)	0 (0%)	8 (30,7%)	18 (69,3%)	0 (0%)	0 (0%)	6,1±1,1	0,78±0,11	33,67 (17,01-50,34)
		3 (n=0)	–	–	–	–	–	6,1±1,35	0,83±0,12	–
	Общие сонные артерии	1 (n=37)	2 (5,4%)	17 (45,9%)	16 (43,2%)	0 (0%)	2 (5,4%)	6,02±1,11	1,1±0,2	36,25 (27,25-44)
		2 (n=60)	3 (5%)	15 (25%)	39 (55,7%)	1 (1,6%)	2 (3,3%)	6,67±0,91	1,06±0,18	29,53 (18,22-40,82)
		3 (n=0)	–	–	–	–	–	6,5±2,1	0,71±0,15*#	–
	Внутренние сонные артерии	1 (n=25)	3 (12%)	12 (48%)	10 (40%)	0 (0%)	1 (4%)	4,8±0,73	–	33,25 (26,75-41,75)
		2 (n=47)	3 (6,3%)	14 (29,7%)	28 (59,5%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	5,09±0,84	–	37,23 (21,03-53,41)
		3 (n=0)	–	–	–	–	–	4,8±1,7	–	–
	Наружные сонные артерии	1 (n=11)	2 (18%)	4 (36,4%)	5 (45,4)	0 (0%)	0 (0%)	3,64±0,65	–	41,52 (35,14-48,8)
		2 (n=21)	2 (9,5%)	6 (28,5%)	13 (61,9%)	0 (0%)	0 (0%)	4,09±0,64	–	48 (32,05-63,94)
		3 (n=0)	–	–	–	–	–	3,9±1,82	–	–

Рисунок 4 – Эхографические признаки атеросклероза в обследованных группах: * – $p<0,05$ при сравнении КГ и 2-ой группы, # – $p<0,05$ при сравнении КГ и 3-ей группы; АСБ – атеросклеротическая бляшка, КИМ – комплекс интима-медиа.

Параметр	Группы пациентов			P
	1 группа (n=26) Me;LQ-UQ	2 группа (n=52) Me;LQ-UQ	3 группа (n=23) Me;LQ-UQ	
↓	↓	↓	↓	↓
ИЛ-4, пг/мл	→ 0,53; 0,29-0,82	- 0,67; 0,53-0,82	- 0,63; 0,43-1,16	- $p^{1-2}=0,636$, $p^{1-3}=0,109$, $p^{2-3}=0,217$
ИЛ-6, пг/мл	→ 1,03; 0,21-1,79	- 1,41; 0,97-8,61	- 8,54; 4,78-18,924	- $p^{1-2}=0,038^*$, $p^{1-3}<0,001^*$, $p^{2-3}=0,011^*$
ИЛ-8, пг/мл	→ 10,123; 9,07-13,7	- 10,802; 7,22-14,2	- 18,824; 8,95-66,05	- $p^{1-2}=0,427$, $p^{1-3}=0,02^*$, $p^{2-3}=0,047^*$
ИЛ-10, пг/мл	→ 3,25; 1,78-5,41	- 2,74; 2,26-3,97	- 2,74; 2,19-5,39	- $p^{1-2}=0,439$, $p^{1-3}=0,688$, $p^{2-3}=0,689$
ИЛ-18, пг/мл	→ 221,33; 179,96-322,9	- 228,23; 196,41-259	- 194,81; 129,56-320	- $p^{1-2}=0,430$, $p^{1-3}=0,259$, $p^{2-3}=0,866$
ФНО- α , пг/мл	→ 8,45; 7,37-12,17	- 7,76; 5-14,182	- 13,423; 7,01-38,955	- $p^{1-2}=0,322$, $p^{1-3}=0,109$, $p^{2-3}=0,029^*$
sVCAM-1, пг/мл	→ 36,79; 27,125-46,92	- 30,85; 22,93-40,124	- 44,919; 29,86-68,29	- $p^{1-2}=0,217$, $p^{1-3}=0,184$, $p^{2-3}=0,031^*$
Нейтрофильная эластаза, пкат	→ 0,456; 0,223-0,647	- 0,459; 0,293-0,649	- 0,527; 0,303-0,914	- $p^{1-2}=0,315$, $p^{1-3}=0,209$, $p^{2-3}=0,684$
БАПИНА-амидаза, пкат	→ 1,193; 0,962-1,446	- 1,589; 1,017-2,26	- 1,82; 1,259-3,063	- $p^{1-2}=0,049^*$, $p^{1-3}=0,005^*$, $p^{2-3}=0,049^*$

Рисунок 5 – Уровень цитокинов, количество молекул sVCAM-1 и активность протеолитических ферментов в сыворотке крови обследованных лиц: * – $p<0,05$.

пространённость мультифокального атеросклероза (МФА) у пациентов с хронической ИБС составила около 20% [11] и MESA, где развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий прогнозировалось с большей долей вероятности при включении в модель наличие АСБ в сонных артериях, чем наличие традиционных факторов риска [12]. Также у пациентов с ИМ АСБ в сонных артериях выявлялась в 1,71 раза (2,5 (2-5) и 1,46 (0-6), $p=0,006$) чаще, больше суммарная площадь обнаруженных АСБ в сонных артериях в 1,48 раза (0,61(0,38-1,56) см^2 и 0,41 (0,047-1,6) см^2 , $p=0,045$), что согласуется с данными исследования Tromsø (2012), где была выявлена прямая связь между величиной общей площади АСБ в сонных артериях и возникновением инфаркта миокарда [13].

Установлено, что атеросклеротическое поражение периферических артерий у пациентов с различными формами ИБС проявлялось в виде преобладания 2-ой степени поражения согласно классификации Sorensen (41% – 2-ая группа, 44,9% – 3-я группа), повышенной экзогенности сосудистой стенки (42,3% – 2-ая группа, 40,5% – 3-я группа); преобладания локальных (66,7% – 2-ая группа, 56,9% – 3-я группа), единичных (83,9% – 2-ая группа, 81,9% – 3-я группа), без признаков кальциноза (86,2% – 2-ая группа, 81,9% – 3-я группа) гетерогенных АСБ 3-го типа по классификации Gray-Weal и Geroulakos (74,5% – 2-ая группа, 73,1% – 3-я группа), стенозирующих просвет менее чем на 50% (77,8% – 2-ая группа, 92,2% – 3-я группа) и расположенных в области бифуркации сосудов (66,7% – 2-ая группа, 77,8% – 3-я группа) с переходом на соседние артерии. При этом достоверных различий между группами по вышепредставленным параметрам обнаружено не было ($p>0,05$). Полученные результаты согласуются с данными О.А. Погореловой (2017), где у пациентов с ОКС и у пациентов с хронической ИБС также преобладал 3-й тип АСБ (77,8% у пациентов с ИМ и 64,4 % у пациентов со ССН II ФК) [14]. По данными А.Ю. Вишняковой (2020), у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе в возрасте от 47 до 70 лет преобладали локальные (75,8%), гиперэкзогенные (51%), гетерогенные (59%) АСБ в экстракраниальных участках сонных артерий, что может свидетельствовать о потенциальном риске развития у обследованных пациентов повторного сердечно-сосудистого события в виде нарушения мозговой гемодинамики и также согласуются с полученными нами резуль-

татами [15]. С другой стороны, в исследовании А. В. Генкеля (2017) не выявлено преобладающего типа АСБ у пациентов с различными формами ИБС: у пациентов 1-ый, 2-ой и 3-ий типы АСБ встречались в 25-30% случаев [9].

На рисунке 5 приведены данные об уровне цитокинов, количестве молекул адгезии sVCAM-1 и активности протеолитических ферментов в сыворотке крови обследованных лиц.

По данным, представленным на рисунке 5, у пациентов 3-ей группы наблюдается увеличение концентрации в сыворотке крови ИЛ-6 в 8,29 раза ($p<0,001$), ИЛ-8 – в 1,86 ($p=0,047$), активность БАПНА-амидазы – в 1,52 ($p<0,001$) по сравнению с лицами КГ, а также увеличение уровня ИЛ-6 в 6,05 раза ($p=0,011$), ИЛ-8 – в 1,74 ($p=0,02$), ФНО- α – в 1,73 ($p=0,029$), sVCAM-1 – в 1,45 ($p=0,031$) по сравнению с пациентами 2-ой группы. При сравнении данных 1-ой и 2-ой групп обнаружено, что уровень ИЛ-6 и активность БАПНА-амидазы в 1,37 раза ($p=0,038$) и в 1,33 раза ($p=0,049$) были выше у пациентов 2-ой группы, чем у лиц КГ 1-ой группы, соответственно. Уровень цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-18 и активность НЭ между перечисленными группами статистически значимо ($p>0,05$) не различались.

На рисунке 6 представлены данные о показателях Т- и В-клеточного иммунитета в обследованных группах.

По данным, представленным на рисунке 6, у пациентов 3-ей группы было ниже, чем у лиц 1-ой группы количество Т-лимфоцитов общих (в абсолютных цифрах) в 1,2 раза ($p<0,001$), уровня IgM – в 2,38 ($p<0,001$), IgG – в 1,43 ($p=0,017$). Количество ЦИК и уровень IgA были выше в 1,44 раза ($p<0,001$) и в 1,25 ($p<0,001$) соответственно. Различий между показателями системы иммунитета во 2-ой и 3-ей группах не обнаружено ($p>0,05$). Во 2-ой группе пациентов были выявлены достоверные различия ($p<0,05$) в сравнении с данными, полученными в 1-ой группе по количеству Т-лимфоцитов общих (CD3+) в абсолютных и относительных цифрах ниже в 1,43 раза, В-лимфоцитов (CD19+) – выше в 1,38 раза, ЦИК – в 1,32 выше. Также выявлены различия по уровню IgA – в 1,27 выше, IgG – ниже в 1,35 раза, IgM – в 2,04 раза, чем у лиц 1-ой группы. Различий по уровню остальных показателей (Т-хелперы, Т-киллеры, ИРИ, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) системы иммунитета не обнаружено.

В исследованных группах увеличение распространённости атеросклероза сопровождалось

Параметр	Группы пациентов			P
	1 группа (n=26) Me;LQ-UQ	2 группа (n=52) Me;LQ-UQ	3 группа (n=23) Me;LQ-UQ	
↓	↓	↓	↓	↓
Т-лимфоциты общие (CD3 ⁺), 10 ⁹ /л	→ 1,36; 1,11-2,05	- 0,91; 0,67-1,66	- 0,95; 0,55-1,48	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ <0,001*, p ²⁻³ =0,335
Т-лимфоциты активные (CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺), 10 ⁹ /л	→ 0,679; 0,61-0,72	- 0,62; 0,56-0,7	- 0,569; 0,487-0,64	- p ¹⁻² =0,345, p ¹⁻³ =0,077, p ²⁻³ =0,065
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺), 10 ⁹ /л	→ 0,553; 0,477-0,612	- 0,473; 0,4-0,558	- 0,547; 0,486-0,632	- p ¹⁻² =0,087, p ¹⁻³ =0,121, p ²⁻³ =0,087
Т-киллеры (CD3 ⁺ CD8 ⁺), 10 ⁹ /л	→ 0,415; 0,346-0,523	- 0,395; 0,294-0,412	- 0,382; 0,298-0,448	- p ¹⁻² =0,065, p ¹⁻³ =0,072, p ²⁻³ =0,104
Т-хелперы / Т-киллеры	→ 1,85; 1,32-2,34	- 1,57; 1,03-2,12	- 1,63; 1,12-1,93	- p ¹⁻² =0,115, p ¹⁻³ =0,142, p ²⁻³ =0,174
В-лимфоциты (CD19 ⁺), 10 ⁹ /л	→ 0,31; 0,21-0,5	- 0,43; 0,29-0,83	- 0,34; 0,18-0,61	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ <0,001*, p ²⁻³ =0,058
Ig A, г/л	→ 1,59; 1,35-1,83	- 2,4; 1,9-2,9	- 1,99; 1,6-2,7	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ <0,001*, p ²⁻³ =0,304
Ig M, г/л	→ 1,74; 1,42-2,06	- 0,85; 0,51-1,46	- 0,73; 0,51-1	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ <0,001*, p ²⁻³ =0,315
Ig G, г/л	→ 13,66; 10,93- 16,39	- 10,13; 9,52-11,02	- 9,53; 8,25-11,09	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ =0,017*, p ²⁻³ =0,441
ЦИК, ед.	→ 49,3; 34,76- 63,84	- 65; 52-82	- 71; 60-97	- p ¹⁻² <0,001*, p ¹⁻³ <0,001*, p ²⁻³ =0,19
Фагоцитарный индекс,%	→ 71,49; 69,46- 73,52	- 71; 62-80	- 73; 65-84	- p ¹⁻² =0,87, p ¹⁻³ =0,907, p ²⁻³ =0,932
Фагоцитарное число, ед.	→ 8,5; 7,5-9,8	- 8,7; 7,5-10,4	- 8,2; 7,4-10	- p ¹⁻² =0,85, p ¹⁻³ =0,122, p ²⁻³ =0,194

Рисунок 6 – Показатели Т- и В- клеточного иммунитета в обследованных группах.

Периферическая артерия	→	Абдоминальная часть аорты	Артерии нижних конечностей						Сонные артерии					
Фактор	→	Т-лимфоциты общие (CD3 ⁺)	Моноциты		sVCAM-1		ИЛ-6		Т-лимфоциты общие (CD3 ⁺)	ИЛ-6		В-лимфоциты (CD19 ⁺)		
Степень выраженности атеросклероза	→	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	1 2	
Значение	→	1,28 (1,02-1,29) 1,1 (1,02-1,17)	0,94 (0,86-0,97) 0,7 (0,55-0,78)	59,5 (23,82-78,76) 30,85 (22,93-32,68)	3,86 (1,9-5,75) 9,72 (7,37-19,41)	1,25 (1,19-1,28) 1,07 (1,023-1,17)	6,73 (3,15-9,7) 16,23 (12,41-23,1)	0,39 (0,34-0,43) 0,52 (0,44-0,63)						
P	→	0,017	0,0006	0,002	0,017	0,0003	0,039	0,01						

Рисунок 7 – Изменение значения параметров системы иммунитета при различной степени выраженности поражения артерий у пациентов 2-ой группы (p<0,05): 1 – с наличием АСБ, 2 – без наличия АСБ.

поражением периферических артерий в виде роста количества АСБ как в сонных артериях, так и во всех изученных артериях в целом, а также регистрировалось увеличение суммарной площади АСБ. Данные изменения сочетались с достоверным изменением различных компонентов системы иммунитета (приведены значения корреляций с вышеперечисленными параметрами тяжести атеросклероза периферических артерий, $p < 0,05$). Так, у пациентов со ССН II ФК данные изменения проявлялись в виде увеличения количества Т-лимфоцитов общих ($r=0,396$), активности НЭ ($r=0,529$), концентрации молекул адгезии sVCAM-1 ($r=0,444$), а также уменьшения количества В-лимфоцитов ($r=-0,296$) и концентрации IgM ($r=-0,284$). У пациентов с ИМ происходило изменение следующих компонентов СИ: увеличение количества Т-лимфоцитов ($r=0,284-0,441$), содержания ИЛ-8 ($r=0,48$), уменьшение количества В-лимфоцитов ($r=-0,414$) и концентрации ИЛ-6 ($r=-0,4453$), ИЛ-10 ($r=-0,43$). Увеличение распространенности периферического атеросклероза, в целом, в обеих группах сопровождалось

увеличением количества Т-лимфоцитов общих, уменьшением количества В-лимфоцитов.

На основании полученных результатов был произведен поиск параметров СИ, которые статистически значимо изменяются при различной степени тяжести и распространенности (МФА) атеросклеротического поражения артерий того или иного сосудистого региона (рис. 7, 8). В качестве критерия степени тяжести атеросклероза принималось наличие/отсутствие АСБ.

Данные, представленные на рисунке 7, демонстрируют, что у пациентов со ССН 2 II ФК при поражении артерий брюшной полости количество Т-лимфоцитов общих увеличивается на 12%, нейтрофилов – на 8%, концентрация IgM уменьшается на 78%; при поражении артерий нижних конечностей увеличивается количество Т-лимфоцитов общих на 19%, концентрация молекул sVCAM-1 – на 33%, концентрация IgM уменьшается на 39%, активность БАПНА-амидазы – на 65%; при поражении экстракраниальных отделов мозговых артерий концентрация НЭ увеличивается на 17%, количество ЦИК – на 18%,

Периферическая артерия	Абдоминальная часть аорты	Фактор, ед.	Т-лимфоциты общие, *10 ⁹ /л	Степень выраженности атеросклероза	1	Значение	1,14 (1,05-1,24)	Р	0,031
			IgM, г/л		2		1,02 (0,97-1,12)		0,011
	Артерии нижних конечностей		Т-лимфоциты общие, *10 ⁹ /л		1		0,51 (0,49-0,82)		0,003
			IgM, г/л		2		0,91 (0,74-1,52)		0,041
			БАПНА-амидаза, пкат		1		1,24 (1,12-1,31)		0,03
			sVCAM-1, пг/мл		2		1,05 (0,99-1,17)		0,001
	Сонные артерии		IgM, г/л		1		0,64 (0,5-0,9)		0,048
			В-лимфоциты, *10 ⁹ /л		2		0,89 (0,74-1,52)		0,03
			Нейтрофильная эластаза, пкат		1		0,075 (0,04-0,15)		0,027
			ИЛ-4, пг/мл		2		0,124 (0,088-0,176)		0,045
			ЦИК, усл.ед.		1		40,92 (26,89-67,4)		0,045
			IgM, г/л		2		30,85 (22,93-32,68)		0,005
	МФА		IgM, г/л		1		0,8 (0,49-0,95)		
					2		1,19 (0,7-1,68)		
					1		0,49 (0,39-0,53)		
					2		0,53 (0,46-0,58)		
					1		0,495 (0,398-0,9)		
					2		0,424 (0,321-0,74)		
					1		0,57 (0,33-1,49)		
					2		0,72 (0,58-1,88)		
			1		82 (68-92)				
			2		69,5 (51-88)				
			1		0,76 (0,5-1,1)				
			2		0,97 (0,85-1,9)				

Рисунок 8 – Изменение значения параметров системы иммунитета при различной степени выраженности и распространенности (МФА) поражения артерий различных сосудистых регионов у пациентов 3-ей группы ($p < 0,05$): 1 – с наличием АСБ, 2 – без наличия АСБ, МФА – мультифокальный атеросклероз.

Показатели тяжести коронарного атеросклероза											
Стеноз более 50% огибающей артерии ЛКА						Стеноз более 50% правой коронарной артерии		SYNTAX score I (баллы по шкале)			
↓						↓		↓			
ССН II ФК			ИМ			ССН II ФК		ССН II ФК		ИМ	
↓			↓			↓		↓		↓	
ИЛ-6	ИЛ-18	Т-лимфоциты (CD3 ⁺)	ИЛ-8	ФНО-α	ЦИК	БАПНА-амидаза		БАПНА-амидаза	Нейтрофильная эластаза	Т-лимфоциты (CD3 ⁺)	IgA
↓			↓			↓		↓		↓	
-0,466	0,501	0,396	0,489	0,576	0,391	-0,348		-0,275	-0,391	0,4	-0,413
R											

Рисунок 9 – Корреляционные взаимосвязи между показателями тяжести коронарного атеросклероза и иммунологическими параметрами во 2-ой и 3-ей группах пациентов.

Группа пациентов	→	ССН II ФК						ИМ								
		↓	↓				↓	↓	↓				↓			
Коронарная артерия	→	Передняя межжелудочковая артерия		Огибающая артерия				Правая коронарная артерия	Огибающая артерия		Передняя межжелудочковая артерия				Правая коронарная артерия	
		↓	↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Фактор	→	sVCAM-1, пг/мл		ЦИК, усл.ед.		ФНО-α, пг/мл		-	ИЛ-6, пг/мл		IgG, г/л		ИЛ-10, пг/мл		-	
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Степень выраженности атеросклероза	→	1 2		1 2		1 2		1 2	1 2		1 2		1 2		1 2	
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Значение	→	39,17 (26,89-40,87)		80,5 (63-96)		68 (51-81)		69,18 (4,15-192,45)		34,25 (8,01-45,15)		-		-		
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Р	→	0,044		0,03		0,03		-		0,04		0,04		0,01		-

Рисунок 10 – Изменение значения параметров системы иммунитета при различной степени выраженности поражения коронарных артерий у пациентов 2-ой и 3-ей групп (p<0,05): 1 – с наличием АСБ, 2 – без наличия АСБ, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

концентрация IgM уменьшается на 49%, ИЛ-4 – на 26%, количество В-лимфоцитов – на 10%; при мультифокальном поражении уменьшается концентрация IgM на 28%, что согласуется с данными многочисленных исследователей [8, 16-19].

Данные, представленные на рисунке 8, демонстрируют, что у пациентов с ИМ при поражении артерий брюшной полости количество Т-лимфоцитов общих увеличивается на 16%; при поражении артерий нижних конечностей увеличивается количество моноцитов на 75%, концентрация молекул sVCAM-1 – на 93%, концентрация ИЛ-6 уменьшается в 2,52 раза; при поражении экстракраниальных отделов мозговых артерий количество Т-лимфоцитов общих увеличивается на 17%, концентрация ИЛ-6 уменьшается в 2,41 раза, количество В-лимфоцитов – на 10%, что согласуется с данными многочисленных исследователей [8, 16-19].

На рисунке 9 представлены значимые корреляции ($p < 0,05$) между показателями системы иммунитета у пациентов 2-ой и 3-ей групп и параметрами тяжести коронарного атеросклероза. С увеличением количества и степени стеноза пораженных коронарных артерий в 3-ой группе пациентов возрастал уровень цитокинов ИЛ-8 в 1,2 раза ($p = 0,049$) и ФНО- α – в 2,7 раза ($p = 0,017$), что согласуется с данными исследователей [14, 16]. С другой стороны, локализация симптом-связанной артерии у пациентов 3-ей группы не коррелировала с уровнем изучаемых иммунологических параметров, что согласуется с данными В.В. Кашталапа и соавт. (2015) [17].

На основании полученных результатов был произведен поиск параметров СИ, которые статистически значимо изменяются при различной степени тяжести и распространенности поражения коронарных артерий (рис. 10). В качестве критерия степени тяжести атеросклероза принималось наличие / отсутствие гемодинамически тяжелых стенозов, т.е. стенозов более 70% согласно классификации SCCT (Американского общества диагностов, занимающихся КТ визуализацией сердца).

Данные, представленные на рисунке 10, демонстрируют, что у пациентов со ССН II ФК при поражении ОА количество ЦИК увеличивается на 18%; концентрация ФНО- α увеличивается в 2,01 раза; при поражении ПМЖА увеличивается концентрация молекул sVCAM-1 на 26%. У пациентов с ИМ при поражении ОА концентрация ИЛ-6 увеличивается на 81%, при поражении

ПМЖА концентрация IgG уменьшается на 16%, а ИЛ-10 – в 3,67 раза.

Заключение

В проведенном исследовании у пациентов с различными формами ИБС (ИМ, ССН II ФК) по сравнению с практически здоровыми лицами был выявлен дисбаланс иммунологической реактивности организма: увеличение концентрации ИЛ-6 (в 1,37 раза, $p = 0,038$ – группа ССН II ФК, в 6,29, $p < 0,001$ – группа ИМ), ИЛ-8 (в 1,86 раза, $p = 0,047$ – группа ИМ), IgA (на 50,9%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 25,1%, $p < 0,001$ – группа ИМ), БАПНА-амидазы (в 1,33 раза, $p = 0,049$ – группа ССН II ФК, в 1,52, $p < 0,001$ – группа ИМ), количества В-лимфоцитов (на 24%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 20,5%, $p < 0,001$ – группа ИМ), ЦИК (на 31,8%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 48%, $p < 0,001$ – группа ИМ) и уменьшение количества Т-лимфоцитов (на 24,5%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 16,6%, $p < 0,001$ – группа ИМ), концентрации IgM (на 51,1%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 57,0%, $p < 0,001$ – группа ИМ) и IgG (на 25,8%, $p < 0,001$ – группа ССН II ФК, на 30,0%, $p < 0,001$ – группа ИМ). При этом большая распространенность атеросклеротического поражения периферических (экстракраниальных отделов мозговых артерий, абдоминального отдела аорты, артерий нижних конечностей) артерий у пациентов с ИМ сопровождалась повышением концентрации ИЛ-6 в 6,05 раза ($p = 0,011$), ИЛ-8 в 1,74 ($p = 0,02$), ФНО- α в 1,73 ($p = 0,029$), sVCAM-1 в 1,45 ($p = 0,031$).

Выявлено, что у пациентов с поражением коронарных артерий атеросклероз не ограничивался только одним сосудистым регионом ($p > 0,05$): регистрировалось поражение экстракраниальных отделов мозговых артерий (96,1% – группа ССН II ФК, 91,3% – группа ИМ), абдоминальной части аорты (88,4% – группа ССН II ФК, 95,6% – группа ИМ), артерий нижних конечностей (28,8% – группа ССН II ФК, 39,1% – группа ИМ). Установлено, что атеросклеротическое поражение периферических артерий у пациентов с поражением коронарных артерий проявлялось в виде преобладания 2-ой степени поражения согласно классификации Sorensen (41% – группа ССН II ФК, 44,9% – группа ИМ), повышенной экзогенности сосудистой стенки (42,3% – группа ССН II ФК, 40,5% – группа ИМ); преобладания локальных (66,7% – группа ССН II ФК, 56,9% –

группа ИМ), единичных (83,9% – группа ССН II ФК, 81,9% – группа ИМ), без признаков кальциноза (86,2% – группа ССН II ФК, 81,9% – группа ИМ) гетерогенных АСБ 3-го типа по классификации Gray—Weal и Geroulakos (74,5% – группа ССН II ФК, 73,1% – группа ИМ), стенозирующих просвет менее чем на 50% (77,8% – группа ССН II ФК, 92,2% – группа ИМ) и расположенных в области бифуркации сосудов (66,7% – группа ССН II ФК, 77,8% – группа ИМ) с переходом на соседние артерии. При этом достоверных различий между группами по выше представленным параметрам обнаружено не было ($p > 0,05$).

Поражение экстракраниальных отделов мозговых артерий у пациентов со ССН II ФК сопровождалось увеличением активности НЭ на 17% ($p = 0,027$), количества ЦИК на 18% ($p = 0,045$) и уменьшением концентрации IgM на 49% ($p = 0,048$), ИЛ-4 на 26% ($p = 0,045$), количества В-лимфоцитов на 10% ($p = 0,03$), а у пациентов с ИМ – увеличением количества Т-лимфоцитов на 17% ($p = 0,0003$) и уменьшением ИЛ-6 в 2,41 раза ($p = 0,039$) и количества В-лимфоцитов на 10% ($p = 0,01$). При поражении абдоминального отдела аорты у пациентов со ССН II ФК регистрировалось увеличение количества Т-лимфоцитов на 12% ($p = 0,031$), нейтрофилов на 8% ($p = 0,012$) и уменьшение концентрации IgM на 78% ($p = 0,011$), а у пациентов с ИМ – увеличение количества Т-лимфоцитов на 16% ($p = 0,017$). Поражение артерий нижних конечностей у пациентов со ССН II ФК сопровождалось увеличением количества Т-лимфоцитов на 19% ($p = 0,003$), молекул sVCAM-1 на 33% ($p = 0,001$), уменьшением концентрации IgM на 39% ($p = 0,041$), активности БАПНА-амидазы на 65% ($p = 0,03$), а у пациентов с ИМ – увеличением количества моноцитов на 75% ($p = 0,0006$), концентрации молекул sVCAM-1 на 93% ($p = 0,002$) и уменьшением концентрации ИЛ-6 в 2,52 раза ($p = 0,017$). Таким образом, атеросклеротическое поражение периферических артерий различных сосудистых регионов сопровождалось изменением параметров системы иммунитета: при поражении экстракраниальных отделов мозговых артерий в обеих группах это уменьшение количества В-лимфоцитов, артерий брюшной полости – увеличение Т-лимфоцитов. При этом развитие мультифокального атеросклеротического поражения периферических артерий сопровождалось только уменьшением концентрации IgM у пациентов со ССН II ФК на 27,6% ($p = 0,005$).

Поражение ПМЖА у пациентов со ССН II ФК сочеталось с увеличением концентрации молекул sVCAM-1 на 26% ($p = 0,044$), а у пациентов с ИМ – увеличением концентрации IgG на 16% ($p = 0,04$) и уменьшением концентрации ИЛ-10 в 3,67 раза ($p = 0,01$). Поражение ОА у пациентов со ССН II ФК сочеталось с увеличением концентрации ЦИК на 18% ($p = 0,03$), ФНО- α – в 2,01 раза ($p = 0,03$), а у пациентов с ИМ – увеличением концентрации ИЛ-6 на 81% ($p = 0,04$). Поражение ПКА не сопровождалось значимым изменением показателей системы иммунитета в изучаемых группах.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: работа выполнена в рамках инициативной темы «Оценка системы иммунитета и протеолитической активности сыворотки крови при атеросклерозе», № госрегистрации 20181032.

Information about the source of support in the form of grants, equipment, medicinal agents: the study was carried out within the framework of the initiative theme «The evaluation of the immunity system and proteolytic activity of blood serum in atherosclerosis», State Registration No. 20181032.

Литература

1. Покровская, Е. В. Атеросклероз и иммунная система : (по материалам семинара Европейского общества атеросклероза) / Е. В. Покровская // Кардиология. – 2001. – № 10. – С. 69–73.
2. Шаленкова, М. А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца / М. А. Шаленкова, Э. Т. Мухаметова, З. Д. Михайлова // Клиническая медицина. – 2013. – № 11. – С. 14–20.
3. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis / E. Ammirati [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2015 Feb. – Vol. 179, N 2. – P. 173–187.
4. Ишемическая болезнь сердца / О. П. Шевченко [и др.]. – Москва : Реафарм, 2005. – 416 с.
5. Прудников, А. Р. Ферментативная протеолитическая активность, которая определяется в биологических объектах / А. Р. Прудников, А. Н. Щупакова, В. К. Окулич // SCI-ARTICLE.RU [Электронный ресурс]. – 2016. – № 36. – Режим доступа: http://sci-article.ru/number/08_2016.pdf. – Дата доступа: 15.02.2022.
6. Куликов, В. П. Основы ультразвукового исследования сосудов / В. П. Куликов. – Москва : Видар-М, 2015. – 392 с.
7. Новиков, Д. К. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикой на основе моноклональных антител :

(инструкция на метод) / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, В. В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 2. – С. 31–33.

8. Григорьев, В. С. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств / В. С. Григорьев, К. В. Петросян, А. В. Абросимов // Креатив. кардиология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 159–172.
9. Клинико-функциональные и биохимические характеристики пациентов с различными ультразвуковыми фенотипами каротидного атеросклероза / В. В. Генкель [и др.] // Атеросклероз. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 11–18.
10. Хлынова, О. В. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза / О. В. Хлынова, Е. А. Шишкина, Н. И. Абгарян // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 155–160.
11. Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера / М. В. Жаткина [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и практика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 163–169.
12. Interleukin-18 and IL-18 binding protein / C. A. Dinarello [et al.] // Front. Immunol. – 2013 Oct. – Vol. 4. – P. 289.
13. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area. A 13-year follow-up study: the Tromsø study / M. Herder [et al.] // Stroke. – 2012 Jul.

– Vol. 43, N 7. – P. 1818–1823.

14. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования / О. А. Погорелова [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 12. – С. 5–15.
15. Особенности атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий при вертебрально-базилярном ишемическом инсульте / А. Ю. Вишнякова [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и практика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 108–113.
16. Роль интерлейкина-8 и Т-лимфоцитов в дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека / П. В. Пигаревский [и др.] // Мед. академ. журн. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 51–55.
17. Воспалительно-деструктивные бимаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследования сосудистой стенки и крови / Ю. И. Рагино [и др.] // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 5. – С. 37–41.
18. Маркеры неблагоприятного прогноза при инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST / Л. С. Барбараш [и др.]. – Кемерово : Кузбассвуиздат, 2012. – 347 с.
19. Оценка цитокинового профиля у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома и хроническими формами ишемической болезни сердца / М. А. Гордеева [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 27–33.

Поступила 13.01.2022 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

References

1. Pokrovskaia EV. Atherosclerosis and the immune system: (based on the materials of the seminar of the European Society of Atherosclerosis). Kardiologiya. 2001;(10):69-73. (In Russ.)
2. Shalenkova MA, Mukhametova ET, Mikhailova ZD. The role of markers of necrosis and inflammation in the prediction of acute forms of coronary heart disease. Klin Meditsina. 2013;(11):14-20. (In Russ.)
3. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, Camici PG. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis. Clin Exp Immunol. 2015 Feb;179(2):173-87. doi: 10.1111/cei.12477
4. Shevchenko OP, Mishnev OD, Shevchenko AO, Trusov OA, Slastnikova ID. Cardiac ischemia. Moscow, RF: Reafarm; 2005. 416 p. (In Russ.)
5. Prudnikov AR, Shchupakova AN, Okulich VK. Enzymatic proteolytic activity, which is determined in biological objects. SCI-ARTICLE.RU. 2016;(36). Available from: http://sci-article.ru/number/08_2016.pdf. [Accessed 15th Feb 2022]. (In Russ.)
6. Kulikov VP. Vascular Ultrasound Fundamentals. Moscow, RF: Vidar-M; 2015. 392 p. (In Russ.)
7. Novikov DK, Novikov PD, Ianchenko VV. Methods for determining T- and B-lymphocytes with diagnostics based on monoclonal antibodies: (instruction for the method). Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya. 2000;(2):31-3. (In Russ.)
8. Grigorev VS, Petrosian KV, Abrosimov AV. The anatomical risk assessment scale SYNTAX Score is a tool for

determining the severity of coronary lesions and predicting the outcomes of endovascular interventions. Kreativ Kardiologiya. 2019;13(2):159-72. (In Russ.)

9. Genkel VV, Salashenko AO, Alekseeva OA, Shaposhnik II, Sumerkina VA, Nikushkina KV, i dr. Clinical, functional and biochemical characteristics of patients with different ultrasound phenotypes of carotid atherosclerosis. Ateroskleroz. 2017;13(1):11-8. (In Russ.)
10. Khlynova OV, Shishkina EA, Abgarian NI. Cytokine status of a patient with myocardial infarction as a possible predictor of the degree of coronary atherosclerosis. Kardiologiya Terapiya Profilaktika. 2020;19(3):155-60. (In Russ.)
11. Zhatkina MV, Gavrilova NE, Makarova IuK, Metelskaia VA, Rudenko BA, Drapkina OM. Multifocal atherosclerosis: diagnosis using the Zelermeier test. Kardiologiya Terapiya Praktika. 2020;19(5):163-9. (In Russ.)
12. Dinarello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 binding protein. Front Immunol. 2013 Oct;4:289. doi: 10.3389/fimmu.2013.00289
13. Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area. A 13-year follow-up study: the Tromsø study. Stroke. 2012 Jul;43(7):1818-23. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.646596
14. Pogorelova OA, Tripoten MI, Guchaeva DA, Shakhnovich RM, Ruda MIa, Balakhonova TV. Signs of Atherosclerotic Plaque Instability in the Carotid Arteries in Patients with Acute Coronary Syndrome According to Ultrasound Duplex Scanning Data. Kardiologiya. 2017;57(12):5-15. (In Russ.)
15. Vishniakova AIu, Berdalin AB, Golovin DA, Leliuk SE, Leliuk VG. Features of atherosclerotic lesions of

- the extracranial parts of the brachiocephalic arteries in vertebrobasilar ischemic stroke. *Kardiovaskuliar Terapiia Praktika*. 2020;19(5):108-13. (In Russ.)
16. Pigarevskii PV, Maltceva SV, Snegova VA, Davydova NG, Iakovleva OG, Vorozhbit RA. The role of interleukin-8 and T-lymphocytes in the destabilization of atherosclerotic plaque in humans. *Med Akadem Zhurn*. 2016;16(2):51-5. (In Russ.)
17. Ragino IuI, Cherniavskii AM, Polonskaia IaV, Volkov AM, Kashtanova EV, Tcymbal Slu, i dr. Inflammatory-destructive biomarkers of atherosclerotic plaque instability: studies of the vascular wall and blood. *Kardiologiia*. 2012;52(5):37-41. (In Russ.)
18. Barbarash LS, Barbarash OL, Berns SA, Karetnikova VN, Kiprina ES, Lebedeva N, i dr. Markers of poor prognosis in myocardial infarction with ST-segment elevation. Kemerovo, RF: Kuzbassvuzizdat; 2012. 347 p. (In Russ.)
19. Gordeeva MA, Babaeva AR, Emelianova AL, Davydov SI. Evaluation of the cytokine profile in patients with various types of acute coronary syndrome and chronic forms of coronary heart disease. *Tsitokiny Vospalenie*. 2014;13(2):27-33. (In Russ.)

Submitted 13.01.2022

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Прудников А.Р. – м.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>;

Щупакова А.Н. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1285-7709>.

Information about authors:

Prudnikov A.R. – Master of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Hospital Therapy & Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>;

Shchupakova A.N. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Hospital Therapy & Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1285-7709>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: prudnikov92@yandex.ru – Прудников Александр Русланович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Hospital Therapy & Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: prudnikov92@yandex.ru – Alexander R. Prudnikov.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ КЛЕТОК ДВУХ ВИДОВ АУТОЛОГИЧНЫХ КОСТНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СПОНДИЛОДЕЗА

РОЖИН В.В.¹, ЧУЕШОВА Н.В.², НАДЫРОВ Э.А.³, КИРИЛЕНКО С.И.¹,
МАТВЕЕНКОВ М.В.², НИКОЛАЕВ В.И.³

¹Гомельская областная клиническая больница, г. Гомель, Республика Беларусь

²Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель, Республика Беларусь

³Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 58-64.

CELL SURVIVAL INVESTIGATION OF TWO TYPES OF AUTOLOGICAL OSTEOPLASTIC MATERIALS IN SPINE FUSION PROCEDURES

ROZHIN V.V.¹, CHUESHOVA N.V.², NADYROV E.A.³, KIRILENKO S.I.¹, MATVEYENKAU M.V.², NIKOLAEV V.I.³

¹Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

²Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

³Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(1):58-64.

Резюме.

Цель – сравнить выживаемость клеток «костных чипсов» и нативной трансплантационной аутомеси путем оценки архитектуры клеточных мембран.

Материал и методы. Аутооттрансплантат в форме нативной трансплантационной аутомеси, полученный при использовании «устройства для фильтрации костной стружки» и «костных чипсов», полученных при использовании кусачек Керрисона у 6 пациентов, оперированных по поводу дегенеративных заболеваний позвоночника. Исследование проводилось при помощи проточного цитофлуориметра путем оценки архитектуры клеточных мембран в течение первых трех суток.

Результаты. Исследование нативной трансплантационной аутомеси и «костных чипсов» определило дисперсное состояние первого трансплантата и сходного по структуре с цельной костью последнего. Анализ спектрограмм показал разнородный состав трансплантатов, причем в случае с нативной трансплантационной аутомесью разброс оказался более выраженным. Увеличение количества клеток в течение первых трех суток нативной трансплантационной аутомеси вероятно связано с устранением контактного ингибирования их пролиферации и освобождением из костного матрикса остеоиндуктивных факторов. Количество некротических клеток было выше в нативной трансплантационной аутомеси, что обусловлено более грубым способом ее получения, однако это количество было статистически не значимо по сравнению с количеством некротических клеток в «костных чипсах». Несмотря на комбинированное термическое и механическое воздействие, оценка выживаемости клеточного компонента в обоих случаях составила более 98,0% без статистической значимости в сравнении между двумя видами трансплантатов ($p > 0,05$).

Закключение. Высокая выживаемость клеточного компонента обоих видов аутооттрансплантатов свидетельствует об отсутствии зависимости остеогенного потенциала от способа их получения.

Ключевые слова: костная пластика, нативная трансплантационная аутомесь, костные чипсы, проточная цитометрия, жизнеспособность, апоптоз.

Abstract.

Objectives. To compare the survival rate of «bone chip» cells and native transplant automixture by evaluating the architectonics of cell membranes.

Material and methods. Autograft in the form of a native graft automixture obtained using a «bone dust filtering device» and «bone chips» obtained using Kerrison rongeurs in 6 patients operated for degenerative diseases of the spine. The study was carried out using a flow cytometer by assessing the architectonics of cell membranes during the first three days. **Results.** The study of native transplant automixture and «bone chips» determined the dispersed state of the first graft and the latter, similar in its structure to the whole bone. The spectrograms analysis showed a heterogeneous composition of grafts, and in the case of native transplant automixture, the scatter was more pronounced. The increase in the number of cells during the first three days of the native transplant automixture is probably associated with the elimination of contact inhibition of their proliferation and the release of osteoinductive factors from the bone matrix. The number of necrotic cells was higher in the native transplant automixture, which is due to the rough method of its preparation, however, this number was not statistically significant compared to the number of necrotic cells in the «bone chips». Despite the combined thermal and mechanical impact, the survival of the cell component in both cases made up more than 98.0% without any statistical significance in comparison between the two types of transplants ($p>0.05$).

Conclusions. The high survival rate of the cellular component of both types of autografts indicates that the osteogenic potential does not depend on the method of their preparation.

Key words: *spondylodesis, cell survival, autograft, native graft automixture, «bone chips», architectonics, degenerative diseases of the spine.*

Исследование костных трансплантатов *in vitro* и *in vivo* является важнейшим условием для их последующего применения в качестве пластических материалов в разных областях хирургии [1]. Такое исследование проводится, прежде всего, для проверки безопасности использования предложенного трансплантата для организма человека и установления его потенциальной пользы. Трансплантаты могут быть представлены тканями, органами как биологического, так и искусственного происхождения [1, 2]. Для каждого трансплантата определены его ключевые свойства, позволяющие судить о его качестве и способности к интеграции с организмом. В случае использования пластических материалов для замещения костных дефектов особое значение уделяется таким свойствам, как остеогенность, остеокондуктивность и остеоиндуктивность [1].

Остеогенность трансплантата определяется его способностью к самостоятельному образованию костной ткани, которая обусловлена наличием клеток остеобластов и их предшественников – мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) [3]. Остеогенными свойствами обладает также красный костный мозг, жировая ткань при воздействии на нее остеоиндуктивных факторов и ряд других тканей, содержащих ММСК.

В настоящее время, когда идет речь об остеогенном трансплантате, мы прежде всего имеем ввиду собственную костную ткань организма. Существуют разные методики забора и формы трансплантатов собственной костной ткани [1]. Обычно забор костного трансплантата

осуществляется поднадкостнично с использованием долота и кусачек Люэра или Листона – для извлечения большого количества кортикального трансплантата; костных ложек – для забора губчатой костной ткани в предварительно сделанном окне в кортикальной части кости. При получении трансплантата кусачками и долотом на материал оказывается механическое воздействие, а при использовании осциллирующей пилы еще и термическое. К тому же при данном способе мы получаем материал в виде кусочков – «костные чипсы» (КЧ), диаметром от 0,3-0,4 до 1,0 см. Удобство использования нативной трансплантационной аутомеси (НТА) перед КЧ заключается в ее пластичности, в отличие от последних, которые не могут так же заполнить необходимый объем из-за разной формы и размеров.

Нами предложен усовершенствованный способ получения костного аутоотрансплантата при резекции костной ткани с помощью высокооборотистой костной хирургической фрезы и разработанного устройства для фильтрации костной стружки [4]. В результате получается аутоотрансплантат в форме нативной трансплантационной аутомеси, а способ его получения и удобство использования позволяют повысить качество работы хирурга и тем самым сократить время операции (пат. ВУ №11383, пат. ВУ №22923). При данном способе получаем НТА в виде пластичной гетерогенной массы красного цвета, состоящей из фрагментов разрушенной кости, красного и желтого костного мозга, соединительной ткани [5]. Такой трансплантат по морфофункциональному составу и способом получения значительно

но отличается от других форм местного костного трансплантата.

Учитывая оказываемое комбинированное воздействие на полученные НТА и КЧ, возникает вопрос о жизнеспособности клеточного состава данного материала, что является определяющим при дальнейшем его использовании при костной пластике. Одним из относительно простых методов мониторинга функционального состояния клеток является ДНК-проточная цитофлуориметрия. Несомненным преимуществом данного метода является высокая скорость анализа и возможность оценки каждой клетки в отдельности путем последовательного анализа большого числа образца, что позволяет в кратчайшие сроки дать характеристику значительного количество параметров клеточных популяций в зависимости от поставленной задачи.

Цель исследования – сравнить выживаемость клеток «костных чипсов» и нативной трансплантационной аутомеси путем оценки архитектоники клеточных мембран.

Материал и методы

В ходе настоящего исследования нами изучена выживаемость клеток НТА и КЧ 6 пациентов, госпитализированных в Учреждение «Гомельская областная клиническая больница» для хирургического лечения дегенеративных заболеваний позвоночника.

НТА получали с помощью устройства для фильтрации костной стружки путем фильтрации аспирата из раны, образующегося при резекции костной ткани высокооборотистой костной хирургической фрезой [4, 5]. Забор КЧ проводили путем резекции костной ткани кусачками Керрисона с рабочей частью 3 мм и представляли из себя фрагменты кортикальной и губчатой костной ткани в форме прямоугольников. Отобранный пластический материал помещали в стерильные пробирки с 10% сывороткой крупного рогатого скота и транспортировали в лабораторию для последующего исследования.

Исследования одобрены и утверждены на заседании комитета по этике учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (протокол №2 от 19.02.2019).

Для оценки жизнеспособности клеточного состава полученную НТА и КЧ измельчали в 10% сыворотке крупного рогатого скота и фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром

пор 70 мкм (Sarstedt, Германия). Фильтрат переносили в стерильные полипропиленовые пробирки (15 мл), содержащие 10 мл полной культуральной среды (RPMI; 25 мМНЕРЕС; 100 Ед/мл пенициллина; 100 мкг/мл стрептомицина; 0,25 мкг/мл амфотерицина-В; 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, HiCloneInc) и инкубировали при 37°C в CO₂-инкубаторе [6,7]. На 1, 2 и 3 сутки проводили анализ жизнеспособности суспензии клеток НТА и КЧ используя 6 мкл конъюгата Annexin-V-Fitc в комбинации с 10 мкл ДНК красителя – propidiumiodide (PI, 50 мкг/мл) [8].

Детекцию и анализ жизнеспособности клеток НТА и КЧ проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США), укомплектованным аргоно-ионным лазером с длиной волны 488 нм. Измерения проводили на 100 000 клеток при скорости потока не более 300 измерений/с.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ GraphPadPrism 8.3. Значимость наблюдаемых отличий между параметрами НТА и КЧ оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney, U-test). Данные представлены в виде медианы (Me), и интерквартильного интервала (Q25;Q75), и min-max значений. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Оценивали морфологию клеточного компонента НТА и КЧ по показателям бокового и прямого светорассеивания, отражающим их относительные размеры – показатель FS и гетерогенность внутриклеточного содержимого – показатель SS. Анализ полученных скатерограмм позволяет дифференцировать две клеточные популяции, входящие в состав НТА и КЧ, отличающиеся по размеру клеток – шкала FS (рис. 1). В случае с НТА наблюдается появление клеток, характеризующихся увеличенным прямым светорассеиванием – шкала SS, причем данная субпопуляция происходит от клеток с относительно малым размером.

Как следствие в обоих случаях можно говорить о гетерогенности клеточного компонента материала, как минимум по морфологическим особенностям входящих в его состав клеток.

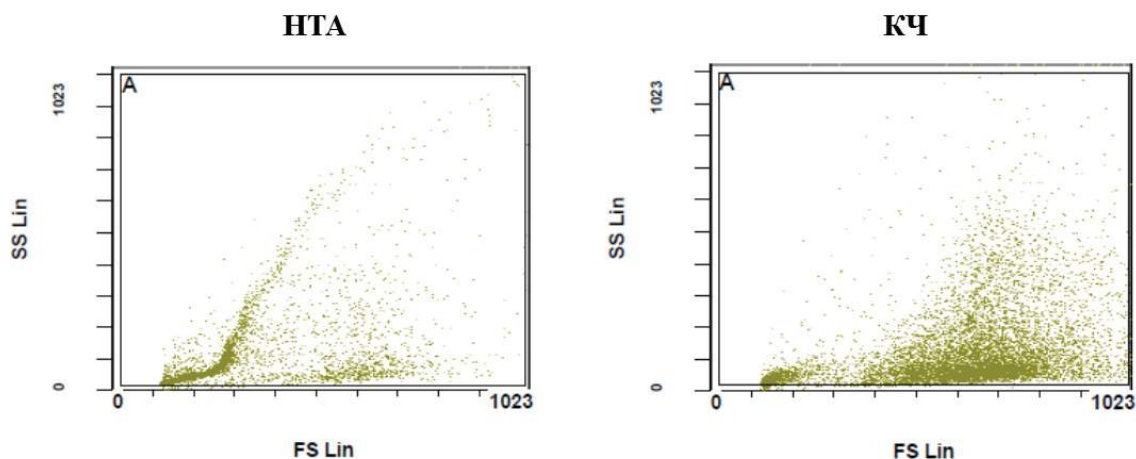


Рисунок 1 – Особенности детектирования клеточных популяций нативной трансплантационной аутосмеси и «костных чипсов».

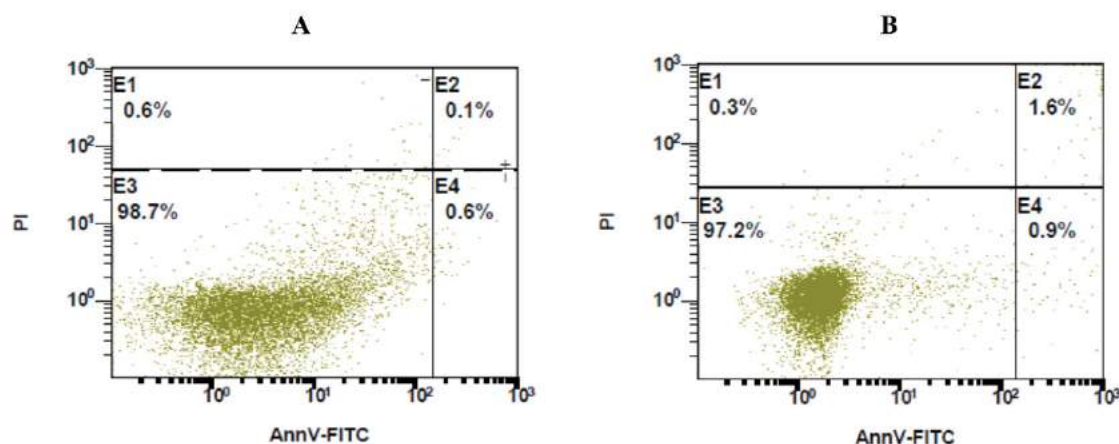


Рисунок 2 – Гистограмма анализа жизнеспособности клеток нативной трансплантационной аутосмеси (А) и «костных чипсов» (В) с использованием Annexin-V (An) и пропидия иодида (PI).

Принимая во внимание факт особенности забора материала для НТА и КЧ, можно предположить, что закономерное появление субпопуляции клеток с гетерогенным внутриклеточным содержанием в НТА обусловлено наличием пролиферирующих клеток.

Влияние способа получения трансплантата на морфологию клеток может быть объяснено его физическими свойствами. Применительно к трансплантатам по типу КЧ можно сказать о наличии материала, близкого по структуре к цельной и сформировавшейся костной ткани. В случае с НТА целостность ткани нарушается, материал характеризуется более дисперсным состоянием. По всей видимости, это обуславливает и последующую активизацию их деления. С одной стороны, диссоциация клеток от костного матрикса способствует их «высвобождению» и, как следствие, нарушению контактного ингибирования

их пролиферации. С другой стороны, нарушения целостности костного матрикса может опосредованно влиять на пролиферативный потенциал клеточного компонента за счет высвобождения локализованных в нем ростовых факторов [9].

В настоящее время наиболее распространенным и широко применяемым методом исследования жизнеспособности клеток и клеток в состоянии апоптоза, клеточных популяций является окрашивание клеток при помощи AnnexinV, конъюгированного с флуорохромом – FITC [8, 10]. Использование набора ANNEXIN-V-FITC – PI (Invitrogen) позволяет не только проводить оценку жизнеспособности клеток, но и фиксировать стадии гибели клеток путем апоптоза, основываясь на выявлении изменений архитектоники мембраны клеток. В результате данный способ позволяет выделить четыре популяции клеток: живые клетки – AnV-PI-; клетки на ранней ста-

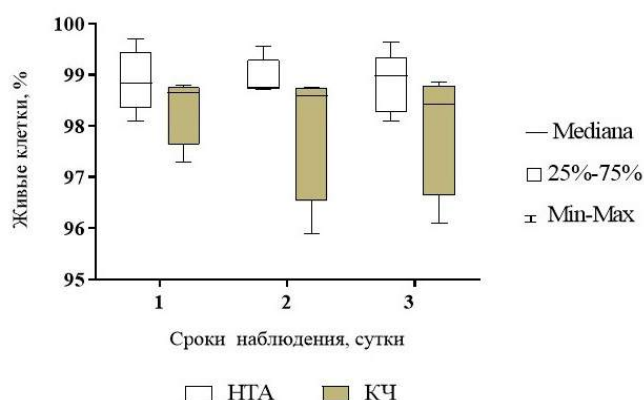


Рисунок 3 – Показатели выживаемости клеток нативной трансплантационной аутосмеси (НТА) и «костных чипсов» (КА) на 1, 2 и 3 сутки наблюдения.

дии апоптоза –AnV+PI-; поздняя стадия апоптоза и частично некротирующие клетки – AnV+Pi+ и некротические клетки –AnV-Pi+, что соответствует зонам E3, E4, E2 и E1 (рис. 2).

Цитометрический анализ функциональной активности НТА и КЧ не показал статистически значимых различий в жизнеспособности клеточных популяций на 1-,2- и 3-и сутки после их выделения (рис. 3).

Тем не менее при сравнении медиан выживаемости клеточных популяций НТА и КЧ установлены различия в сохранении жизнеспособности клеток при различных способах получения пластического материала, что составило на 1-е сутки 98,83 [98,35;99,45]% против 98,64 [97,64;98,76]%, ($p=0,37$), на 2-е сутки –

98,75[98,72;99,30]% против 98,59 [96,54;98,75]%, ($p=0,21$), на 3-и сутки – 98,98 [98,26;99,33]% против 98,43 [96,64;98,79]%, ($p=0,37$).

Таким образом, изучение жизнеспособности клеток пластического материала, отобранного как классическим методом в форме КЧ, так и нами усовершенствованном методе, установлена высокая (более 98,0%) устойчивость клеток ауто трансплантата обеих форм к термическому и механическому воздействию, что важно для сохранения остеогенных свойств и дальнейшего использования материала для пластики.

Помимо анализа выживаемости клеток, представляется важным изучение стадий апоптоза клеточных популяций, что позволит более детально проследить степень повреждающего действия инструментов при отборе материала. Морфологически апоптоз характеризуется сморщиванием клетки, конденсацией хроматина, формированием в цитоплазме полостей и апоптотических телец и изменением мембраны клетки. Потеря мембранной ассиметрии в динамике развития апоптоза по времени совпадает с запуском конденсации хроматина и фрагментации ДНК [8].

Данные об уровнях экспрессии AnexinaV клетками НТА и КЧ на 1-е, 2-е и 3-и сутки после выделения представлены в таблице. Установлено увеличение доли клеток, находящихся в стадии апоптоза (An+PI-) НТА при инкубации в полной культуральной среде. На 1-е сутки общая доля поврежденных клеток составила 0,14%, на 2-е сутки – 0,29%, а на 3-и – 0,44%. Длительность инкубации не вызывала увеличения доли An+PI+ клеток. При этом число некротических

Таблица 1 – Сравнительный анализ показателей выживаемости клеток НТА и «костных чипсов» на разные сроки наблюдения

Тип трансплантата	Стадии клеточной гибели, %		
	An ⁺ PI ⁻	An ⁺ PI ⁺	An ⁻ PI ⁺
1-е сутки			
НТА	0,14 (0,10;0,57)	0,47 (0,23;0,58)	0,58 (0,10;1,02)
«Костные чипсы»	0,44 (0,22;0,72)	0,75 (0,64;1,85)	0,27 (0,14;0,50)
P	0,37	0,03	0,67
2-е сутки			
НТА	0,29 (0,24;0,46)	0,17 (0,12;0,44)	0,30 (0,21;0,38)
«Костные чипсы»	0,50 (0,42;1,31)	0,70 (0,32;1,39)	0,25 (0,05;0,43)
P	0,11	0,06	0,68
3-и сутки			
НТА	0,44 (0,22;0,59)	0,53 (0,24;0,65)	0,23 (0,14;0,51)
«Костные чипсы»	0,49 (0,32;1,47)	0,73 (0,45;1,43)	0,35 (0,33;0,47)
P	0,39	0,29	0,63

(An-PI+) клеток заметно было увеличено на 1-е сутки после взятия материала что, видимо, связано с особенностью состава аспирата.

Анализируя функциональное состояние клеток КЧ необходимо отметить отсутствие значительных изменений на протяжении 3-х суток инкубации. Данный факт можно объяснить тем, что клеточный состав КЧ, как видно на спектрограммах (рис. 1), более однороден, чем состав НТА, и близок по структуре к цельной и сформировавшейся костной ткани, а НТА, напротив, содержит большое количество делящихся клеток, и тем самым более подверженных физическому и термическому воздействию.

При сравнении НТА и КЧ на наличие клеток, находящихся в стадии апоптоза в условиях 3-дневной инкубации, отмечено статистически значимое повышение доли клеток КЧ, имеющих двойное окрашивание йодидом пропидия и аннексином V (Ann+/PI+-клетки), что соответствовало на 1-е сутки 0,47 [0,23;0,58] против 0,75 [0,64;1,85] ($p=0,03$), а на 2-е сутки 0,17 [0,12;0,44] против 0,70 [0,32;1,39] ($p=0,06$).

Заключение

Усовершенствованный метод получения аутооттрансплантата в форме нативной трансплантационной аутосмеси, несмотря на комбинированное термическое и механическое воздействие, не оказывает значительного влияния на целостность и выживаемость клеток в сравнении с распространенным классическим методом получения костного аутооттрансплантата в форме «костных чипсов», что подтверждается сохранением жизнеспособности клеток пластического материала (<98,0%) на протяжении первых 3-х суток после получения и отсутствием статистической значимости между двумя видами трансплантатов. Таким образом, нативная трансплантационная аутосмесь, за счет содержания живых клеток, яв-

ляется полноценным остеогенным трансплантатом, как и классически используемые «костные чипсы», что является одним из условий регенерации костной ткани при замещении костных дефектов или формировании спондилодеза.

Литература

1. Костно-пластические материалы для выполнения спондилодеза / В. В. Рожин [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 2. – С. 13–19.
2. Мазуренко, А. Н. Биологические основы спондилодеза поясничного отдела позвоночника и материалы для его осуществления / А. Н. Мазуренко, С. М. Космачёва // Мед. новости. – 2012. – № 7. – С. 20–26.
3. Nonvirally engineered porcine adipose tissue-derived stem cells: use in posterior spinal fusion / D. Sheyn [et al.] // Stem Cells. – 2008 Apr. – Vol. 26, N 4. – P. 1056–1064.
4. Устройство для фильтрации костной стружки / С. И. Кириленко [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2020. – № 2. – С. 75–79.
5. Анализ клеточного состава нативной трансплантационной аутосмеси, используемой для пластики дефектов костной ткани / Н. В. Чуешова [и др.] // Докл. нац. акад. наук Беларуси. – 2021. – Т. 65, № 6. – С. 715–723.
6. Pittenger, M. F. Mesenchymal stem cells from adult bone marrow / M. F. Pittenger // Mesenchymal stem cells: methods and protocol / ed. D. J. Prockop, D. G. Phinney, B. A. Bunnell. – United States : Humana Press, 2008. – P. 27–44.
7. Kode, J. Mesenchymal stromal cells and their clinical applications / J. Kode, V. Tanavde // Applications of Flow Cytometry in Stem Cell Research and Tissue Regeneration / ed. A. Krishan, H. Krishnamurthy, S. Totey. – Bangalore : Wiley-Blackwell, 2010. – P. 175–188.
8. Проточная цитометрия в медицине и биологии / А. В. Зурочка [и др.]. – 2-е изд., доп. и расш. – Екатеринбург : РИО УрО РАН, 2014. – 574 с.
9. Gérard, C. The balance between cell cycle arrest and cell proliferation: control by the extracellular matrix and by contact inhibition / C. Gérard, A. Goldbeter // Interface Focus. – 2014 Jun. – Vol. 4, N 3 – 20130075.
10. Warnes, G. The multiplexing of assays for the measurement of early stages of apoptosis by polychromatic flow cytometry / G. Warnes // Flow cytometry – select topics / ed. I. Schmid. – London : Intech Open, 2016. – P. 85–99.

Поступила 15.11.2021 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

References

1. Rozhin VV, Kirilenko SI, Nadyrov EA, Nikolaev VI. Bone-plastic materials for spinal fusion. Problemy Zdorov'ia Ekologii. 2019;(2):13-9. (In Russ.)
2. Mazurenko AN, Kosmacheva SM. Biological basis of lumbar spine fusion and materials for its implementation. Med Novosti. 2012;(7):20-6. (In Russ.)

3. Sheyn D, Pelled G, Zilberman Y, Talasazan F, Frank JM, Gazit D, et al. Nonvirally engineered porcine adipose tissue-derived stem cells: use in posterior spinal fusion. Stem Cells. 2008 Apr;26(4):1056-64. doi: 10.1634/stemcells.2007-0858
4. Kirilenko SI, Rozhin V, Nadyrov E, Nikolaev V, Mazurenko A, Dobysh A. Bone chip filtration device. Ortopediia Travmatologiya Protezirovaniye. 2020;(2):75-9. (In Russ.)

5. Chueshova NV, Cheshik IA, Nadyrov EA, Nikolaev VI, Kirilenko SI, Rozhin VV, i dr. Analysis of the cellular composition of native transplant autosome used for plasty of bone tissue defects. Dokl Nats Akad Nauk Belarusi. 2021;65(6):715-23. (In Russ.)
6. Pittenger MF. Mesenchymal stem cells from adult bone marrow. In: Prockop DJ, Phinney DG, Bunnell BA, ed. Mesenchymal stem cells: methods and protocol. United States: Humana Press; 2008. P. 27-44.
7. Kode J, Tanavde V. Mesenchymal stromal cells and their clinical applications. In: Krishan A, Krishnamurthy H, Totey S, ed. Applications of Flow Cytometry in Stem Cell Research and Tissue Regeneration. Bangalore: Wiley-Blackwell; 2010. P. 175-88.
8. Zurochka AV, Khaidukov SV, Kudriavtsev IV, Chereshev VA. Flow cytometry in medicine and biology. 2-e izd dop i rassh. Ekaterinburg, RF: RIO UrO RAN; 2014. 574 p. (In Russ.)
9. Gérard C, Goldbeter A. The balance between cell cycle arrest and cell proliferation: control by the extracellular matrix and by contact inhibition. Interface Focus. Interface Focus. 2014 Jun;4(3):20130075. doi: 10.1098/rsfs.2013.0075
10. Warnes G. The multiplexing of assays for the measurement of early stages of apoptosis by polychromatic flow cytometry. In: Schmid I, ed. Flow cytometry – select topics. London: Intech Open; 2016. P. 85-99.

Submitted 15.11.2021

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Рожин В.В. – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №2, Гомельская областная клиническая больница,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3022-6129>;

Чуешова Н.В. – к.б.н., заведующая отделом устойчивости биологических систем, институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси;

Надыров Э.А. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Гомельский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2795-9006>;

Кириленко С.И. – к.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением №2, Гомельская областная клиническая больница,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6482-408x>;

Матвеевков М.В. – научный сотрудник отдела устойчивости биологических систем, институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси;

Николаев В.И. – к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии, ВПХ, Гомельский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9886-7216>.

Information about authors:

Rozhin V.V. – neurosurgeon of the neurosurgical department No. 2, Gomel Regional Clinical Hospital, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3022-6129>;

Chueshova N.V. – Candidate of Biological Sciences, head of the Department of Biological Systems Sustainability, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus;

Nadyrov E.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2795-9006>;

Kirilenko S.I. – Candidate of Medical Sciences, head of the neurosurgical department No. 2, Gomel Regional Clinical Hospital, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6482-408x>;

Matveyenkau M.V. – research officer of the Department of Biological Systems Sustainability, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus;

Nikolaev V.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Traumatology, Orthopedics, Military Field Surgery, Gomel State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9886-7216>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246029, г. Гомель, ул. Братьев Лизюковых, 5, Гомельская областная клиническая больница, нейрохирургическое отделение №2. E-mail: reghosp@mail.gomel.by – Рожин Владимир Владимирович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246029, Gomel, 5 Brothers Lizyukov str., Gomel Regional Clinical Hospital, neurosurgical department No. 2. E-mail: reghosp@mail.gomel.by – Vladimir V. Rozhin.

АНАЛИЗ ВОЗРАСТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГОРТАНИ

ШЛЯГА И.Д.¹, КОЛЯДИЧ Ж.В.², ИВАНОВ С.А.¹, ЕВМЕНЕНКО А.А.²

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

²РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 65-74.

THE ANALYSIS OF AGE-SPECIFIC DATA OF THE INCIDENCE OF MALIGNANT LARYNX NEOPLASMS IN RESIDENTS OF THE REPUBLIC OF BELARUS

SHLYAGA I.D.¹, KOLYADICH Zh.V.², IVANOV S.A.¹, EVMENENKO A.A.²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(1):65-74.

Резюме.

Цель – проанализировать основные возрастные показатели заболеваемости населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями гортани в течение 2000-2019 гг.

Материал и методы. Сравнены возрастные показатели заболеваемости для всего населения и дифференцированного по полу и месту проживания в 2000-2004 гг. и 2015-2019 гг. Исследовано распределение по стадиям в течение 2000-2019 гг. для всего населения и дифференцированного по полу и месту проживания, а также отдельно для лиц трудоспособного возраста.

Результаты. Максимальный уровень заболеваемости для всего населения как в 2000-2004 гг., так и в 2015-2019 гг. наблюдался в возрастных группах от 55 до 74 лет. Пик заболеваемости отмечен в возрастных группах 60-64 лет как в 2015-2019 гг. (23,3 на 100 000 населения), так и в 2000-2004 гг. (19,8 на 100 000 населения). Возрастание заболеваемости произошло в возрастных группах 55 лет и старше. Наибольший прирост показателей составил 1,3 в группе лиц 60-64 лет в 2015-2019 гг. по сравнению с 2000-2004 гг. Темп прироста был более выражен среди жителей сельской местности по сравнению с жителями города. Средний возраст пациентов в 2000-2004 гг. составлял 60,1 года, в 2015-2019 гг. – 61,2 года. Доля случаев злокачественных новообразований гортани I-II стадии составила в среднем 46% с некоторыми региональными колебаниями.

Заключение. Повозрастное распределение заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани в Республике Беларусь не претерпело существенных изменений в течение 2000-2019 гг. Максимальные показатели заболеваемости отмечены в возрастных группах 55-74 лет. Прирост заболеваемости отмечен среди лиц в возрасте 55 лет и старше. Доля случаев злокачественных новообразований гортани III-IV стадии превышала долю случаев I-II стадии на протяжении всего периода исследования.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, гортань, онкоэпидемиология, заболеваемость в возрастных группах.

Abstracts.

Objectives. To analyze the main age-specific data of the incidence of malignant neoplasms of the larynx in the Republic of Belarus during 2000-2019.

Material and methods. The age indicators of the incidence were compared for the entire population and differentiated by sex and area of residence in 2000-2004 and 2015-2019. The distribution according to the stages was studied during

2000-2019 for the entire population and differentiated by sex and area of residence, as well as separately for people of working age.

Results. The highest incidence was observed in age groups from 55 to 74 years for the entire population both in 2000-2004 and in 2015-2019. The peak incidence was noted in the age groups from 60 to 64 years both in 2015-2019 (23.3 per 100,000) and in 2000-2004 (19.8 per 100,000). The increase of the incidence occurred in the age groups 55 years and older. The largest increase of the incidence was 1.3 in the group of people aged 60-64 years in 2015-2019 compared to 2000-2004. The growth rate was more pronounced among rural residents in comparison with the urban ones. The average age of patients in 2000-2004 was 60.1 years, whereas in 2015-2019 it was 61.2 years. The average proportion of cases of malignant larynx neoplasms diagnosed at stages I-II made up 46% with some regional fluctuations.

Conclusions. The age-specific distribution of the incidence of malignant neoplasms of the larynx in the Republic of Belarus did not undergo any significant changes during 2000-2019. The highest incidence rates were noted in the age groups from 55 to 74 years. An increase of the incidence was noted in people aged 55 and over. The proportion of cases of malignant neoplasms of the larynx of stage III-IV exceeded that of cases of stage I-II throughout the whole study period.

Key words: malignant neoplasms, larynx, oncoepidemiology, age group incidence.

Злокачественные новообразования гортани (ЗНОГ) являются наиболее частой локализацией среди опухолей ЛОР-органов. Показатели стандартизованной заболеваемости ЗНОГ (4,0 случая на 100 000 населения в год) в Республике Беларусь выше, чем в общемировой популяции (3,0 случая на 100 000 населения в год) и в странах Европы (2,8 случая на 100 000 населения в год) по данным за 2019 г. [1, 2]. Рак гортани занимал 14 ранговое место среди всех локализаций злокачественных новообразований в Республике Беларусь (2018 г.) [2] и составляет около 1,5% в структуре онкологической заболеваемости. Мужчины заболевают раком гортани значительно чаще, чем женщины. Гендерная дифференциация в Беларуси составляет более 30:1 [2, 3]. Заболевание развивается у жителей села чаще, чем у жителей города [4]. Грубый интенсивный показатель заболеваемости ЗНОГ характеризуется медленным нарастанием в течение последних 20 лет: с 5,5 на 100 000 населения в 2000 г. до 7,3 на 100 000 населения в 2019 г. Показатель прироста составил более 30%. Показатель смертности от рака гортани в мире характеризуется медленным снижением, стандартизованный показатель составил 1,5 случая на 100 000 населения в 2017 г. [1, 5]. Аналогичный показатель в Беларуси составил 1,9 в 2019 г. Отношение смертности к заболеваемости существенно варьирует в различных географических регионах.

Развитие рака гортани обусловлено, главным образом, экзогенными факторами при их длительной экспозиции. Поэтому заболевание редко встречается в молодом возрасте. Наиболее высокая заболеваемость регистрируется в возрастных группах 50-69 лет [1, 4, 6]. Средний возраст

заболевших в 2018 г. в Республике Беларусь был в пределах 60-61 года. Этот показатель не изменяется в последние 10 лет и не имеет различий в зависимости от пола и места проживания [2, 3]. Распределение заболеваемости в возрастных группах может иметь особенности в различных регионах и в различные интервалы времени. Это может быть связано с изменением полового и возрастного состава населения в отдельных географических областях или с изменением интенсивности причинных факторов [1, 5, 7]. Показатели заболеваемости ЗНОГ у лиц трудоспособного возраста в Беларуси ниже, чем аналогичные показатели для всего населения. Среднее значение показателя грубой интенсивной заболеваемости в период 2015-2019 гг. был 5,5 случая на 100 000 трудоспособного населения ежегодно [2, 3]. Тем не менее, ЗНОГ у значительного числа лиц трудоспособного возраста является существенной медицинской, социальной и экономической проблемой [6, 8]. Исследование и анализ данных возрастной заболеваемости раком гортани позволяют выявить региональные особенности и сформулировать перечень мероприятий по профилактике и своевременной диагностике заболевания [8, 10].

Цель исследования – проанализировать возрастные показатели заболеваемости ЗНОГ в Республике Беларусь в период 2000-2019 гг.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные Белорусского канцер-регистра о всех выявленных случаях заболевания от злокачественных опухолей гортани в Республике Беларусь за

2000-2019 гг. При определении временного периода для исследования мы учитывали, что в 2020 г. в Республике Беларусь выявлено общее снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями всех локализаций на 19,2%, в том числе и рака гортани (на 15,1%), на что, возможно, могла повлиять пандемия COVID 19. В связи с этим выполнен анализ данных за 2000-2019 гг.

Исследовали возрастные показатели заболеваемости (на 100 000 человек в год) для всего населения Республики Беларусь, а также отдельно для мужского и женского населения, населения города и села, средний возраст заболевших для всего населения Республики Беларусь, а также отдельно для мужского и женского населения, населения города и села и отдельно в каждой из областей и г. Минске. Выполнено сравнение полученных данных за два пятилетних интервала – 2000-2004 гг. и 2015-2019 гг. Кроме этого, рассчитано распределение случаев заболевания по стадиям и динамика данного показателя в течение 2000-2019 гг. для всего населения Республики Беларусь и для лиц трудоспособного возраста, а также отдельно для мужского и женского населения, населения города и села и отдельно в каждой из областей и г. Минске.

В Microsoft Excel (Microsoft, Редмонд, Вашингтон, США) были рассчитаны экстенсивные, грубые интенсивные, возрастные (5-летние воз-

растные группы) и стандартизованные (World) показатели заболеваемости для городского/сельского, мужского / женского населения и по областям страны. Для оценки динамики показателей рассчитаны темпы прироста/снижения (%) заболеваемости [Silva, S. Cancer Epidemiology: Principles and Methods / S. Silva. – IARC, Lyon, France. – 1999. – 442 p.; Cancer Registration: Principles and Methods O. M. Jensen [et al.] // IARC Scientific Publications №95. – Lyon, France. – 1991. – 296 p.].

Результаты и обсуждение

Случаи рака гортани в Республике Беларусь отчетливо сконцентрированы в возрастных группах старше 50 лет. Эта тенденция прослеживается для обоих исследуемых интервалов времени (2000-2004 гг. и 2015-2019 гг.). Во всех возрастных группах от 50 лет и старше показатель заболеваемости ЗНОГ превышает стандартизованную заболеваемость. Максимальный уровень заболеваемости для всего населения как в 2000-2004 гг., так и в 2015-2019 гг. наблюдался в возрастных группах от 55 до 74 лет. Пик заболеваемости отмечен в возрастных группах 60-64 лет как в 2015-2019 гг. (23,3 на 100 000 населения), так и в 2000-2004 гг. (19,8 на 100 000 населения). Распределение заболеваемости раком гортани по

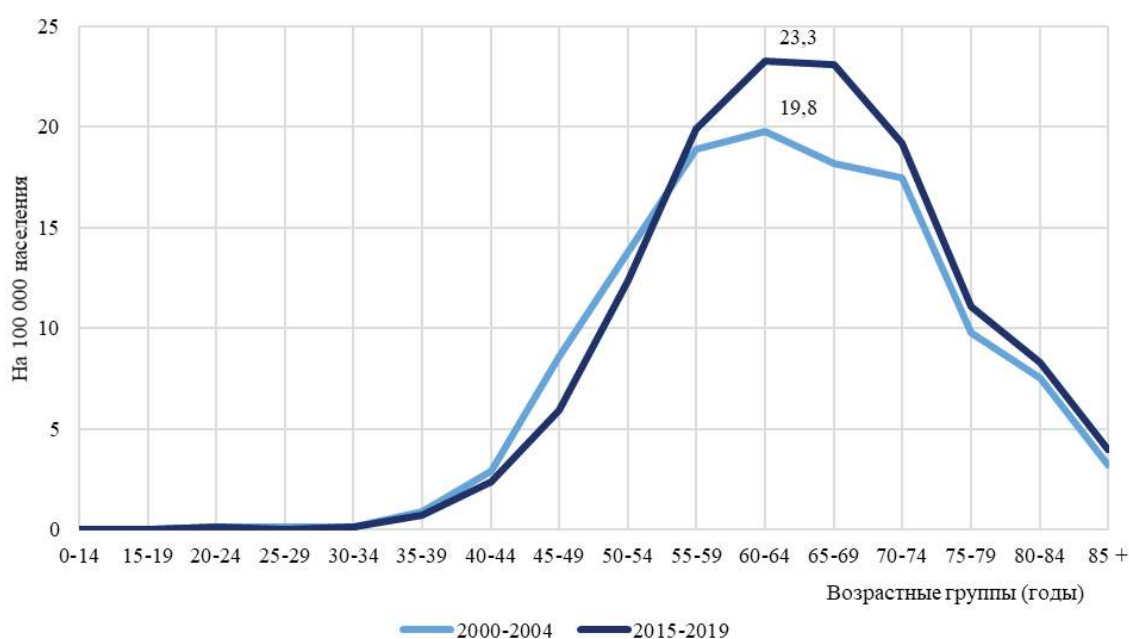


Рисунок 1 – Возрастные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани населения Республики Беларусь (на 100 000 населения соответствующего возраста), 2000-2004 и 2015-2019 гг.

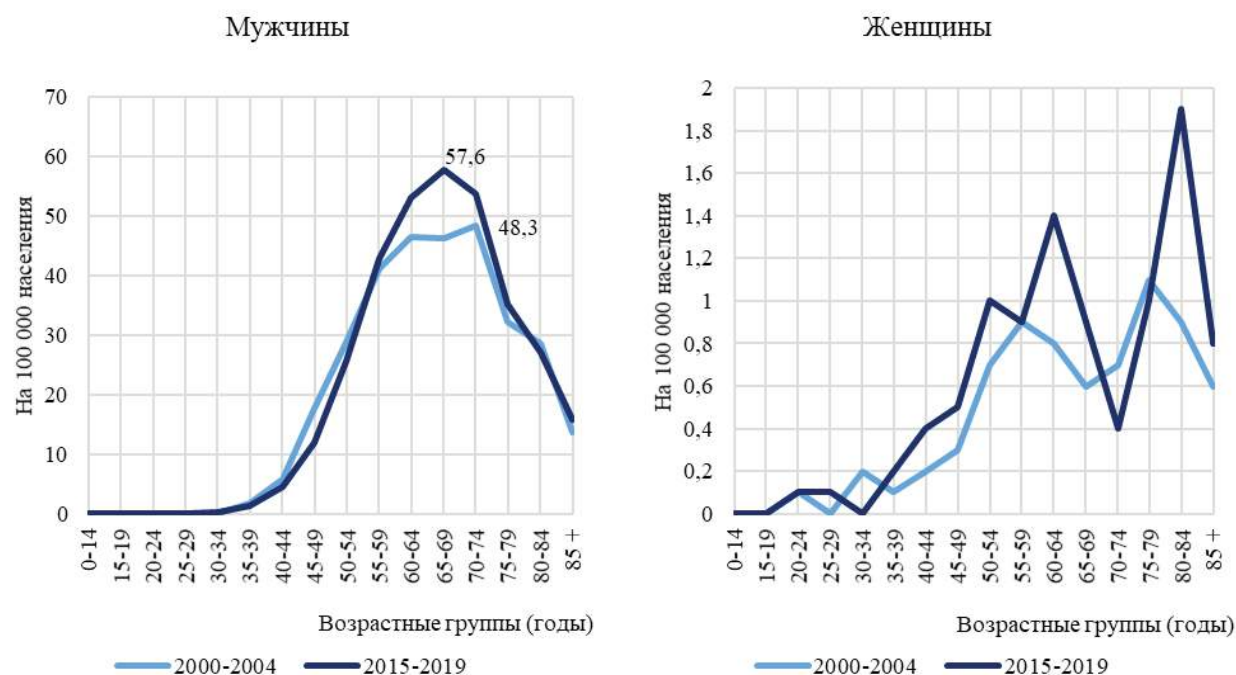


Рисунок 2 – Возрастные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани мужского и женского населения Республики Беларусь (на 100 000 населения соответствующего возраста), 2000-2004 и 2015-2019 гг.

возрастным группам в 2000-2004 гг. и 2015-2019 гг. представлена на рисунке 1. Наибольший прирост отмечен среди лиц в возрасте 60-69 лет. В остальных возрастных группах заболеваемость осталась примерно на прежнем уровне.

На рисунке 2 представлено распределение показателей заболеваемости ЗНОГ отдельно для мужчин и женщин в течение исследуемых интервалов времени. Максимальный уровень заболеваемости мужчин как в 2000-2004 гг., так и в 2015-2019 гг. наблюдался в возрастных группах от 55 до 74 лет. Пик заболеваемости отмечен в возрастных группах 65-69 лет в 2015-2019 гг. (57,6 на 100 000 населения) и 70-74 года – в 2000-2004 гг. (48,3 на 100 000 населения). Более существенный прирост отмечен в возрастных группах 60-74 лет. В остальном распределение не претерпело существенных изменений. Среди женского населения выраженного пика возрастной заболеваемости не выявлено. Распределение показателей по возрастным группам среди женщин было менее равномерным, чем в мужской.

Пик заболеваемости городских жителей приходился на возрастную группу 60-64 года как в 2000-2004 гг. (19,1 на 100 000 населения), так и в 2015-2019 гг. (21,1 на 100 000 населения). Макси-

мально высокий риск заболеваемости среди сельских жителей приходился на возрастные группы 50-74 лет как в первом, так и во втором периоде (рис. 3). Можно отметить, что наибольший прирост ЗНОГ в городской популяции произошел в возрастных группах 60-69 лет, а в сельской популяции – в группах 55-69 лет. Увеличение показателей заболеваемости среди жителей села этого возраста было более выраженным, чем среди жителей города. Основной группой риска можно признать мужское население страны в возрасте 50-74 лет, на долю которых приходится около 80% всех вновь выявленных случаев заболевания злокачественными новообразованиями гортани.

Средний возраст пациентов (табл. 1) в 2000-2004 гг. составлял 60,1 года, в 2015-2019 гг. – 61,2 года. В областях республики средний возраст заболевших колеблется от 59,2 года (Могилевская область) до 60,7 года (Гродненской область) в 2000-2004 гг. и с 60,0 лет (Гродненская область) до 62,2 года (г. Минск) в 2015-2019 гг. Средний возраст заболевших женщин несколько выше, чем мужчин (в 2015-2019 гг. 61,8 года и 61,1 года соответственно), городских жителей выше, чем сельских (61,5 года и 60,5 года соответственно).

Стандартизованный показатель смертно-

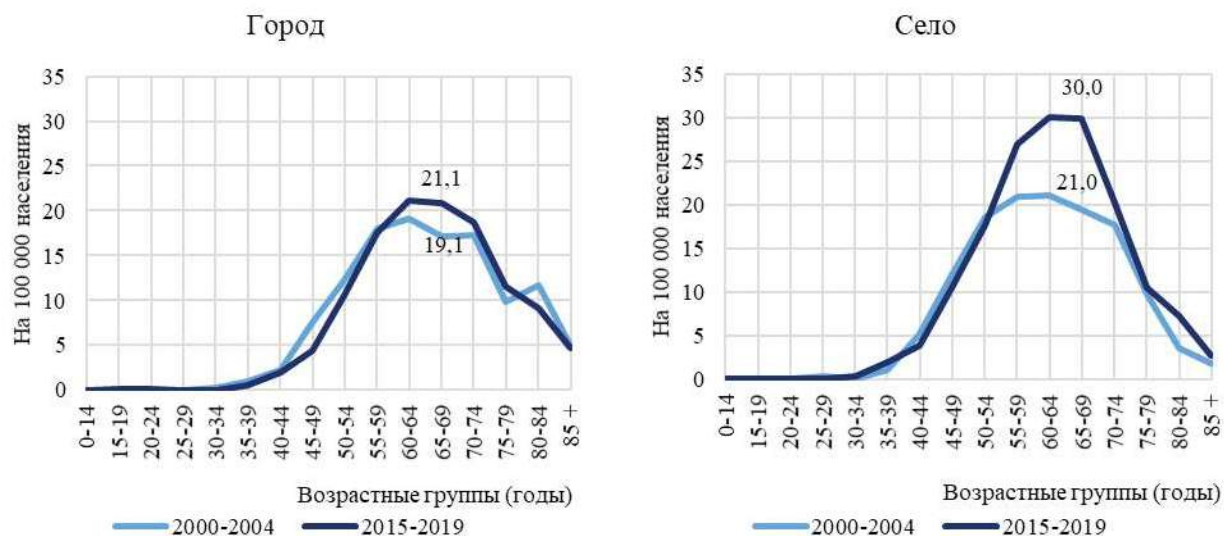


Рисунок 3 – Возрастные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани городского и сельского населения Республики Беларусь (на 100 000 населения соответствующего возраста), 2000-2004 и 2015-2019 гг.

Таблица 1 – Средний возраст заболевших в регионах страны, 2000-2004 и 2015-2019 гг.

Область	Средний возраст, лет									
	все население		мужчины		женщины		город		село	
	2000-2004 гг.	2015-2019 гг.	2000-2004 гг.	2015-2019 гг.	2000-2004 гг.	2015-2019 гг.	2000-2004 гг.	2015-2019 гг.	2000-2004 гг.	2015-2019 гг.
Брестская	60,2	60,9	60,2	60,6	59,9	69,4	58,6	61,2	62,2	60,6
Витебская	59,9	61,6	59,9	61,6	59,7	61,0	59,1	61,9	61,5	61,1
Гомельская	60,3	61,4	60,2	61,4	63,8	62,0	59,9	61,6	61,0	61,1
Гродненская	60,7	60,0	60,6	60,0	62,6	60,8	58,8	59,8	62,6	60,2
Минская	59,5	61,0	59,5	61,0	59,5	62,3	58,1	61,4	60,5	60,7
Могилевская	59,2	60,7	59,1	60,9	65,8	56,5	58,4	61,4	60,4	59,1
г. Минск	60,6	62,2	60,8	62,3	56,3	60,3	60,6	62,2	-	-
Беларусь	60,1	61,2	60,0	61,1	61,0	61,8	59,2	61,5	61,3	60,5

сти (ПС) от рака гортани всего населения Беларуси снизился с 3,0 случаев на 100 000 населения в 2000 г. до 1,9 случая в 2019 г. Постоянное снижение отмечалось от начала периода мониторинга до 2016 г., затем уровень незначительно увеличился. Темп прироста составил -43,3% за весь период исследования.

Анализ возрастных ПС от ЗНОГ выявил смещение пика с возрастной группы 75-79 лет в 2000-2004 гг. (17,1 на 100 000 населения) в возрастную группу 60-64 лет в 2015-2019 гг. (11,0).

Отмечено снижение ПС во всех возрастных группах мужского населения страны. При этом темп снижения ПС был более высоким среди населения старших возрастных групп. Анализ возрастных ПС среди женского населения не выявил выраженного максимума. При сравнении первых и последних пяти лет наблюдения отмечено снижение смертности у женщин старше 65 лет и увеличении в возрасте 50-54 лет. Средний возраст умерших пациентов в 2000-2004 гг. составлял 62,9 года, в 2015-2019 гг. – 62,1 года.

Отношение смертности к заболеваемости (грубые интенсивные показатели) снизилось среди всего населения в 1,8 раза с 78,2% в 2000 г. до 43,8% в 2019 г. Это связано как со снижением уровня смертности, так и ростом заболеваемости ЗНОГ.

Анализ распределения вновь выявленных случаев заболевания злокачественными новообразованиями гортани по стадиям

Практически все вновь выявленные случаи заболевания злокачественными новообразованиями гортани были подтверждены морфологически: среди всего населения за 20-летний период диагноз подтвержден в 98,5% случаев, среди трудоспособного населения – 98,7%. За период исследования увеличилось число вновь выявленных случаев заболевания в I стадии (темп прироста +127,9%) и в IV стадии (темп прироста +108,2%) среди всего населения. Среди трудоспособного населения также отмечено увеличение частоты диагностики заболевания в I (темп прироста +89,7%) и IV (темп прироста +82,3%) стадиях (рис. 4). Рост частоты диагностики злокачественных опухолей гортани в IV стадии свидетельствует о проблемах своевременной диагностики и диспансеризации пациентов с предопухолевыми заболеваниями гортани.

Среди мужского населения и жителей сель-

ской местности частота вновь выявленных случаев заболевания злокачественными новообразованиями гортани в III-IV стадиях на протяжении всего периода исследования превышала частоту выявления заболевания в I-II стадиях (рис. 5). Для женского населения характерно некоторое превышение частоты выявления заболевания в I-II стадиях над III-IV, а среди городских жителей доля выявленных заболеваний в далеко зашедших формах и в I-II стадиях практически не отличается.

В 2000-2004 гг. и в 2015-2019 гг. самые низкие показатели своевременной диагностики были выявлены среди жителей Гродненской области, самые высокие в Могилевской (табл. 2). Наиболее высокие уровни выявленных случаев заболевания в III-IV стадиях среди сельских жителей отмечены в Гродненской области (74,0%) в 2000-2004 гг. и в Минской (56,6%) в 2015-2019 гг.

Полученные данные свидетельствуют о том, что существующие в настоящее время профилактические и диспансерные осмотры населения не обеспечивают улучшения своевременной диагностики злокачественных новообразований гортани. В то же время отмечается рост заболеваемости раком гортани в связи с влиянием факторов курения и употребления алкоголя. В этих условиях несомненна актуальность мероприятий по раннему выявлению ЗНОГ с целью снижения

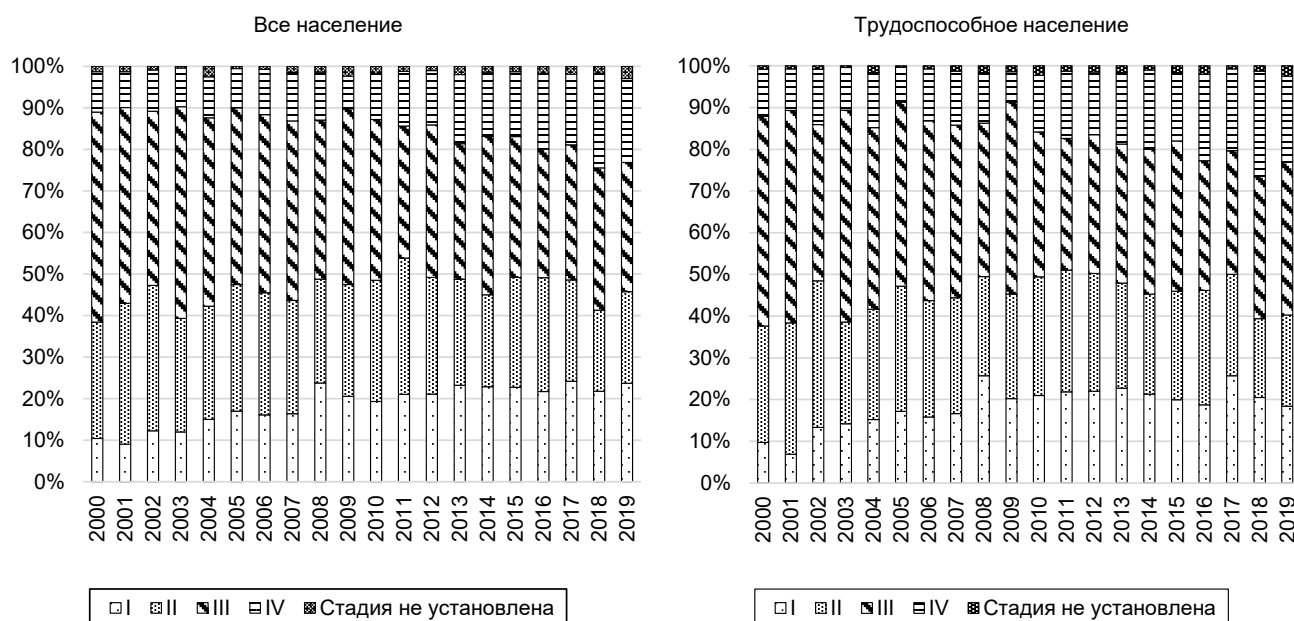


Рисунок 4 – Динамика распределения вновь выявленных случаев заболевания злокачественными новообразованиями гортани по стадиям, 2000-2019 гг., %.

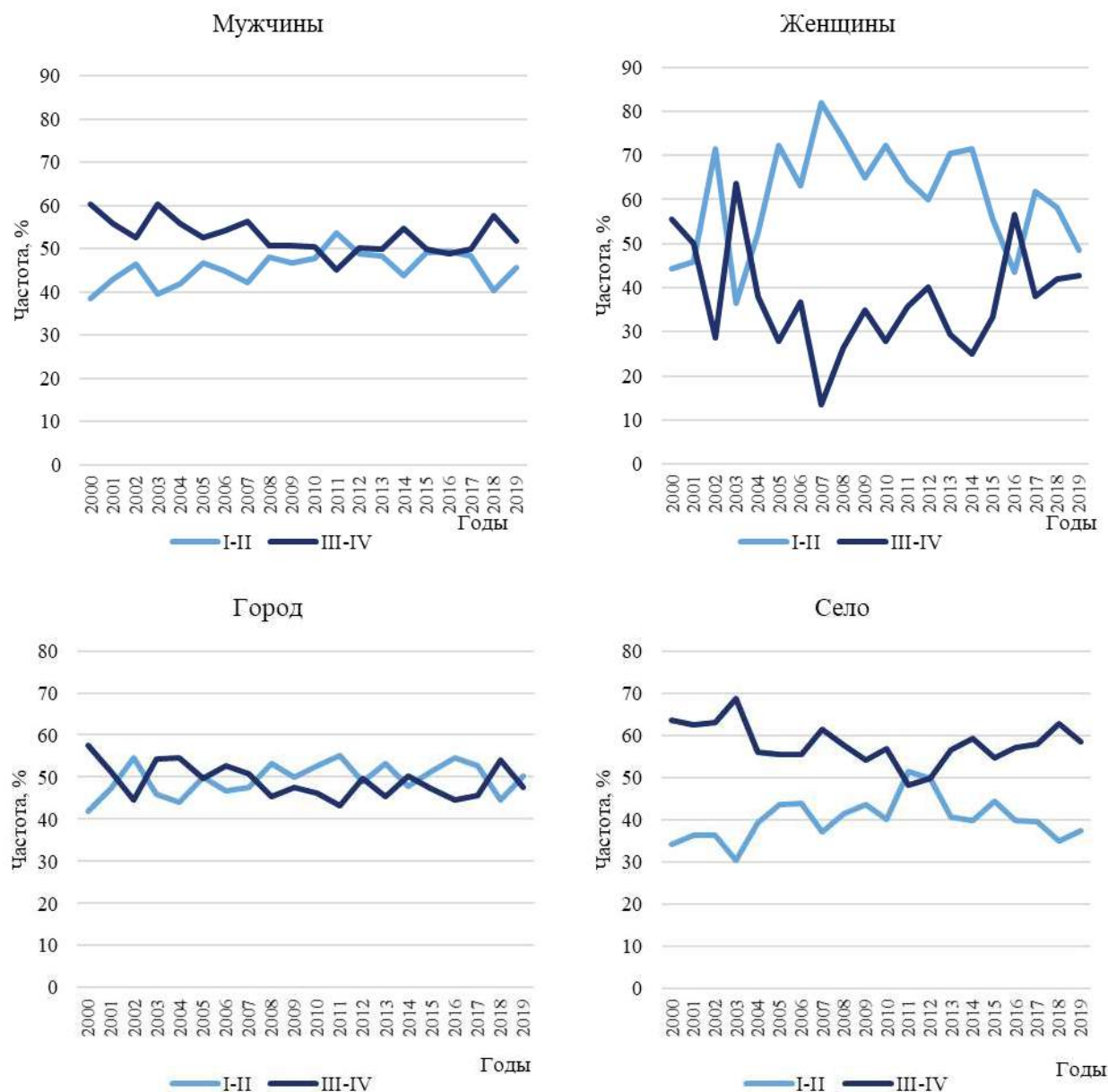


Рисунок 5 – Динамика распределения вновь выявленных случаев заболевания злокачественными опухолями гортани по стадиям, 2000-2019 гг., %.

числа лиц с III-IV стадией заболевания.

Заключение

Повозрастное распределение заболеваемости злокачественными новообразованиями гортани в Республике Беларусь не претерпело существенных изменений в течение 2000-2019 гг. Максимальные показатели заболеваемости отмечены в возрастных группах 55-74 лет. Прирост заболеваемости отмечен среди лиц в возрасте 55

лет и старше. Темп прироста заболеваемости у жителей села был выше (до 1,5 в отдельных возрастных группах), чем у жителей города (до 1,3). Доля случаев злокачественных новообразований гортани III-IV стадии (в среднем 53%) превышала долю случаев I-II стадии (в среднем 46%) на протяжении всего периода исследования. Это распределение отмечено как среди всего населения, так и среди трудоспособных лиц. Выявлены региональные колебания данного показателя в отдельные годы периода исследования.

Таблица 2 – Частота вновь выявленных случаев заболевания по стадиям, 2000-2004 и 2015-2019 гг.

Область	Доля вновь выявленных случаев заболевания по стадиям, %			
	2000-2004		2015-2019	
	I-II	III-IV	I-II	III-IV
Все население				
Брестская	47,6	51,0	46,0	50,1
Витебская	39,8	59,7	50,4	48,9
Гомельская	45,9	53,6	52,0	47,2
Гродненская	33,3	65,6	39,0	59,7
Минская	38,5	59	42,7	53,3
Могилевская	49,5	49,2	52,5	46,6
г. Минск	40,1	58,6	45,0	53,9
Беларусь	42,3	56,5	46,8	51,3
Мужчины				
Брестская	47,2	51,6	46,0	50,6
Витебская	39,0	60,5	50,6	48,5
Гомельская	45,4	53,9	51,2	48,0
Гродненская	33,0	66,1	38,5	60,4
Минская	38,2	59,1	42,6	53,5
Могилевская	49,4	49,1	52,6	46,4
г. Минск	39,8	59,2	44,4	54,4
Беларусь	41,9	56,9	46,5	51,6
Женщины				
Брестская	66,6	22,2	47,6	38,1
Витебская	60,0	40,0	45,0	55,0
Гомельская	55,5	44,5	84,6	15,4
Гродненская	41,7	50,0	47,7	47,6
Минская	43,8	56,3	47,0	47,0
Могилевская	50,0	50,0	50,0	50,0
г. Минск	50,0	40,0	62,6	37,5
Беларусь	52,3	44,2	53,2	43,0
Город				
Брестская	47,3	52,7	51,7	45,2
Витебская	42,5	57,1	55,1	44,6
Гомельская	51,1	47,9	58,6	40,2
Гродненская	41,9	57,0	43,2	55,2
Минская	51,3	47,1	48,2	49,4
Могилевская	56,4	43,1	54,1	44,6
г. Минск	40,1	58,6	45,0	53,9
Беларусь	47,0	52,2	50,6	47,8
Село				
Брестская	47,9	49,0	37,5	57,4
Витебская	34,8	64,4	42,3	56,2
Гомельская	38,7	61,3	38,8	61,1
Гродненская	24,9	74,0	32,9	66,4
Минская	29,4	67,3	38,1	56,6
Могилевская	38,9	58,3	48,8	51,2
г. Минск	-	-	-	-
Беларусь	35,3	62,8	39,1	58,2

Литература

1. Global burden of larynx cancer, 1990-2017: estimates from the global burden of disease 2017 study / Y. Deng [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2020 Feb. – Vol. 12, N 3. – P. 2545–2583.
2. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009-2018 гг. = *Cancer in Belarus : figures and fact. Analysis of data of the Belarusian cancer register for 2009-2018* / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : Нац. б-ка Беларуси, 2019. – 420 с.
3. Колядич, Ж. В. Динамика заболеваемости раком гортани в Республике Беларусь в 2000-2019 гг. / Ж. В. Колядич // *Оториноларингология. Восточ. Европа*. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 245–257.
4. Key statistics about laryngeal and hypopharyngeal cancers [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <https://www.cancer.org/cancer/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/>

5. about/key-statistics.html. – Date of access: 28.02.2022.
6. An update on larynx cancer / C. E. Steuer [et al.] // *CA Cancer. J. Clin.* – 2017 Jan. – Vol. 67, N 1. – P. 31–50.
7. Global cancer statistics, 2012 / L. A. Torre [et al.] // *CA Cancer. J. Clin.* – 2015 Mar. – Vol. 65, N 2. – P. 87–108.
8. Татчихин, В. В. Рак гортани, гортаноглотки, корня языка / В. В. Татчихин, И. Д. Шляга, Е. П. Медведева ; Гомельский гос. мед. ун-т. – Гомель : ГомГУ, 2008. – 224 с.
9. Иванов, С. А. Злокачественные опухоли ЛОР-органов в Гомельской области: характеристика контингента заболевших в 1998-2012 гг. / С. А. Иванов, И. Д. Шляга, Г. Л. Грабарева // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2016. – № 3. – С. 85–91.
10. Cost of care for cancer in a health maintenance organization / B. H. Fireman [et al.] // *Health Care Financ Rev.* – 1997. – Vol. 18, N 4. – P. 51–76.
11. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden / D. Hashim [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2019 May. – Vol. 30, N 5. – P. 744–756.

Поступила 04.01.2022 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

References

1. Deng Y, Wang M, Zhou L, Zheng Y, Li N, Tian T, et al. Global burden of larynx cancer, 1990-2017: estimates from the global burden of disease 2017 study. *Aging (Albany NY)*. 2020 Feb;12(3):2545-2583. doi: 10.18632/aging.102762
2. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Evmenenko AA, Ipatii TB; Sukonko OG, red. *Cancer in Belarus : figures and fact. Analysis of data of the Belarusian cancer register for 2009-2018*. Minsk, RB: Nats b-ka Belarusi; 2019. 420 p. (In Russ.)
3. Koliadich ZhV. Dynamics of Laryngeal Cancer Incidence in the Republic of Belarus in 2000-2019. *Otorinolaringologiya Vostoch Evropa*. 2020;10(3):245-57. (In Russ.)
4. Key statistics about laryngeal and hypopharyngeal cancers. 2018. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/about/key-statistics.html>. [Accessed 28th Feb 2022].
5. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba

6. NF. An update on larynx cancer. *A Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):31-50. doi:10.3322/caac.21386
7. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262
8. VV, Shliaga ID, Medvedeva EP; Gomel'skii gos med un-t. Cancer of the larynx, laryngeopharynx, tongue root. Gomel, RB: GoGMU; 2008. 224 p. (In Russ.)
9. Ivanov SA, Shliaga ID, Grabareva GL. Malignant tumors of ENT organs in Gomel region: characteristics of the contingent of patients in 1998-2012. *Problemy Zdorov'ia Ekologii*. 2016;(3):85-91. (In Russ.)
10. Fireman BH, Quesenberry CP, Somkin CP, Jacobson AS, Baer D, West D, et al. Cost of care for cancer in a health maintenance organization. *Health Care Financ Rev. Summer 1997*;18(4):51-76.
11. Hashim D, Genden E, Posner M, Hashibe M, Boffetta P. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. *Ann Oncol*. 2019 May;30(5):744-756. doi: 10.1093/annonc/mdz084

Submitted 04.01.2022

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Шляга И.Д. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии с курсом офтальмологии, Гомельский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6849-2951>;

Колядич Ж.В. – д.м.н., заведующая лабораторией онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3759-141>;

Иванов С.А. – к.м.н., доцент кафедры онкологии, Гомельский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9256-2910>;

Евмененко А.А. – специалист по канцер-регистру, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6335-1404>.

Information about authors:

Shlyaga I.D. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6849-2951>;

Kolyadich Zh.V. – Doctor of Medical Sciences, head of the Laboratory of the Head and Neck Oncopathology with the Central Nervous System Oncopathology Group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3759-141>;

Ivanov S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Oncology, Gomel State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9256-2910>;

Evmenenko A.A. – specialist in cancer registry, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6335-1404>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра оториноларингологии с курсом офтальмологии. E-mail: Irina.Shljaga@gmail.com – Шляга Ирина Дмитриевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246000, Gomel, 5 Lange str., Gomel State Medical University, Chair of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology. E-mail: Irina.Shljaga@gmail.com – Irina D. Shlyaga.

НОВЫЙ АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

ЖЕРКО О.М.¹, МИХАЙЛОВ А.Н.¹, ШКРЕБНЕВА Э.И.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

²Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 75-87.

NEW ALGORITHM FOR DETERMINING THE REMODELLING OF THE HEART IN CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

ZHERKO O.M.¹, MIKHAYLOV A.N.¹, SHKREBNEVA E.I.²

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(1):75-87.

Резюме.

Цель исследования – разработать алгоритм определения ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсохрФВ).

Материал и методы. В 2017-2019 годах на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска выполнено одномоментное (поперечное) сравнительное клиническо-инструментальное исследование стратифицированной случайной выборки, состоящей из 175 пациентов в возрасте 71,0 (64,0; 78,0) года. В 2019-2021 годах в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» выполнено независимое воспроизводящее (экзамнационное) клинико-инструментальное исследование стратифицированной случайной выборки, включавшей 129 пациентов в возрасте 64,5 (58,0; 70,0) года. Критерии включения в исследование: синусовый ритм; эссенциальная артериальная гипертензия; хроническая ишемическая болезнь сердца; ХСНсохрФВ; наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, острые и хронические болезни органов дыхания. Эхокардиография и 2D Speckle Tracking эхокардиография выполнялись на ультразвуковых аппаратах Siemens Acuson S1000 (Германия), Vivid E9 (GE Healthcare, США).

Результаты. Алгоритм определения ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ строится на концепции комплексной, целенаправленной эхокардиографической оценки ведущих факторов риска, патофункциональных механизмов развития сердечной недостаточности, структурных, функциональных аномалий, внутрисердечной и легочной гемодинамики, содержит научно обоснованные ультразвуковые признаки, характеризующиеся высокой диагностической эффективностью. Применение технологии 2D Speckle Tracking эхокардиографии направлено на установление субпороговой систолической дисфункции желудочков, механической дисперсии и диссинергии миокарда.

Заключение. Разработанный алгоритм определения ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ характеризуется воспроизводимостью и высокой точностью (93,8%), как показано на независимой экзаменационной выборке, что позволяет рекомендовать его практическое использование при клинико-инструментальном определении ХСНсохрФВ.

Ключевые слова: эхокардиография, 2D Speckle Tracking, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ремоделирование сердца, балльная шкала, алгоритм.

Abstract.

Objectives. To develop an algorithm for determining the remodelling of the heart in chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. In 2017-2019, on the basis of the Healthcare Institution «1st City Clinical Hospital» in Minsk, a one-stage (cross-sectional) comparative clinical and instrumental study of a stratified random sample consisting of 175 patients aged 71.0 (64.0; 78.0) years was performed. In 2019-2021, the State Institution «Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology» performed an independent reproductive (examination) clinical and instrumental study of a stratified random sample, which included 129 patients aged 64.5 (58.0; 70.0) years. Criteria for inclusion in the study: sinus rhythm; essential arterial hypertension; chronic ischemic heart disease; HFpEF; the presence of voluntary informed consent of the patient to participate in the study. Exclusion criteria: primary mitral regurgitation, mitral stenosis, mitral valve repair or replacement, congenital heart defects, cardiomyopathies, acute and chronic respiratory diseases. Echocardiography and 2D Speckle Tracking were performed using ultrasound devices Siemens Acuson S1000 (Germany), Vivid E9 (GE Healthcare, USA).

Results. An algorithm for determining heart remodelling in HFpEF is based on the concept of a comprehensive, targeted echocardiographic assessment of the leading risk factors, pathofunctional mechanisms of the heart failure development, structural, functional abnormalities, intracardiac and pulmonary hemodynamics, contains scientifically based ultrasound signs characterized by high diagnostic efficiency. The application of the 2D Speckle Tracking echocardiography technology in the algorithm is aimed at determining subthreshold systolic ventricular dysfunction, mechanical dispersion and myocardial dyssynergy.

Conclusions. The developed algorithm for determining heart remodelling in HFpEF is characterized by reproducibility and high accuracy (93.8%), as has been shown in an independent examination sample, which makes it possible to recommend its practical use in the clinical and instrumental determination of HFpEF.

Key words: echocardiography, 2D Speckle Tracking, chronic heart failure with preserved ejection fraction, heart remodelling, scoring scale, algorithm.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой клинический синдром, характеризующийся типичными симптомами (одышкой, усталостью, отеком лодыжек) и признаками (хрипами в легких, периферическими отеками, повышенным давлением в яремных венах), возникающий в результате структурной и/или функциональной патологии сердца, обуславливающей нарушение желудочкового наполнения, снижение ударного объема, подъем внутрисердечного давления в покое или при нагрузке [1, 2].

У лиц пожилого возраста с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ХСНсохрФВ) симптомы сердечной недостаточности неспецифичны и могут быть взаимосвязаны с коморбидными состояниями: ожирением, анемией, хронической обструктивной болезнью легких и другими [2, 3], типична гетерогенность фенотипов пациентов с ХСНсохрФВ [1-4].

Эхокардиография (ЭхоКГ) играет важную роль в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с ХСН [2], на всех стадиях ХСН имеет максимальную оценку в баллах в части информативности среди всех методов медицинской визуализации [5]. Однако существующие стандарты и руководящие принципы выполнения

ЭхоКГ рассматривают отдельные методологические аспекты оценки структуры, функции сердца или гемодинамики [6]. Таким образом, требуется алгоритм комплексного определения ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ, позволяющий унифицировать ЭхоКГ-оценку структурных, функциональных аномалий сердца, внутрисердечной и легочной гемодинамики.

Цель исследования – разработать алгоритм определения ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ.

Материал и методы

В 2017-2019 годах на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска выполнено одномоментное (поперечное) сравнительное клиническо-инструментальное исследование стратифицированной случайной выборки, состоящей из 175 пациентов в возрасте 40-86 (71,0 (64,0; 78,0)) лет, из них 66 (33,7%) мужчин и 109 (66,3%) женщин. В 2019-2021 годах в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» выполнено независимое воспроизводящее (экзаменационное) клинико-инструментальное исследование стратифицированной

случайной выборки, включавшей 129 пациентов в возрасте 39,0-84,0 (64,5 (58,0; 70,0)) лет, из них 55 (42,6%) мужчин и 74 (57,4%) женщины.

Критерии включения в исследование: синусовый ритм; эссенциальная артериальная гипертензия (АГ); хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС): атеросклеротическая болезнь сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда (ИМ) ЛЖ, после которого прошло не менее полугода, необходимого для стабилизации структурно-функциональных показателей ЛЖ; ХСНсохрФВ; наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, острые и хронические болезни органов дыхания, легочная эмболия, первичная легочная гипертензия, другие болезни легочных сосудов.

Обследованным пациентам определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) в сыворотке крови. ЭхоКГ выполняли на ультразвуковых аппаратах Siemens Acuson S1000 (Германия), Vivid E9 (GE Healthcare, США). Конечнo-диастолический (КДО, мл), конечнo-систолический (КСО, мл) объемы ЛЖ, конечнo-систолический объем (мл) левого предсердия (ЛП), ФВ ЛЖ (%) устанавливали биплановой методикой дисков Симпсона. Массу миокарда ЛЖ (г) определяли по алгоритму площадь-длина. Конечнo-систолическую площадь (см²), конечнo-систолический объем (мл) правого предсердия (ПП) рассчитывали в четырехкамерной апикальной позиции в конце систолы моноплановой методикой дисков Симпсона. Площадь тела пациента (м²) определяли с помощью программного обеспечения ультразвукового аппарата. Индексы КДО, КСО, конечнo-систолического объема ЛП (мл/м²), массы миокарда (ИММ) ЛЖ (г/м²) рассчитывали как отношение показателей и площади тела пациента. Время замедления пиков Е (DT_Е, мсек) митрального кровотока (МК), пиковую скорость трикуспидальной регургитации (ТР, м/сек), амплитуду смещения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца в систолу к верхушке (TAPSE, мм), пиковые скорости раннего диастолического (e'_{septal} , e'_{lateral} , см/сек) и систолического (s'_{septal} , s'_{lateral} , см/сек) движения септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца, отношение S_2/D в верхней правой легочной вене,

систолическое давление в легочной артерии (СД ЛА, мм рт. ст.) определяли по стандартным методикам [6]. Индексы раннего диастолического наполнения ЛЖ (E/e'_{septal} , E/e'_{lateral} , $E/e'_{\text{среднее}}$) рассчитывали как отношение максимальной скорости волны Е МК и скорости e'_{septal} , e'_{lateral} , $e'_{\text{среднее}}$ соответственно. Среднее давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК, мм рт. ст.) рассчитывали по формуле [6]:

$$\text{Среднее ДЗЛК} = 1,91 + 1,24 \times E/e'_{\text{lateral}}$$

Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС, ед. Вуда) определяли по формуле [6]:

$$\text{ЛСС} = 10 \times \left(\frac{V_{\text{ТР}}}{VTI_{\text{ВТПЖ}}} \right) + 0,16$$

где:

$V_{\text{ТР}}$ – пиковая скорость ТР (м/сек),

$VTI_{\text{ВТПЖ}}$ – интеграл скорость-время систолической волны кровотока (см), измеренный в выносящем тракте правого желудочка (ПЖ), в парастернальной позиции, короткой оси ЛЖ в режиме импульсно-волновой доплерографии, при установке контрольного объема в центре выносящего тракта ПЖ тотчас под створками клапана легочной артерии.

Оперативную жесткость миокарда ЛЖ (K_{LV} , мм рт. ст./мл) рассчитывали по формуле [7, 8]:

$$\text{Оперативная жесткость ЛЖ} = [70 / (DT_E - 20)]^2,$$

где: DT_E – время замедления пика Е МК.

2D Speckle Tracking ЭхоКГ (STE) выполняли на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США), постобработку изображений STE – на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США). Программой постобработки произведены расчеты глобальной систолической продольной деформации ЛЖ (GLS_{AVG} , %), глобальной систолической продольной деформации ПЖ (GLS , %), постсистолических индексов, времени до пиковых продольных деформаций (мсек), пиковой скорости систолических продольных деформаций (с⁻¹), пиковых продольных смещений (мм) 17 сегментов ЛЖ и 6 сегментов ПЖ. Индекс механической дисперсии (мсек) рассчитывали как стандартное отклонение среднего значения времени до пиковых продольных деформаций 12 базальных и средних сегментов ЛЖ, 6 сегментов ПЖ соответственно. Дельту времени до пиковых продольных деформаций ЛЖ (мсек) определяли как разницу между максимальным и минимальным периодами времени до пиковых продольных деформаций 12 сегментов ЛЖ. Глобальные пост-

систолические индексы ЛЖ и ПЖ (%) рассчитывали как среднее значение постсистолических индексов 12 сегментов ЛЖ и 6 сегментов ПЖ. Глобальные индексы раннего растяжения ЛЖ (%) определяли как среднее арифметическое значение индексов раннего растяжения 12 сегментов ЛЖ. Глобальное пиковое продольное смещение ЛЖ (мм) получали путем расчета среднего значения продольного смещения 17 сегментов ЛЖ. Глобальную пиковую скорость систолических продольных деформаций ЛЖ (s^{-1}) определяли как среднее значение максимальных скоростей систолических продольных деформаций 17 сегментов ЛЖ.

Для разработки граничных значений диагностических показателей, характеризующих ремоделирование сердца при ХСНсохрФВ, из обучающей выборки выделены контрольная группа ($n=75$), куда включены пациенты без ХСН, и основная группа ($n=100$) – с ХСНсохрФВ. Для валидации многофакторной балльной шкалы оценки высокой вероятности установления ХСНсохрФВ, алгоритма определения ремоделирования сердца, разработки граничных значений показателей STE, характеризующих субпороговую систолическую дисфункцию желудочков при ХСНсохрФВ, экзаменационная выборка разделена на контрольную группу ($n=49$), куда отнесены пациенты без ХСН, и основную группу ($n=80$) – с ХСНсохрФВ.

Для статистического анализа созданы в среде Excel-2013 и зарегистрированы 2 базы данных обследованных пациентов (регистрационные свидетельства Государственного регистра информационных ресурсов от 26.02.2019 г. № 1761917812, от 9.04.2020 г. № 1762022366), их обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v8.0). Для большинства количественных переменных распределение отличалось от нормального, в связи с чем результаты оценивали непараметрическими методами. Количественные значения изучаемых показателей представляли в виде медианы и интерквартильного размаха: Me (LQ; UQ). Для сравнения по количественным признакам использован U-критерий Манна-Уитни. Сравнение по качественным признакам выполняли путем построения таблиц сопряженности по методу максимального правдоподобия χ^2 . Для оценки взаимосвязей между рассматриваемыми признаками рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (R). ROC-анализ для разработки граничных

значений ультразвуковых признаков, оценки их чувствительности (Ч) и специфичности (С), расчет отношения шансов (ОШ) развития ХСН и его 95% доверительного интервала (ДИ) выполняли программой MedCalc@ Version14.8.1. Для разработки многофакторной балльной шкалы оценки высокой вероятности установления ХСНсохрФВ в программе SPSS версии 26 проведен категориальный регрессионный анализ с оптимальным шкалированием и отбором ультразвуковых признаков, имеющих статистическую значимость. Рассчитанные коэффициенты важности умножали на 100 и округляли до целых чисел. Шкалу валидизировали с помощью методики Bootstrap на 1000 случайно сгенерированных выборок. Далее для получения порогового значения баллов в разработанной шкале применяли ROC-анализ с использованием балла каждого пациента. Операционные характеристики новых алгоритмов устанавливали на основании ROC-анализа. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Контрольная и основная группы обучающей выборки пациентов, сформированной для разработки граничных значений диагностических ультразвуковых показателей, характеризующих ремоделирование сердца при ХСНсохрФВ, сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), частоте сахарного диабета (СД) 2-го типа, эссенциальной АГ и ее степени, статистически значимо отличались по распространенности хронической ИБС, значениям NT-proBNP (табл. 1). У 17,0% пациентов с ХСНсохрФВ определен I функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, у 70,0% – II ФК, в 13,0% наблюдений – III ФК.

Диагностическими ультразвуковыми признаками, характеризующими структурное ремоделирование сердца при ХСНсохрФВ, являются ИММ ЛЖ у мужчин $>124,8$ г/м² (AUC 0,84, Ч 74,6%, С 77,3%), у женщин $>109,6$ г/м² (AUC 0,88, Ч 88,7%, С 98,6%), индекс объема ЛП $>34,3$ мл/м² (AUC 0,76, Ч 83,0%, С 62,7%), оперативная жесткость ЛЖ $>0,19$ мм рт. ст./мл (AUC 0,74, Ч 75,0%, С 65,8%; ОШ развития ХСНсохрФВ – 4,86, 95% ДИ 2,54-9,30, $p<0,001$). Пиковые скорости раннего диастолического и систолического движения септальной и латеральной частей митрального фиброзного кольца $e'_{septal} \leq 7$ см/сек (AUC 0,81, Ч 84,7%, С 76,4%), $e'_{lateral} \leq 8$ см/сек

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с ХСНсохрФВ

Показатель	Группа сравнения		p
	контрольная	основная (пациенты с ХСНсохрФВ)	
Возраст, лет	67,0 (64,0; 75,0)	72,0 (66,0; 78,0)	0,05
Пол женский, % (n)	60,5 (46)	63,0 (63)	0,74
ИМТ, кг/м ²	30,9 (27,0; 36,1)	30,6 (27,1; 33,7)	0,44
Эссенциальная АГ: % (n)	100,0 (75)	100,0 (100)	-
степень	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,50
Хроническая ИБС, % (n)	65,3 (49)	94,0 (94)	<0,001
СД 2-го типа, % (n)	33,3 (25)	23,0 (23)	0,14
NT-proBNP, пг/мл	75 (47; 104)	284 (201; 404)	<0,001

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов с ХСНсохрФВ экзаменационной выборки

Показатель	Группа сравнения		p
	контрольная	основная (пациенты с ХСНсохрФВ)	
Возраст, лет	65,0 (58,0; 71,0)	64,0 (56,0; 68,0)	0,12
Пол женский, % (n)	53,1 (26)	60,0 (48)	0,44
ИМТ, кг/м ²	29,4 (26,3; 32,9)	30,1 (27,4; 33,1)	0,35
Эссенциальная АГ: % (n)	98,0 (48)	100,0 (80)	0,08
степень	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,47
Хроническая ИБС, % (n)	85,7 (42)	96,0 (77)	0,03
СД 2-го типа, % (n)	12,2 (6)	26,3 (21)	0,06

(AUC 0,80, Ч 70,0%, С 75,4%), $s'_{\text{septal}} \leq 8$ см/сек (AUC 0,87, Ч 68,2%, С 88,1%) и $s'_{\text{lateral}} \leq 9$ см/сек (AUC 0,88, Ч 80,0%, С 74,6%), индекс раннего диастолического наполнения ЛЖ $E/e'_{\text{septal}} > 7,72$ определяют функциональное ремоделирование сердца. Показателями, описывающими внутри-сердечную и легочную гемодинамику, являются время замедления $DT_{\text{E}} \text{ МК} \leq 171$ мсек (AUC 0,76, Ч 71,0%, С 73,6%), СД ЛА $> 26,4$ мм рт. ст. (AUC 0,81, Ч 70,2%, С 80,3%), скорость ТР $> 2,42$ м/сек (AUC 0,83, Ч 64,1%, С 78,4%), ЛСС $> 1,68$ ед. Вуда (AUC 0,81, Ч 64,0%, С 87,7%) [9, 10].

Контрольная и основная группы, сформированные для разработки диагностических показателей ХСНсохрФВ по данным STE, сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, частоте заболеваемости СД 2-го типа, эссенциальной АГ и ее степени, статистически значимо отличались по распространенности хронической ИБС (табл. 2). У 23,7% пациентов с ХСНсохрФВ определен I ФК, у 73,8% – II ФК, в 2,5% наблюдений – III ФК.

Диагностические для субпороговой систолической продольной дисфункции желудочков при ХСНсохрФВ значения глобальной систолической продольной деформации ЛЖ GLS_{AVG} установлены $> -18,9\%$ (AUC 0,98, Ч 94,9%, С 99,9%; ОШ развития ХСНсохрФВ – 96,30, 95% ДИ 5,57-1665,68, $p < 0,001$), глобальной пиковой скорости систолической продольной деформации ЛЖ $> -1,1 \text{ c}^{-1}$ (AUC 0,84, Ч 75,6%, С 79,6%), глобального пикового продольного смещения ЛЖ $\leq 10,18$ мм (AUC 0,94, Ч 95,1%, С 83,7%), $GLS \text{ ПЖ} > -19,9\%$ (AUC 0,87, Ч 76,5%, С 88,5%; ОШ 9,13, 95% ДИ 3,01-27,67, $p < 0,001$); индексов механической дисперсии миокарда ЛЖ $> 54,69$ мсек (AUC 0,85, Ч 70,7%, С 90,2%; ОШ 6,30, 95% ДИ 13-18,65, $p = 0,0009$), ПЖ $> 50,29$ мсек (AUC 0,81, Ч 78,1%, С 73,9%; ОШ 3,61, 95% ДИ 1,19-10,97, $p = 0,02$), дельты времени до пиковых продольных деформаций ЛЖ > 136 мсек (AUC 0,86, Ч 91,4%, С 65,0%), глобальных постсистолических индексов ЛЖ $> 5,59\%$ (AUC 0,88, Ч 82,6%, С 87,5%; ОШ

2,85, 95% ДИ 1,92-4,30, $p < 0,001$), ПЖ $> 2,17\%$ (AUC 0,86, Ч 84,5%, С 69,8%; ОШ 7,04, 95% ДИ 2,12-23,39, $p = 0,001$) [10-12].

Многофакторная балльная шкала оценки высокой вероятности установления ХСНсохрФВ включает следующие ультразвуковые признаки: ДД ЛЖ II типа (ОШ развития ХСНсохрФВ – 120,23, 95% ДИ 7,10-2035,59, $p = 0,0009$) – 47 баллов, время замедления DT_E МК ≤ 171 мсек (ОШ – 6,18, 95% ДИ 3,18-12,01, $p < 0,001$) – 25 баллов, скорость пика $e'_{septal} \leq 7$ см/сек (ОШ – 4,10, 95% ДИ 2,15-7,80, $p < 0,001$) – 25 баллов, индекс раннего диастолического наполнения ЛЖ $E/e'_{septal} > 7,72$ (ОШ – 4,38, 95% ДИ 2,29-8,39, $p < 0,001$) – 20 баллов, индекс объема ЛП $> 34,3$ мл/м² (ОШ – 8,38, 95% ДИ 4,16-16,85, $p < 0,001$) – 24 балла.

Сумма баллов > 45 , полученная при применении шкалы, указывает на высокий риск установления ХСНсохрФВ (AUC 0,96, Ч 96,6%, С 83,2%) [13].

На основании полученных результатов разработан алгоритм определения ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ (рис. 1).

При валидации шкалы в экзаменационной выборке и присвоении примененным критериям баллов, определенных в обучающей выборке, получен аналогичный порог отсечения – более 45 баллов, указывающий на высокую вероятность установления у пациента ХСНсохрФВ, с отличным качеством модели: площадью поля под кривой 0,998 (95% ДИ 0,968-1,000), индексом Юдена 0,97, чувствительностью 98,8% (95% ДИ 93,2-100,0), специфичностью 98,0% (95% ДИ

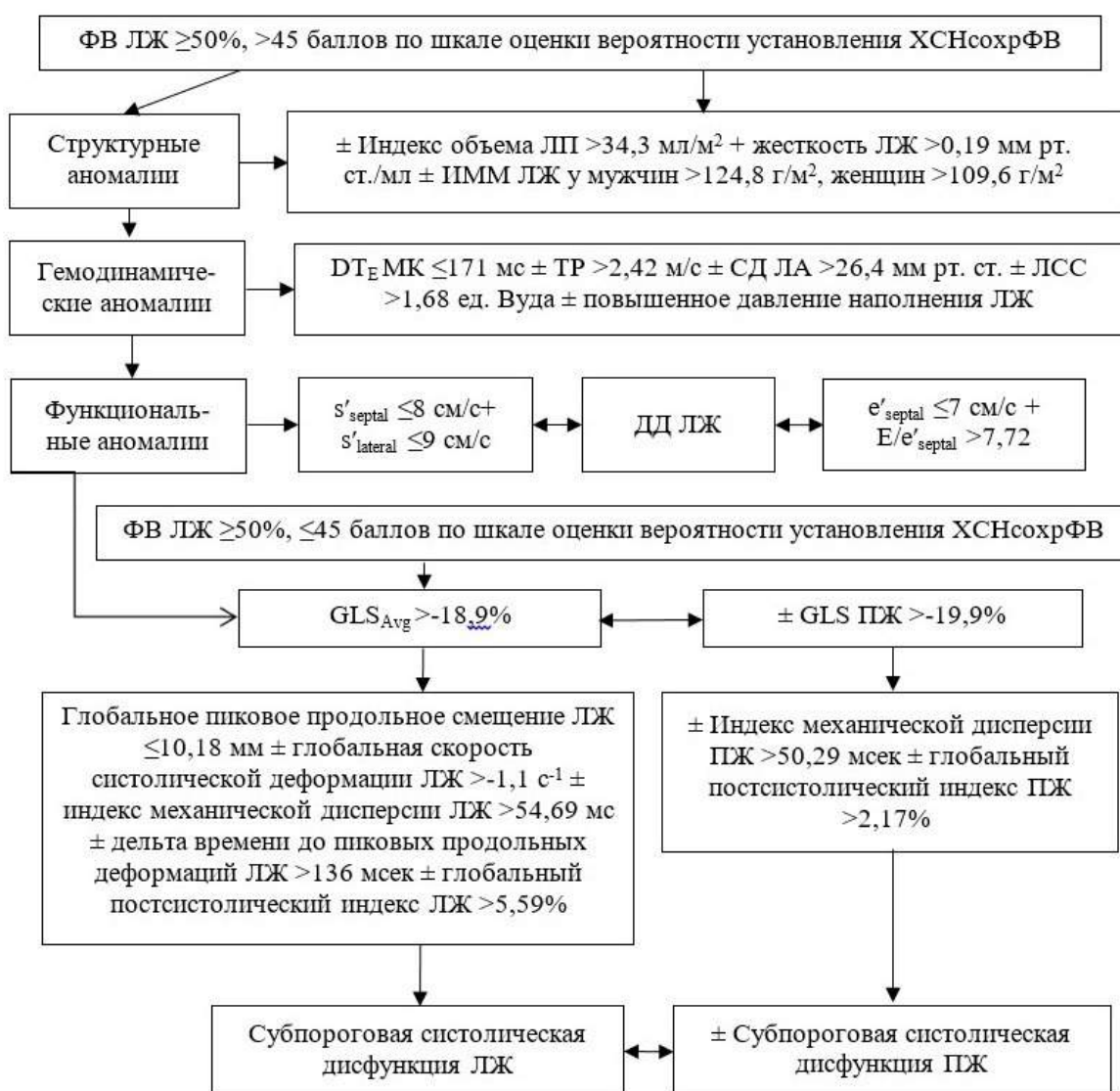


Рисунок 1 – Алгоритм определения ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ по данным ЭхоКГ и STE: + – обязательное наличие ультразвукового признака; ± – необязательное наличие ультразвукового признака.

89,1-99,9), стандартной ошибкой 0,002, $p < 0,001$. Точность оценки высокой вероятности установления ХСНсохрФВ в экзаменационной выборке составила 98,8%. Получен один ложноотрицательный результат у пациента, имевшего сумму баллов, равную 45 [13].

Если сумма баллов, полученная при применении шкалы оценки высокой вероятности установления ХСНсохрФВ, равна 45 или менее, рекомендуется выполнение STE для определения субпороговой систолической продольной дисфункции ЛЖ и ПЖ, механической дисперсии и диссинергии миокарда. Если значение глобальной продольной систолической деформации ЛЖ GLS_{AVG} равно -18,9% или менее, вероятность установления ХСНсохрФВ низкая.

Таким образом, разработанная балльная шкала позволяет принимать управленческое решение о необходимости выполнения дальнейшей целенаправленной оценки ремоделирования сердца, взаимосвязанного с ХСНсохрФВ.

Полная оценка ремоделирования сердца согласно разработанному алгоритму выполнена у 93,8% ($n=75$) пациентов с ХСНсохрФВ экзаменационной выборки (точность 93,8%, AUC 0,948, индекс Юдена 0,90, чувствительность 93,75 (95% ДИ 86,0-97,9), специфичность 95,9% (95% ДИ 86,0-99,5), стандартная ошибка 0,020,

$p < 0,001$) (табл. 3, рис. 2). У 6,2% ($n=5$) пациентов с ХСНсохрФВ экзаменационной выборки не определены структурные аномалии сердца, установленные в обучающей выборке.

Таким образом, алгоритм определения ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ обладает высокой диагностической эффективностью и может быть применен при выполнении ЭхоКГ у пациентов с синусовым ритмом, эссенциальной АГ, ИБС и их комбинацией, при верификации ХСНсохрФВ.

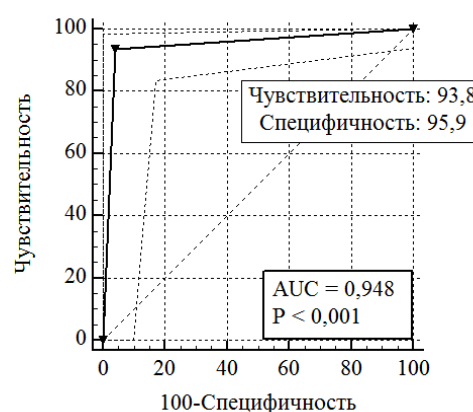


Рисунок 2 – Результаты ROC-анализа по определению операционных характеристик алгоритма определения ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ в экзаменационной выборке.

Таблица 3 – Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ХСНсохрФВ экзаменационной выборки

Показатель	Группа сравнения		P
	контрольная	основная (пациенты с ХСНсохрФВ)	
ИММ у мужчин, г/м ²	86,2 (84,0; 111,6)	125,4 (110,2; 138,5)	0,003
ИММ у женщин, г/м ²	88,0 (79,0; 100,0)	111,8 (106,4; 132,0)	0,0003
Индекс объема ЛП, мл/м ²	30,2 (23,0; 33,3)	40,0 (34,5; 45,2)	0,007
DT _E МК, мсек	175,0 (148,0; 190,0)	161,0 (138,0; 170,0)	0,003
ДЗЛК, мм рт. ст.	8,3 (7,5; 10,0)	12,2 (10,8; 14,4)	<0,001
e' _{septal} , см/сек	7,0 (6,0; 9,0)	5,0 (4,0; 7,0)	<0,001
E/e' _{septal}	6,0 (5,0; 7,0)	10,0 (9,0; 12,0)	0,001
s' _{septal} , см/сек	10,0 (9,0; 12,0)	8,0 (6,0; 9,0)	0,001
s' _{lateral} , см/сек	11,0 (11,0; 16,0)	8,0 (7,0; 9,0)	0,002
СД ЛА, мм рт. ст.	17,0 (15,0; 24,0)	28,0 (19,0; 35,0)	0,001
ЛСС, ед. Вуда	1,35 (1,01; 1,95)	1,76 (1,29; 2,15)	0,0001
GLS _{AVG} , %	-21,2 (-22,1; -19,8)	-15,3 (-17,3; -12,2)	<0,001
GLS ПЖ, %	-22,4 (-24,7; -20,3)	-19,3 (-21,6; -16,5)	<0,001
Сумма баллов по шкале оценки вероятности установления ХСНсохрФВ	0 (0; 25)	116 (70; 141)	<0,001

Обсуждение

Ремоделированием сердца называют структурную и функциональную перестройку, вызванную потерей жизнеспособности частью миокарда или повреждающей перегрузкой, которая на начальных этапах обеспечивает адаптацию к изменившимся условиям, а затем ведет к прогрессирующей функциональной недостаточности [14, 15]. Ремоделирование сердца является общим патогенетическим процессом развития и течения ХСН различной этиологии [15].

Морфологической основой ремоделирования сердца и ключевым фактором, способствующим развитию и прогрессированию ХСН, является фиброз, независимый от ФВ ЛЖ [16]. Фиброз при ХСН разделяют на репаративный и реактивный [15]. Механизмами формирования фиброза миокарда являются стимуляция его матричной продукции при воспалении [2, 3, 15], ухудшение функции саркомера, эндотелиальной и сосудистой дисфункции и вторичное замещение коллагеном некротизированных кардиомиоцитов [2, 15].

ХСН формируется под влиянием факторов риска, коморбидности и модификаторов – характеристик пациента, способствующих начальному ремоделированию и прогрессированию ХСН. Клиническая симптоматика при ХСН определяется спектром фенотипов, являющихся результатом индивидуального пути, по которому сердце ремоделируется с развитием концентрической, эксцентрической гипертрофии или их комбинации [17].

Диагностика ХСНсохрФВ остается сложной задачей [1]. Известные алгоритмы и шкалы прогнозирования и диагностики ХСНсохрФВ включают различные комбинации клинических, лабораторных и инструментальных признаков, не содержат комплексных ЭхоКГ-подходов к определению ремоделирования сердца, взаимосвязанного с развитием и прогрессированием ХСН, строятся на концепции установления критериев повышенного давления наполнения ЛЖ. Однако повышенное в покое давление наполнения ЛЖ имеет место у пациентов с высокими функциональными классами ХСН. На начальных этапах формирования ХСН, у пациентов без признаков задержки жидкости давление наполнения ЛЖ повышается лишь при нагрузке [18]. Отсутствие повышения давления наполнения ЛЖ в покое приводит к снижению диагностической эффективности известных методов.

Согласно выводам, сделанным при применении балльной модели прогнозирования развития ХСНсохрФВ, разработанной Reddy Y.N.V. и соавторами по данным одновременного выполнения ЭхоКГ и инвазивного исследования сердца и включающей следующие критерии: ожирение с ИМТ >30 кг/м², пароксизмальную или перманентную фибрилляцию предсердий, возраст >60 лет, лечение ≥ 2 антигипертензивными препаратами, индекс раннего диастолического наполнения ЛЖ $E/e' >9$ и СД ЛА >35 мм рт. ст. [19], в когорте пациентов из исследования TOPCAT, при стабильной ХСНсохрФВ наблюдалась значительная вариабельность рассчитанной вероятности ХСНсохрФВ: более высокая вероятность была получена среди участников из американской популяции, по сравнению с европейскими субъектами. Применять эту модель в практическом здравоохранении необходимо с осторожностью [20].

В 2019 году Pieske B. и соавторами разработан алгоритм установления ХСНсохрФВ, содержащий четыре последовательных этапа диагностики. На 1-м этапе выполняется предтестовая оценка пациента с анализом жалоб, симптомов и признаков ХСН, электрокардиографических аномалий, лабораторных данных, уровня NT-proBNP, ЭхоКГ. На 2-м этапе при синусовом ритме производится оценка полученных результатов по балльной шкале. На 3-м этапе проводится функциональное тестирование с выполнением диастолического стресс-теста, при любых сомнениях рекомендуется выполнение инвазивного гемодинамического стресс-теста в покое и с нагрузкой. На 4-м этапе выполняется окончательная оценка этиологии ХСНсохрФВ [3]. При верификации одновременно двух шкал, разработанных Reddy Y.N.V. и соавторами, и Pieske B. и соавторами, установлено большое расхождение между ними [21].

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности, индекс объема ЛП >32 мл/м², скорость пика Е МК <90 см/сек, скорость $e'_{septal} <9$ см/сек, отношение $E/e' >9$ являются ключевыми, «поворотными» точками, за которыми увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В случаях диагностической неопределенности подход к определению ХСНсохрФВ должен включать дополнительные тесты, например, нагрузочное тестирование для подтверждения снижения физической работоспособности и дифференцировки причины одышки, тесты с

физической нагрузкой и инвазивное гемодинамическое исследование [3]. Однако инвазивные гемодинамические тесты связаны с рисками и осложнениями, недоступны в большинстве центров по всему миру, их использование ограничено исследовательскими целями [1].

Нами рассмотрены все возможные показатели согласно методу ультразвуковой визуализации сердца, характеризующие ведущие факторы риска и патофизиологические механизмы развития ХСНсохрФВ, структурное и функциональное ремоделирование сердца, аномалии внутрисердечной и легочной гемодинамики. Сильная ассоциация имела место между ХСНсохрФВ и ДД ЛЖ ($R=0,72$, $p=0,0009$); умеренные корреляции – между ХСНсохрФВ и скоростью ранней диастолической релаксации, определенной на основании пиковой скорости раннего диастолического движения митрального фиброзного кольца e'_{septal} ($R=-0,51$, $p<0,001$), индексом раннего диастолического наполнения ЛЖ E/e'_{septal} ($R=0,62$, $p<0,001$), субпороговой систолической дисфункцией ЛЖ, установленной согласно пиковым скоростям систолического движения митрального фиброзного кольца s'_{septal} ($R=-0,61$, $p<0,001$; при $s'_{\text{septal}} \leq 8$ см/сек ОШ установления ХСНсохрФВ – 4,50, 95% ДИ 2,34-8,67, $p<0,001$) и s'_{lateral} ($R=-0,65$, $p<0,001$; при $s'_{\text{lateral}} \leq 9$ см/сек ОШ – 4,09, 95% ДИ 2,17-7,70, $p<0,001$), ЛСС ($R=0,52$, $p<0,001$), оперативной жесткостью ЛЖ ($R=0,41$, $p<0,001$; при жесткости ЛЖ $>0,19$ мм рт. ст./мл ОШ – 4,86, 95% ДИ 2,54-9,30, $p<0,001$). Слабые корреляции определены между ХСНсохрФВ и ИММ ЛЖ ($R=0,38$, $p<0,001$; ОШ установления ХСНсохрФВ у мужчин при ИММ ЛЖ $>124,8$ г/м² составило 3,90, 95% ДИ 1,39-10,95, $p=0,01$; у женщин при ИММ ЛЖ $>109,6$ г/м² ОШ – 2,15, 95% ДИ 0,91-5,08, $p=0,08$). Сильные и умеренные корреляции определены между ХСНсохрФВ и ультразвуковыми признаками, характеризующими субпороговую систолическую продольную дисфункцию желудочков: глобальной продольной систолической деформацией ЛЖ GLS_{Avg} ($R=0,84$, $p<0,001$), глобальным пиковым продольным смещением ЛЖ ($R=-0,71$, $p<0,001$; при значениях $\leq 10,18$ мм ОШ развития ХСНсохрФВ – 39,60, 95% ДИ 10,16-154,37, $p<0,001$), глобальной пиковой скоростью систолической продольной деформации ЛЖ ($R=0,56$, $p<0,001$; при показателе $>-1,1$ с⁻¹ ОШ – 4,87, 95% ДИ 1,66-14,31, $p=0,004$), GLS ПЖ ($R=0,52$, $p<0,001$). Между ХСНсохрФВ и индексом механической дисперсии ЛЖ ($R=0,55$,

$p<0,001$), дельтой времени до пиковых продольных деформаций ЛЖ ($R=0,56$, $p<0,001$), глобальным постсистолическим индексом ЛЖ ($R=0,63$, $p<0,001$), индексом механической дисперсии ПЖ ($R=0,52$, $p=0,002$), глобальным постсистолическим индексом ПЖ ($R=0,50$, $p<0,001$) установлены умеренные корреляционные взаимосвязи.

Ряд пациентов с ХСНсохрФВ экзаменационной выборки не имел структурных аномалий сердца, установленных в обучающей выборке, что отражает разные этапы кардиоваскулярного континуума, траекторию ремоделирования сердца, формирующиеся под влиянием различных факторов риска и коморбидности. Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов, согласно которым до 30% пациентов с ХСНсохрФВ не имеют структурного ремоделирования сердца, например гипертрофии ЛЖ [1, 22]. У таких пациентов показано применение технологии STE, характеризующей патофизиологические механизмы формирования ХСН: субпороговую систолическую продольную дисфункцию желудочков, механическую дисперсию и диссинергию миокарда. Показатели STE позволили установить функциональное ремоделирование сердца практически у всех пациентов с ХСНсохрФВ.

Новый алгоритм определения ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ строится на концепции комплексной, целенаправленной оценки ведущих факторов риска, патофизиологических механизмов развития ХСН, содержит балльную шкалу оценки высокой вероятности установления ХСНсохрФВ, ультразвуковые критерии структурного и функционального ремоделирования сердца, аномалий внутрисердечной и легочной гемодинамики, обладает воспроизводимостью и высокой диагностической эффективностью, показанной на независимой выборке пациентов. Значительным преимуществом алгоритма перед известными методами определения ХСНсохрФВ являются адресация непосредственно врачу, выполняющему ЭхоКГ, возможность при его реализации принимать управленческое решение о необходимости установления ультразвуковых признаков структурного, функционального ремоделирования сердца, аномалий внутрисердечной и легочной гемодинамики, ассоциирующихся с ХСНсохрФВ. Таким образом, разработанный алгоритм определения ремоделирования сердца может быть применен при комплексной диагностике ХСНсохрФВ.

Закключение

Ведущими факторами риска, патофункциональными и гемодинамическими механизмами развития ХСНсохрФВ, установленными на основании метода ультразвуковой визуализации, являются оперативная жесткость ЛЖ $>0,19$ мм рт. ст./мл (ОШ развития ХСНсохрФВ – 4,86, 95% ДИ 2,54-9,30, $p<0,001$); ДД ЛЖ II типа (ОШ – 120,23, 95% ДИ 7,10-2035,59, $p=0,0009$); субпороговая систолическая продольная дисфункция желудочков, определяемая при глобальной систолической продольной деформации ЛЖ GLS_{AVG} , составляющей $>-18,9\%$ (ОШ – 96,30, 95% ДИ 5,57-1665,68, $p<0,001$; AUC 0,99, Ч 94,9%, С 98,0%), ПЖ $GLS >-19,9\%$ (ОШ – 39,13, 95% ДИ 3,01-27,67, $p<0,001$; AUC 0,87, Ч 76,5%, С 88,5%), глобальной пиковой скорости систолической продольной деформации ЛЖ $>-1,1$ с⁻¹ (ОШ – 4,87, 95% ДИ 1,66-14,31, $p=0,004$; AUC 0,84, Ч 75,6%, С 79,6%), глобальном пиковом продольном смещении ЛЖ $\leq 10,18$ мм (ОШ – 39,60, 95% ДИ 10,16-154,37, $p<0,001$; AUC 0,94, Ч 95,1%, С 83,7%); механическая дисперсия миокарда с индексами механической дисперсии ЛЖ $>54,69$ мсек (ОШ – 6,30, 95% ДИ 2,13-18,65, $p=0,0009$; AUC 0,85, Ч 70,7%, С 90,2%), ПЖ $>50,29$ мсек (ОШ – 3,61, 95% ДИ 1,19-10,97, $p=0,02$; AUC 0,81, Ч 78,1%, С 73,9%), механическая диссинергия миокарда с глобальными постсистолическими индексами ЛЖ $>5,59\%$ (ОШ – 13,49, 95% ДИ 3,57-50,96, $p=0,0001$; AUC 0,88, Ч 82,6%, С 87,5%), ПЖ $>2,17\%$ (ОШ – 7,04, 95% ДИ 2,12-23,39, $p=0,001$; AUC 0,86, Ч 84,5%, С 69,9%); повышенное давление наполнения ЛЖ (ОШ – 18,78, 95% ДИ 1,09-322,25, $p=0,04$).

Разработанный алгоритм определения ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ строится на концепции комплексной, целенаправленной оценки ведущих факторов риска, патофункциональных и гемодинамических механизмов развития ХСН, установления ЭхоКГ-признаков структурного и функционального ремоделирования сердца, аномалий внутрисердечной и легочной гемодинамики. Алгоритм определения ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ содержит балльную шкалу оценки вероятности установления ХСНсохрФВ, обладает высокой воспроизводимостью и диагностической эффективностью, показанной на экзаменационной выборке пациентов (точность 93,8%, AUC 0,948, Ч 93,8%, С 95,9%, $p<0,001$), позволяющей рекомендовать

его применение при выполнении ЭхоКГ, клинико-диагностическом установлении ХСНсохрФВ у пациентов с синусовым ритмом, эссенциальной АГ, хронической ИБС и их комбинацией.

Так как часть пациентов с ХСНсохрФВ, находящихся на различных стадиях кардиоваскулярного континуума, не имеют признаков структурного ремоделирования сердца, для диагностики субпороговой систолической продольной дисфункции ЛЖ и ПЖ, и повышения точности алгоритма рекомендуется выполнение комплексной оценки ведущих патофункциональных механизмов формирования ХСН на основании технологии STE: снижения глобальных систолических продольных деформаций ЛЖ и ПЖ, глобальной пиковой скорости систолической продольной деформации ЛЖ, глобального пикового продольного смещения ЛЖ; механической дисперсии и диссинергии миокарда желудочков.

Применение разработанного алгоритма оценки ремоделирования сердца при ХСНсохрФВ не рекомендуется у пациентов с первичной тяжелой митральной регургитацией, митральным стенозом, пластикой, протезированием митрального клапана, врожденными пороками сердца, кардиомиопатиями, острыми и хроническими болезнями органов дыхания, легочной эмболией, первичной легочной гипертензией, другими болезнями легочных сосудов.

Благодарности: Авторы выражают благодарность Олиферко Н. П., заведующему кардиологическим отделением № 3 УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска, за предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, анонимным рецензентам статьи.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the head of the cardiology department No. 3 of the Healthcare Institution «1st City Clinical Hospital» in Minsk Oliferko N.P. for enabling the participation of patients in the research and their treatment, as well as to anonymous reviewers of this article.

Литература

1. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh [et al.] // Eur. Heart J. – 2021 Sep. – Vol. 42, N 36. – P. 3599–3726.
2. Сердечная недостаточность / Ю. П. Островский [и др.] ; под общ. ред. Ю. П. Островского ; Нац. акад. наук Беларуси. – Минск : Беларус. навука, 2016. – 503 с.

3. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske [et al.] // Eur. Heart J. – 2019 Oct. – Vol. 40, N 40. – P. 3297–3317.
4. An integrative translational approach to study heart failure with preserved ejection fraction: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology / A. P. Lourenço [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2018 Feb. – Vol. 20, N 2. – P. 216–227.
5. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/ SCCT/SCMR/STS 2019 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in the Assessment of Cardiac Structure and Function in Nonvalvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Thoracic Surgeons / J. U. Doherty [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2019 May. – Vol. 32, N 5. – P. 553–579.
6. The practice of clinical echocardiography / ed. C. M. Otto. – 5th ed. – Philadelphia, Pennsylvania : Elsevier, 2017. – 965 p.
7. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans / M. J. Garcia [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2001 Feb. – Vol. 280, N 2. – P. H554–H561.
8. Can left ventricular diastolic stiffness be measured noninvasively? / P. Marino [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2002 Sep. – Vol. 15, N 9. – P. 935–943.
9. Жерко, О. М. Ультразвуковые маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / О. М. Жерко // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 330–341.
10. Жерко, О. М. Ультразвуковая визуализация ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / О. М. Жерко, Э. И. Шкробнева // Вестн. ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 70–77.
11. Жерко, О. М. 2D Speckle Tracking эхокардиография в прогнозировании хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / О. М. Жерко, Э. И. Шкробнева // Лечеб. дело. – 2020. – № 4. – С. 30–35.
12. Жерко, О. М. Механическая дисперсия и диссинергия миокарда как патофункциональные механизмы хронической сердечной недостаточности / О. М. Жерко, А. Н. Михайлов, Э. И. Шкробнева // Лечеб. дело. – 2021. – № 3. – С. 24–28.
13. Жерко, О. М. Новая балльная шкала оценки риска установления хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / О. М. Жерко, Э. И. Шкробнева // Мед. визуализация. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 83–96.
14. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8–158.
15. Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда / Н. П. Митьковская [и др.] // Мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 12–18.
16. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology / R. A. de Boer [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2019 Mar. – Vol. 21, N 3. – P. 272–285.
17. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification / F. Triposkiadis [et al.] // Eur. Heart J. – 2019 Jul. – Vol. 40, N 26. – P. 2155–2163.
18. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов / А. Г. Овчинников [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2020. – № 2. – С. 60–90.
19. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Y. N. V. Reddy [et al.] // Circulation. – 2018 Aug. – Vol. 138, N 9. – P. 861–870.
20. Generalizability and Implications of the H2FPEF Score in a Cohort of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / M. W. Segar [et al.] // Circulation. – 2019 Apr. – Vol. 139, N 15. – P. 1851–1853.
21. The HFA-PEFF and H2FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction / S. Sanders-van Wijk [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2021 May. – Vol. 23, N 5. – P. 838–840.
22. Differential Clinical Profiles, Exercise Responses and Outcomes Associated with Existing HFpEF Definitions / J. E. Ho [et al.] // Circulation. – 2019 Jul. – Vol. 140, N 5. – P. 353–365.

Поступила 29.10.2021 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

References

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep;42(36):3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
2. Ostrovskii IuP, Valentiukevich AV, Ilina TV, Koliadko MG, Kurlianskaia EK, Ostrovskii AYu, i dr, Ostrovskii IuP red; Nats akad nauk Belarusi. Cardiac insufficiency. Minsk, RB: Belarus
3. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019 Oct;40(40):3297–3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641
4. Lourenço AP, Leite-Moreira AF, Balligand J-L, Bauersachs J, Dawson D, de Boer RA, et al. An integrative translational

- approach to study heart failure with preserved ejection fraction: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 Feb;20(2):216-227. doi: 10.1002/ejhf.1059
5. Doherty JU, Kort S, Mehran R, Schoenhagen P, Soman P, Members RP, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/ SCCT/SCMR/STS 2019 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in the Assessment of Cardiac Structure and Function in Nonvalvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019 May;32(5):553-579. doi: 10.1016/j.echo.2019.01.008
 6. Otto CM, ed. The practice of clinical echocardiography. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2017. 965 p.
 7. Garcia MJ, Firstenberg MS, Greenberg NL, Smedira N, Rodriguez L, Prior D, et al. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Feb;280(2):H554-61. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.2.H554
 8. Marino P, Little WC, Rossi A, Barbieri E, Anselmi M, Destro G, et al. Can left ventricular diastolic stiffness be measured noninvasively? *J Am Soc Echocardiogr.* 2002 Sep;15(9):935-43. doi: 10.1067/mje.2002.121196
 9. Zherko OM. Ultrasound markers of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologiia Belarusi.* 2020;12(3):330-41. (In Russ.)
 10. Zherko OM, Shkrebneva EI. Ultrasound Imaging of Left Ventricular Remodeling in Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Vestn VGMU.* 2020;19(2):70-7. (In Russ.)
 11. Zherko OM, Shkrebneva EI. 2D Speckle Tracking Echocardiography in the Prediction of Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Lecheb Delo.* 2020;(4):30-35. (In Russ.)
 12. Zherko OM, Mikhailov AN, Shkrebneva EI. Mechanical dispersion and myocardial dissynergy as pathofunctional mechanisms of chronic heart failure. *Lecheb Delo.* 2021;(3):24-8. (In Russ.)
 13. Zherko OM, Shkrebneva EI. New Risk Scale for Establishing Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Med Vizualizatsiia.* 2021;25(3):83-96. (In Russ.)
 14. Mareev Vlu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova IuL, Vasiuk IuA, Garganeeva AA, i dr. Clinical guidelines of OSHA - RCO - RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (AODN). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia.* 2018;58(S6):8-158. (In Russ.)
 15. Mitkovskaia NP, Nizhnikova OG, Statkevich TV, Pateiuk IV, Balysh EM, Pinchuk AF. Pathogenetic aspects of postinfarction myocardial remodeling. *Med Zhurn.* 2013;(1):12-8. (In Russ.)
 16. deBoer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, Brutsaert D, Cleland JG, Diez J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 Mar;21(3):272-285. doi: 10.1002/ejhf.1406
 17. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J.* 2019 Jul;40(26):2155-2163. doi: 10.1093/eurheartj/ehz158
 18. Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, Belenkov IuN, Vasiuk IuA, Galiavich AS, i dr. Diastolic transthoracic stress-echocardiography with metered exercise in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation of results. *Ul'trazvukovaia Funktsion Diagnostika.* 2020;(2):60-90. (In Russ.)
 19. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018 Aug;138(9):861-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
 20. Segar MW, Patel KV, Berry JD, Grodin JL, Pandey A. Generalizability and Implications of the H2FPEF Score in a Cohort of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2019 Apr;139(15):1851-1853. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039051
 21. Sanders-van Wijk S, Aizpurua AB, Brunner-La Rocca H-P, Henkens MTHM, Weerts J, Knackstedt C, et al. The HFA-PEFF and H2FPEF scores largely disagree in classifying patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021 May;23(5):838-840. doi: 10.1002/ejhf.2019
 22. Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, et al. Differential Clinical Profiles, Exercise Responses and Outcomes Associated with Existing HFpEF Definitions. *Circulation.* 2019 Jul;140(5):353-365. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136

Submitted 29.10.2021

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Жерко О.М. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой ультразвуковой диагностики, Белорусская медицинская академия последипломного образования,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-0988>;

Михайлов А.Н. – д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, заведующий кафедрой лучевой диагностики, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Шкребнева Э.И. – заведующая отделением функциональной диагностики, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии.

Information about authors:

Zherko O.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Ultrasound Diagnosis, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-0988>;

Mikhaylov A.N. – Doctor of Medical Sciences, professor, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, head of the Chair of Radiation Diagnosis, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Shkrebnova E.I. – head of the Department of Physiologic Diagnosis, Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д.3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра ультразвуковой диагностики. E-mail: zherco@mail.ru – Жерко Ольга Михайловна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 3-3 P. Brovki str., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Ultrasound Diagnosis. E-mail: zherco@mail.ru – Olga M. Zherko.

ОБРАБОТКА УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ДАТЧИКОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РИСКАХ ИНФИЦИРОВАНИЯ

ДИКАРЕВА Е.А., ПИМАНОВ С.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 88-96.

PROCESSING ULTRASONIC PROBES AT DIFFERENT RISKS OF INFECTION

DIKAREVA E.A., PIMANOV S.I.

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

Vestnik VGMU. 2022;21(1):88-96.

Резюме.

Повсеместно в клиниках различных стран наблюдается недостаточно адекватная обработка датчиков и других элементов ультразвукового (УЗ) оборудования, причем нередко это происходит из-за недостаточной информированности специалистов УЗ диагностики. Цель работы состояла в анализе литературных данных о принципах обработки УЗ датчиков. Для предотвращения передачи микроорганизмов выбор варианта обработки датчика регламентируется общими правилами дезинфекции многоразовых медицинских изделий в соответствии с нормативными документами. УЗ датчики, контактирующие с неповрежденной кожей, относятся к некритичным устройствам. Такое оборудование должно быть очищено и обработано с помощью дезинфекции низкого или среднего уровня. УЗ датчики, контактирующие с поврежденной кожей, кровью, биологическими жидкостями и слизистыми оболочками, считаются полукритичными и требуют дезинфекции высокого уровня и использования специальных одноразовых покрытий. К критическим устройствам относятся УЗ датчики, которые используются для инвазивных процедур. Для обработки данных датчиков применяется стерилизация, если она возможна, или дезинфекция высокого уровня. Кроме того, обязательно применение специальных одноразовых покрытий при обследовании пациентов, попадающих в группу риска. Оптимальным вариантом выбора дезинфекционного режима, с точки зрения сохранения работоспособного состояния датчика, является рекомендация фирмы-производителя УЗ оборудования.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, ультразвуковой датчик, иатрогенная патология, дезинфекция.

Abstract.

Everywhere in clinics of different countries, there is an insufficiently adequate processing of sensors and other elements of ultrasound (US) equipment, and this often happens due to lack of awareness of US diagnostics specialists. The purpose of the given work was to analyze the literature data on the principles of processing US probes. To prevent the transmission of microorganisms, the choice of the probe processing option is regulated by the general rules for disinfection of reusable medical devices in accordance with regulatory documents. US probes that come into contact with intact skin are non-critical devices. Such equipment should be cleaned and processed with the help of low to moderate disinfection. US probes that come into contact with damaged skin, blood, body fluids and mucous membranes are considered to be semi-critical and require high-level disinfection and the use of special disposable coatings. Critical devices include US probes that are used for invasive procedures. Sterilization, if possible, or high-level disinfection are used to clean these probes. Furthermore, the use of special disposable coatings is mandatory when examining patients from the risk group. The best option for choosing a disinfection mode, from the point of view of maintaining the operability of the probe, is the recommendation of the US equipment manufacturer.

Key words: ultrasound examination, ultrasonic probe, iatrogenic pathology, disinfection.

Исходя из результатов проведенных за рубежом исследований и мнений большинства экспертов, в рутинной практике противoinфекционная антисептическая обработка ультразвуковых датчиков (УЗ) часто выполняется неправильно. Во-первых, нередко обеззараживание аппаратуры оказывается недостаточным. Во-вторых, не всегда обработка датчика адекватна выполненному ультразвуковому исследованию (УЗИ), особенно при высоком риске инфицирования (внутриполостное, интраоперационное, контактирующее с поврежденной кожей). В-третьих, излишне агрессивная обработка датчика приводит к его порче и преждевременному выходу из строя [1, 2].

Цель работы состояла в анализе литературных данных о принципах обработки УЗ датчиков.

Общие принципы обработки ультразвуковых датчиков

В соответствии с рекомендациями Всемирной федерации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине и биологии (World Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology – WFUMB) при обработке УЗ датчиков используется очистка, дезинфекция и стерилизация в зависимости от риска инфицирования и условий эксплуатации аппарата [3, 4].

Выбор варианта обработки датчика регламентируется общими правилами дезинфекции многоразовых медицинских изделий. В соответствии с классификацией Сполдинга (Spaulding) различают 3 категории медицинской аппаратуры:

- 1) некритические – имеют низкий риск инфицирования;
- 2) полукритические – имеют средний риск инфицирования;
- 3) критические – имеют высокий риск инфицирования [5].

К некритическим устройствам относятся УЗ датчики, контактирующие с неповрежденной кожей. Таким примером является УЗ датчик для трансабдоминального исследования. Данное оборудование имеет низкий риск передачи инфекций и поэтому может быть очищено и обработано с помощью дезинфекции низкого или среднего уровня, которая денатурирует большинство бактерий, некоторые грибы и вирусы, такие как COVID-19, грипп А и вирус иммунодефицита человека.

УЗ датчики, контактирующие с поврежденной кожей, кровью, биологическими жид-

костями и слизистыми оболочками, считаются полукритическими. К полукритическим устройствам относят внутриполостные датчики: вагинальный, ректальный и чреспищеводный. Также полукритическим становится любой датчик, контактирующий с раной и поврежденной кожей. Данное медицинское оборудование имеет более высокий риск передачи инфекции, поэтому для их обработки должна применяться дезинфекция высокого уровня. Такие датчики необходимо использовать со специальными одноразовыми покрытиями.

К критическим устройствам относятся УЗ датчики, которые используются для инвазивных процедур (например, наведение иглы во время биопсии, аспирации, дренирования, интраоперационные исследования) и там, где имеется риск контакта с кровью или биологическими жидкостями. Для обработки данных датчиков применяется стерилизация, если она возможна. Если такой возможности нет, то выполняется дезинфекция высокого уровня. Кроме того, обязательно применение специальных одноразовых покрытий.

Такие же покрытия следует использовать при обследовании пациентов, попадающих в группу риска [6].

Любое средство, используемое для очистки или дезинфекции, должно быть совместимо с УЗ оборудованием и соответствовать рекомендациям фирмы-производителя. В противном случае возможно аннулирование гарантийных обязательств продавца и/или выход аппаратуры из строя. Также нужно строго соблюдать необходимую концентрацию дезинфицирующих растворов и время экспозиции для обеспечения успешного выполнения всего процесса [3, 4].

Очистка

Очистка – основополагающий этап обработки УЗ датчика. Под очисткой понимают удаление загрязнения датчика в объеме, необходимом для дальнейшей обработки или для использования по назначению. Для очистки обычно используется вода с моющими или ферментативными средствами. Если во время очистки на датчике остается гель, то он может уменьшать эффективность последующей дезинфекции. Это связано с тем, что гель, применяемый для УЗИ, является барьером для дезинфицирующих средств, а также может связываться и дезактивировать хими-

ческие дезинфицирующие средства. В рутинной практике при контакте датчика с неповрежденными кожными покровами очистка обычно осуществляется одноразовыми мягкими салфетками. После каждого исследования пациента остатки геля следует удалять с поверхности датчика влажной мягкой тканью (салфеткой), смоченной питьевой водой или подходящим чистящим или дезинфицирующим средством, одобренным для применения фирмой-производителем. Для удаления геля с излучающей поверхности датчика следует осуществлять осторожные обтирающие или промокательные движения.

В соответствии с рекомендациями WFUMB в условиях COVID-19 выделяют следующие поэтапные действия очистки УЗ датчиков:

1. отсоединить датчик;
2. снять специальное одноразовое покрытие с датчика (при его наличии) и утилизировать его с медицинскими отходами;
3. промыть датчик водой для удаления с него остатков геля или других загрязнений;
4. очистить датчик влажной марлевой салфеткой или другой мягкой тканью с небольшим количеством мягкого неабразивного жидкого мыла. Также возможно применение небольшой щетки для очистки щелей и углов в зависимости от конструкции конкретного датчика;
5. промыть датчик водопроводной водой;
6. очистить салфеткой с дезинфицирующим средством низкого уровня все части УЗ датчика (включая ручку, разъем и электрический кабель), которые не могут быть очищены способами, представленными в предыдущих пунктах);
7. высушить датчик мягкой тканью/полотенцем [3].

В реальной практике отсоединять от аппарата датчик и промывать его водопроводной водой после каждого обследования вряд ли целесообразно. Если это делать под струей проточной воды, следует исключить потенциальный контакт датчика с керамическими или металлическими поверхностями. Универсальной рекомендацией по очистке датчика, сенсорного экрана, кабеля и поверхности УЗ аппарата является применение слабого мыльного раствора без ароматизатора, масла или спирта [7, 8].

Дезинфекция

Под дезинфекцией понимают уничтожение микроорганизмов термическими или химиче-

скими средствами. В отличие от стерилизации, дезинфекция неэффективна против большого количества бактериальных эндоспоров. Дезинфицирующие средства классифицируются на следующие группы с учетом объекта воздействия:

- разрушающие вегетативные бактерии, некоторые грибы и некоторые вирусы;
- уничтожающие вегетативные бактерии, микобактерии, вирусы и большинство грибов, но не бактериальные эндоспores.
- оказывающие губительное действие на все микроорганизмы, за исключением большого количества бактериальных эндоспоров [7].

Дезинфекция низкого уровня

Дезинфекция низкого уровня с использованием антибактериальных и противогрибковых салфеток на основе моющих средств удаляет большинство бактерий, а также некоторые вирусы и грибы. Поэтому данный вид дезинфекции в соответствии с существующими рекомендациями может применяться только для обработки трансабдоминальных датчиков, которые контактировали с неповрежденной кожей [2].

Применение дезинфекции низкого уровня способствует уменьшению контаминации УЗ трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков. Однако такой вариант обработки, в отличие от дезинфекции высокого уровня, в 4 % случаев не уничтожает спорообразующие бактерии [1].

Дезинфекция высокого уровня

УЗ датчики, которые применялись на открытых ранах, инфицированной коже, в подмышечных областях и промежности, могут иметь массивное загрязнение и поэтому для их очистки должна использоваться дезинфекция высокого уровня. Дезинфекция высокого уровня должна уничтожать все микроорганизмы, включая микобактерии, вирусы и грибковые споры. Однако некоторые бактериальные споры могут оставаться даже после проведения данной обработки [2].

При дезинфекции высокого уровня используются:

- жидкие химические дезинфицирующие средства;
- автоматизированные химические или лучевые системы дезинфекции;
- салфетки для дезинфекции высокого уровня [3, 7].

Следует учитывать, что некоторые УЗ датчики (в соответствии с инструкцией фирмы-про-

изготовителя) погружать в дезинфицирующий раствор категорически нельзя.

Иногда производители отмечают, что кристаллы матрицы УЗ датчика могут быть повреждены, если датчик упирается в дно контейнера или ударяется о дно контейнера вместо того, чтобы быть подвешенным в дезинфицирующем средстве [8].

Применение средств для дезинфекции высокого уровня может повреждать слизистую оболочку и кожу пациентов, приводить к быстрому изнашиванию УЗ датчиков и снижать продолжительность их эксплуатации. Применение дезинфекции высокого уровня способствует удлинению длительности проведения УЗИ и приводит к росту экономических затрат [9].

После проведения дезинфекции высокого уровня необходимо провести промывку/нейтрализацию для удаления любых остатков дезинфицирующего средства или побочных продуктов. Все датчики необходимо промывать чистой водой. Датчики следует после этого просушить одноразовой тканью с коротким ворсом. Датчики, используемые в критических асептических областях, требуют использования фильтрованной или стерильной воды для промывки. Сразу после дезинфекции высокого уровня и промывки УЗ датчики следует высушить, используя стерильную одноразовую ткань с коротким ворсом. После очистки все датчики должны храниться в специальном месте для защиты от загрязнений [7].

Не только датчик, но и любое УЗ оборудование (кабель, клавиатура), а также мебель, соприкасавшиеся с пациентом или исследователем, требуют очистки моющим и/или дезинфицирующим раствором или салфеткой. Это снижает риск потенциального перекрестного заражения между пациентом и исследователем [10].

Дезинфицирующие средства обработки ультразвуковых датчиков

В литературе отмечается большое разнообразие не только методов очистки УЗ датчиков, но и основных гигиенических мероприятий при УЗИ [2].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) рекомендовало следующие дезинфицирующие средства для проведения дезинфекции высокого уровня:

– глутаральдегид (вызывает гибель клеток

путем сшивания клеточных белков; обычно используется отдельно или в смеси с формальдегидом);

– пероксид водорода (антисептическое и антибактериальное средство; очень сильный окислитель);

– надуксусная кислота (противомикробное средство с высоким окислительным потенциалом);

– ортофталевый альдегид (сильное связывание с внешней клеточной стенкой патогенных организмов);

– гипохлорит/хлорноватистая кислота (осуществляет опосредованное миелопероксидазой перекисное окисление хлорид-ионов);

– фенол/фенолят (обладает бактерицидной активностью в отношении вегетативных форм бактерий; преимущественно воздействует на аэробные бактерии и грибы);

– хибидил (обладает антимикробной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий).

Однако следует помнить о том, что не все одобренные FDA дезинфицирующие средства в этом списке безопасны для УЗ датчиков различных производителей [8, 11].

Даже внутри одной страны между медицинскими учреждениями существуют расхождения в предлагаемых методах очистки для УЗ оборудования [12].

Например, центры по контролю и профилактике заболеваний США [13] и Американский институт ультразвука в медицине [14] для обработки трансвагинальных датчиков рекомендуют дезинфекцию высокого уровня даже при использовании специальных одноразовых покрытий. Технологии дезинфекции высокого уровня включают погружение датчика в глутаральдегид, перекись водорода или надуксусную кислоту, а затем промывку и сушку. Данный метод дезинфекции имеет много недостатков, таких как возможное повреждение УЗ датчика, химическое повреждение слизистой оболочки пациентов, токсическое воздействие на гаметы и эмбрионы. Данные факторы способствуют тому, что описанный стандарт плохо соблюдается [12]. По этой причине в других странах рекомендуется процедура низкого уровня дезинфекции, которая основана на протирании УЗ датчика одноразовой салфеткой, пропитанной соединениями четвертичного аммония, фенольными смолами или другими дезинфицирующими средствами [15].

L. Moshkanbaryans и соавт. показали, что более 80% рукояток трансвагинальных УЗ датчиков заражены болезнетворными патогенами, поскольку дезинфекция рукояток не включена в стандартные протоколы обработки [16].

Недавно было обнаружено, что глутаральдегид и ортофталевый альдегид, которые широко используются для проведения дезинфекции, неэффективны для нейтрализации вируса папилломы человека типа 16 и типа 18. Следовательно, для обработки УЗ датчиков рекомендуется использовать дезинфицирующую систему с перекисью водорода и обработкой ультразвуком, а не дезинфицирующие средства альдегидного типа [17].

Каждая фирма-изготовитель УЗ оборудования разрабатывает руководство по применению дезинфицирующих средств для очистки, дезинфекции и стерилизации. Например, компания Philips рекомендует следующие варианты дезинфицирующих средств для обработки УЗ датчиков:

- на основе гипохлорита натрия (например, 10% раствор бытового отбеливателя с содержанием активного гипохлорита натрия около 0,6%);
- на основе четвертичного аммония;
- перекись водорода;
- на основе спирта или спирта и четвертичного аммония (содержание спирта в продукте не должно превышать 91% изопропилового спирта или 85% денатурированного этилового спирта) [18].

Специальные одноразовые защитные покрытия

В настоящее время в качестве специальных одноразовых защитных покрытий обычно применяются специальные чехлы или презервативы из натурального латекса. Их использование значительно уменьшает, но не исключает риск передачи инфекций от пациента к пациенту [19]. Известно, что во время проведения УЗИ возможно повреждение специального одноразового защитного покрытия, которое приводит к загрязнению датчиков кровью и другими биологическими жидкостями. В свою очередь, это способствует интенсивной бактериальной и вирусной контаминации УЗ датчиков [20].

В исследовании, проведенном в Москве, оценивали эпидемиологическую безопасность внутрисполостных УЗИ. Было выявлено, что одноразовые покрытия на УЗ датчики используют в 89 из 122 (72,9%) медицинских организаций. Применялись следующие виды покрытий: в 76

организациях – презервативы, в 12 – покрытия фирм-изготовителей датчиков, в 1 учреждении – стерильные перчатки [21].

Американские специалисты V.J. Rooks и соавт. сравнили риск перфорации презервативов и специальных чехлов-насадок на УЗ датчики. Было выявлено, что перфорации определялись в 15 из 180 специальных насадок на УЗ датчики и в 3 из 180 презервативов (8,3% против 1,7%; $p < 0,05$; относительный риск 5,4; 95% ДИ: 1,4–18,5). Таким образом, использование презервативов представляется предпочтительным в сравнении со специализированными чехлами для датчиков [22].

Выполненное в Париже исследование Кас Г. и соавт. показало, что после снятия одноразовых защитных покрытий с трансвагинальных и трансректальных УЗ датчиков на 68% из них была обнаружена бактериальная флора, на 3,4% датчиков была определена патогенная бактериальная флора, а на 1,5% датчиков выявлялась ДНК вируса папилломы человека [19].

В Лондонском Королевском госпитале S. Amis и соавт. установили, что презервативы, используемые для трансвагинальных датчиков, имеют низкий уровень перфорации. Дефекты презервативов оценивались путем осмотра, добавления перекиси водорода и заполнения презервативов 500 мл воды. В данном исследовании оценивали 217 презервативов, 3 из которых порвались при надевании на датчик и были выброшены. В двух из 214 использованных презервативов (0,9%) при визуальном осмотре были обнаружены перфорации. Ни один из оставшихся 212 презервативов не протек после наполнения водой; а также ни один из них при последующем заполнении перекисью водорода не показал признаков нарушения целостности [6].

В то же время большинство производителей оборудования рекомендуют использовать специальные дорогостоящие стерильные одноразовые чехлы.

Осведомленность медицинского персонала

Разработанные руководства и стандарты по обработке УЗ датчиков являются достаточно информативными, однако основная проблема заключается в недостаточной осведомленности и приверженности их применения на практике [16].

Многочисленные исследования в разных странах показали, что медицинский персонал

часто не знает и/или пренебрегает стандартной гигиеной рук и санитарно-гигиенической обработкой УЗ оборудования [23, 24].

Исследование, проведенное в больницах Англии, выявило большой разброс в методиках дезинфекции трансвагинальных датчиков. Хотя 87% респондентов сообщили, что у них есть письменные инструкции по обработке трансвагинальных датчиков, частота, методы и типы используемых дезинфицирующих растворов сильно различались. Примечательно, что ни один из этих растворов не соответствовал стандартам, необходимым для достижения дезинфекции высокой степени [12].

В некоторых работах указывается, что врачи после проведенного УЗИ ограничиваются только его протиранием полотенцем или бумагой для того, чтобы убрать с него остатки геля [2].

Европейское общество радиологов в своей работе показало, что респонденты не дезинфицировали УЗ датчик после каждого пациента в 29% при выполнении стандартного поверхностного УЗИ, в 11% после внутриматочного УЗИ и в 6% после интервенционных процедур. Не использовали специальные одноразовые покрытия на УЗ датчики при проведении внутриматочного УЗИ 11% опрошенных, а при выполнении интервенционных процедур – 23% респондентов [25].

Таким образом, специалисты УЗИ недооценивают инфекционные риски несмотря на то, что существует достоверная информация по бактериальной и вирусной контаминации через неэффективно обработанный УЗ датчик, пункционную иглу, загрязненный гель и другое УЗ оборудование. Результаты исследований подчеркивают необходимость повышения осведомленности практикующих врачей о важности мер профилактики и контроля инфекций при осуществлении УЗИ.

В Российской Федерации официальным регламентирующим документом по обработке медицинских изделий является СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [26]. Кроме того, существуют Федеральные клинические рекомендации «Оптимизация обеспечения эпидемиологической безопасности при использовании медицинского оборудования и медицинских изделий в режимных и специализированных отделениях медицинских организаций» [27]. В Республике Беларусь утвержденные нормативные документы по обработке ультразвуковых датчиков отсутствуют.

Заключение

Для предотвращения передачи микроорганизмов выбор варианта обработки датчика регламентируется общими правилами дезинфекции многоцветных медицинских изделий в соответствии с нормативными документами. Оптимальным вариантом выбора дезинфекционного режима, с точки зрения сохранения работоспособного состояния датчика, является рекомендация фирмы-производителя УЗ оборудования. Повсеместно в клиниках различных стран наблюдается недостаточно адекватная обработка датчиков и других элементов УЗ оборудования, причем нередко из-за недостаточной информированности специалистов.

Литература

1. Potential infection control risks associated with ultrasound equipment – a bacterial perspective / S. C. Westerway [et al.] // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2017 Feb. – Vol. 43, № 2. – P. 421–426.
2. Westerway, S. C. The ultrasound unit and infection control – Are we on the right track? / S. C. Westerway, J. M. Basseal // *Ultrasound.* – 2017 Feb. – Vol. 25, № 1. – P. 53–57.
3. World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Position Statement: How to Perform a Safe Ultrasound Examination and Clean Equipment in the Context of COVID-19 / World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Safety Committee // *Ultrasound Med Biol.* 2020 Jul. – Vol. 46, N 7. – P. 1821–1826.
4. Абрамович, Ж. С. Заявление о позиции WFUMB: как безопасно проводить ультразвуковое исследование и обеззараживать ультразвуковое оборудование в условиях COVID-19 (перевод на русский язык) / Ж. С. Абрамович, Дж. Бэзил; Ком. по вопросам безопасности Всемир. федерации ультразвуковой диагностики в медицине и биологии // *Ультразвуковая и функционал. диагностика.* – 2020. – № 1. – С. 12–23.
5. Spaulding's classification of medical equipment/devices and required level of processing/reprocessing [Electronic resource] / Provincial infectious diseases advisory committee. – Mode of access: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/C/2017/cds-spaulding-table.pdf?la=en>. – Date of access: 17.12.2021.
6. Assessment of condoms as probe covers for transvaginal sonography / S. Amis [et al.] // *J. Clin. Ultrasound.* – 2000 Jul-Aug. – Vol. 28, N 6. – P. 295–298.
7. Guidelines for reprocessing ultrasound transducers by the Australasian society for ultrasound in medicine and the Australasian college for infection prevention and control / J. Basseal [et al.] // *AJUM.* – 2017 Feb. – Vol. 20, № 1. – P. 30–40.
8. Guidelines for cleaning and preparing external- and internal-use ultrasound transducers and equipment between patients as well as safe handling and use of ultrasound coupling gel [Electronic resource] / American institute of ultrasound in medicine. – Mode of access: <https://www.aium.org/>

- officialStatements/57. – Date of access: 17.12.2021.
9. Ben David, C. The possibility of transmitting infections with vaginal ultrasound probes: why we cannot meet the guidelines / C. Ben David, Z. Weiner, I. Solt // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2019 Jan. – Vol. 21, N 1. – P. 45–49.
10. Alfa, M. J. Intra-cavity ultrasound probes: cleaning and high-level disinfection are necessary for both the probe head and handle to reduce the risk of infection transmission / M. J. Alfa // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2015 May. – Vol. 36, N 5. – P. 585–586.
11. FDA-cleared sterilants and high level disinfectants with general claims for processing reusable medical and dental devices [Electronic resource] / FDA administration. – Mode of access: <https://www.fda.gov/medical-devices/reprocessing-reusable-medical-devices-information-manufacturers/fda-cleared-sterilants-and-high-level-disinfectants-general-claims-processing-reusable-medical-and>. – Date of access: 17.12.2021.
12. Decontamination of transvaginal ultrasound probes: review of national practice and need for national guidelines / R. A. Gray [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2012 Nov. – Vol. 67, N 11. – P. 1069–1077.
13. Rutala, W. A. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008 [Electronic resource] / W. A. Rutala, D. J. Weber ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. – Mode of access: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/index.html>. – Date of access: 17.12.2021.
14. Guideline for ultrasound transducer cleaning and disinfection // *Annals Emergency Med.* – 2018 Oct. – Vol. 72, N 4. – P. E45–E47.
15. Gains de protection à usage unique pour dispositifs médicaux réutilisables: recommandations d'utilisation [Electronic resource] / Direction Generale de la Sante, Direction de L'hospitalisation et de L'organisation des Soins, Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins Haut conseil de la santé publique. – Mode of access: <https://www.cfef.org/archives/document/dhosdesinfect.pdf>. – Date of access: 17.12.2021.
16. The importance of infection prevention and control in medical ultrasound / L. Moshkanbaryans [et al.] // *Australas J. Ultrasound. Med.* – 2015 Aug. – Vol. 18, N 3. – P. 96–99.
17. Combs, C. A. A proposal to reduce the risk of transmission of human papilloma virus via transvaginal ultrasound / C. A. Combs, A. Fishman // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016 Jul. – Vol. 215, N 1. – P. 63–67.
18. Уход за ультразвуковыми системами и датчиками и очистка [Электронный ресурс] : рук. пользователя / Philips. – 2018. – Режим доступа: <http://incenter.medical.philips.com/doclib/enc/16446004/%25u0420%25u0443%25u0441%25u0441%25u043a%25u0438%25u0439.pdf%3Ffunc%3Ddoc.Fetch%26nodeid%3D16446004>. – Дата доступа: 17.12.2021.
19. Evaluation of ultraviolet C for disinfection of endocavitary ultrasound transducers persistently contaminated despite probe covers / G. Kac [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2010 Feb. – Vol. 31, N 2. – P. 165–170.
20. Condom perforation during transrectal ultrasound guided (TRUS) prostate biopsies: a potential infection risk / J. Masood [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2007. – Vol. 39, N 4. – P. 1121–1124.
21. Проблемы обеспечения эпидемиологической безопасности внутриполостной ультразвуковой диагностики. Пути решения / Т. А. Гренкова [и др.] // *Медаль.* – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 5–9.
22. Comparison of probe sheaths for endovaginal sonography / V. J. Rooks [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1996 Jan. – Vol. 87, N 1. – P. 27–29.
23. Backhouse, S. Establishing a protocol for the cleaning and sterilization/disinfection of ultrasound transducers / S. Backhouse // *BMUS Bull.* – 2003 Feb. – Vol. 11, N 1. – P. 37–39.
24. Tunstall, T. Infection control in the sonography department / T. Tunstall // *J. Diag. Med. Sonography.* – 2010 Jul. – Vol. 26, N 4. – P. 190–197.
25. Infection prevention and ultrasound probe decontamination practices in Europe: a survey of the European Society of Radiology / C. M. Nyhsen [et al.] // *Insights Imaging.* – 2016 Dec. – Vol. 7, N 6. – P. 841–847.
26. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» : постановление Глав. гос. санитар. врача Рос. Федерации, 28 янв. 2021 г., N 4 // Гарант [Электронный ресурс] / ООО «НПП ГАРАНТ-СЕРВИС». – Режим доступа: <https://base.garant.ru/400342149/>. – Дата доступа: 18.02.2022.
27. Оптимизация обеспечения эпидемиологической безопасности при использовании медицинского оборудования и медицинских изделий в режимных и специализированных отделениях медицинских организаций. Федеральные клинические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Нац. ассоц. специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием мед. помощи ; авт. коллектив: И. Г. Техова [и др.]. – Москва, 2015. – 45 с.

*Поступила 14.10.2021 г.
Принята в печать 21.02.2022 г.*

References

1. Westerway SC, Basseal JM, Brockway A, Hyett JA, Carter DA. Potential infection control risks associated with ultrasound equipment – a bacterial perspective. *Ultrasound Med Biol.* 2017 Feb;43(2):421–426. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.09.004
2. Westerway SC, Basseal JM. The ultrasound unit and infection control – Are we on the right track? *Ultrasound.* 2017 Feb;25(1):53–57. doi: 10.1177/1742271X16688720
3. World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Safety Committee. World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Position Statement: How to Perform a Safe Ultrasound Examination and Clean Equipment in the Context of COVID-19. *Ultrasound Med Biol.* 2020 Jul;46(7):1821–1826. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.03.033
4. Abramovich ZhS, Bezil D; Kom po voprosam bezopasnosti Vsemir federatsii ul'trazvukovoi diagnostiki v meditsine i biologii. WFUMB Position Statement: How to Safely Perform Ultrasound and Decontaminate Ultrasound Equipment in COVID-19 Conditions (Russian translation). *Ul'trazvukovaia*

- Funktsion Diagnostika. 2020;(1):12-23. (In Russ.)
5. Provincial infectious diseases advisory committee. Spaulding's classification of medical equipment/devices and required level of processing/reprocessing. Available from: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/C/2017/cds-spaulding-table.pdf?la=en>. [Accessed 17th Dec 2021].
6. Amis S, Ruddy M, Kibbler CC, Economides DL, MacLean AB. Assessment of condoms as probe covers for transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound*. 2000 Jul-Aug;28(6):295-8. doi: 10.1002/1097-0096(200007/08)28:6<295::aid-jcu5>3.0.co;2-g
7. Basseal J, Westerway SC, Juraja M, Van de Mortel TF, McAuley T, Rippey JCR. Guidelines for reprocessing ultrasound transducers by the Australasian society for ultrasound in medicine and the Australasian college for infection prevention and control. *AJUM*. 2017 Feb;20(1):30-40. doi: 10.1002/ajum.12042
8. American institute of ultrasound in medicine. Guidelines for cleaning and preparing external- and internal-use ultrasound transducers and equipment between patients as well as safe handling and use of ultrasound coupling gel. Available from: <https://www.aium.org/officialStatements/57>. [Accessed 17th Dec 2021].
9. Ben David C, Weiner Z, Solt I. The possibility of transmitting infections with vaginal ultrasound probes: why we cannot meet the guidelines. *Isr Med Assoc J*. 2019 Jan;21(1):45-49.
10. Alfa MJ. Intra-cavity ultrasound probes: cleaning and high-level disinfection are necessary for both the probe head and handle to reduce the risk of infection transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 May;36(5):585-6. doi: 10.1017/ice.2015.13
11. FDA administration. FDA-cleared sterilants and high level disinfectants with general claims for processing reusable medical and dental devices. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/reprocessing-reusable-medical-devices-information-manufacturers/fda-cleared-sterilants-and-high-level-disinfectants-general-claims-processing-reusable-medical-and>. [Accessed 17th Dec 2021].
12. Gray RA, Williams PL, Dubbins PA, Jenks PJ. Decontamination of transvaginal ultrasound probes: review of national practice and need for national guidelines. *Clin Radiol*. 2012 Nov;67(11):1069-77. doi: 10.1016/j.crad.2012.02.015
13. Rutala WA, Weber DJ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/index.html>. [Accessed 17th Dec 2021].
14. Guideline for ultrasound transducer cleaning and disinfection. *Annals Emergency Med*. 2018 Oct;72(4):E45-7. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.07.035
15. Direction Generale de la Sante, Direction de L'hospitalisation et de L'organisation des Soins, Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins Haut conseil de la santé publique. Gaines de protection à usage unique pour dispositifs médicaux réutilisables: recommandations d'utilisation. Available from: <https://www.cfef.org/archives/document/dhosdesinfect.pdf>. [Accessed 17th Dec 2021].
16. Moshkanbaryans L, Meyers C, Ngu A, Burdach J. The importance of infection prevention and control in medical ultrasound. *Australas J Ultrasound Med*. 2015 Aug;18(3):96-99. doi: 10.1002/j.2205-0140.2015.tb00207.x
17. Combs CA, Fishman A. A proposal to reduce the risk of transmission of human papilloma virus via transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul;215(1):63-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.014
18. Philips. Уход за ультразвуковыми системами и датчиками и очистка: рук пользователя. 2018. Available from: <http://incenter.medical.philips.com/doclib/enc/16446004/%25u0420%25u0443%25u0441%25u0441%25u043a%25u0438%25u0439.pdf%3Ffunc%3Ddoc.Fetch%26nodeid%3D16446004>. [Accessed 17th Dec 2021]. (In Russ.)
19. Kac G, Podglajen I, Si-Mohamed A, Rodi A, Grataloup C, Meyer G. Evaluation of ultraviolet C for disinfection of endocavitary ultrasound transducers persistently contaminated despite probe covers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Feb;31(2):165-70. doi: 10.1086/649794
20. Masood J, Voulgaris S, Awogu O, Younis C, Ball AJ, Carr TW. Condom perforation during transrectal ultrasound guided (TRUS) prostate biopsies: a potential infection risk. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(4):1121-4. doi: 10.1007/s11255-007-9213-y
21. Grenkova TA, Selkova EP, Mitkova MD, Vetsheva NN, Oganessian AS, Perepechaev PN. Problems of ensuring the epidemiological safety of intracavitary ultrasound diagnostics. *Solutions. Medial*. 2020;25(1):5-9. (In Russ.)
22. Rooks VJ, Yancey MK, Elg SA, Brueske L. Comparison of probe sheaths for endovaginal sonography. *Obstet Gynecol*. 1996 Jan;87(1):27-9. doi: 10.1016/0029-7844(95)00336-3
23. Backhouse S. Establishing a protocol for the cleaning and sterilization/disinfection of ultrasound transducers. *BMUS Bull*. 2003 Feb;11(1):37-9. doi: 10.1177/1742271X0301100110
24. Tunstall T. Infection control in the sonography department. *J Diag Med Sonography*. 2010 Jul;26(4):190-7. doi: 10.1177/8756479310374362
25. Nyhsen CM, Humphreys H, Nicolau C, Mostbeck G, Claudon M. Infection prevention and ultrasound probe decontamination practices in Europe: a survey of the European Society of Radiology. *Insights Imaging*. 2016 Dec;7(6):841-847. doi: 10.1007/s13244-016-0528-z
26. On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases»: postanovlenie Glav gos sanitarnykh vrachov Ros Federatsii, 28 ianv 2021 g, N 4. V: OOO «NPP GARANT SERVIS» Garant. Available from: <https://base.garant.ru/400342149/>. [Accessed 18th Feb 2021]. (In Russ.)
27. Tekhova IG, Vasilev KD, Darina MG, Lukichev SP, Popova TA, avt kollektiv; M-vo zdravookhraneniia Ros Federatsii, Nats assots spetsialistov po kontroliu infektsii, svyazannykh s okazaniem med pomoshchi. Optimization of ensuring epidemiological safety when using medical equipment and medical devices in secure and specialized departments of medical organizations. Federal clinical guidelines. Moscow, RF; 2015. 45 p. (In Russ.)

Submitted 14.10.2021

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Дикарева Е.А. – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Dikareva E.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pimanov S.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Дикарева Елена Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Elena A. Dikareva.

ПРЕЗЕНТАЦИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИСКУРСЕ НОВОСТНЫХ ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛОВ

САЛМИНА А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 97-103.

PRESENTATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN THE DISCOURSE OF NEWS INTERNET PORTALS

SALMINA A.V.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(1):97-103.

Резюме.

Средства массовой информации в современном мире играют немаловажную роль в формировании общественного мнения. Интерпретация проблем, связанных с внедрением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в медийном дискурсе не имеет единого вектора. Неоднозначность и противоречивость суждений социологов, экономистов, врачей, журналистов, церкви способствуют формированию настороженного отношения к новым методам ВРТ в социуме.

Цель – выявить особенности презентации вспомогательных репродуктивных технологий в материалах новостных интернет-порталов Республики Беларусь и России.

Материалы. В исследовании были проанализированы статьи о видах вспомогательных репродуктивных технологий трех белорусских (БЕЛТА, Onliner.by, Sputnik.by) и трех российских интернет-изданий (Рамблер, Лента.ру, РБК).

Результаты. За период с 01.08.2020 по 01.08.2021 был проведен контент-анализ 97 новостных статей по теме ВРТ. Заключение. Самыми популярными видами технологий, которые упоминаются в статьях, являются экстракорпоральное оплодотворение, суррогатное материнство и криоконсервация. Статистические данные свидетельствуют, что положительных публикаций, которые раскрывают вопросы ВРТ, больше, чем негативных, а экстракорпоральное оплодотворение освещается на новостных сайтах более лояльно, чем суррогатное материнство, что связано с фактом, когда при суррогатном материнстве третье лицо (суррогатная мать) непосредственно участвует в рождении ребенка, это нарушает так называемую «интимную» сторону жизни семьи.

Ключевые слова: контент-анализ, вспомогательные репродуктивные технологии, социология медицины, репродуктивные установки.

Abstract.

The mass media in the modern world play an important role in forming public opinion. Interpretation of the problems associated with the introduction of assisted reproductive technologies (ART) in the media discourse does not have a single vector. The ambiguity and inconsistency of the judgments of sociologists, economists, doctors, journalists, and the church contribute to the formation of a wary attitude towards the new methods of ART introduction in society.

Objectives. To identify the special features of the presentation of assisted reproductive technologies in the materials of news Internet portals of the Republic of Belarus and Russia.

Material and methods. The study analyzed the articles on the types of assisted reproductive technologies from three Belarusian (BelTA, Onliner.by, Sputnik.by) and three Russian Internet publications (Rambler, Lenta.ru, RBC).

Results. For the period from 08.01.2020 to 08.01.2021, a content analysis of 97 news articles on the topic of ART was carried out.

Conclusions. The most popular types of technologies mentioned in the articles are in vitro fertilization, surrogacy and cryopreservation. According to statistical data there are more positive publications that reveal ART issues than negative

ones. In vitro fertilization (IVF) gets more loyal coverage on news sites compared to surrogacy. This is due to the fact that in surrogacy, a third party (a surrogate mother) is directly involved in the birth of a child, which violates the so-called «intimate» side of family life.

Key words: content analysis, assisted reproductive technologies, sociology of medicine, reproductive attitudes.

Исследования, касающиеся зачатия и рождения детей, привели к созданию вспомогательных репродуктивных технологий (ВТР), которые получили свое законодательное закрепление в разных странах. По данным Всемирной организации здравоохранения, 59% от общего количества бесплодия приходится на мужское, 41% – на женское (каждая четвертая–пятая пара в мире является бесплодной) [1]. В Беларуси 14,5-15 % всех супружеских пар страдают бесплодием [2]. По данным статистики в РФ бесплодными считаются 17 % супружеских пар от количества всех брачных союзов (6 млн. семей) [3]. Распространение бесплодия из узкоспециализированной медицинской проблемы переросло во всемирную социальную проблему. Решить эту проблему помогают ВТР – современные технологии лечения, при которых некоторые или все этапы зачатия и (или) раннего развития эмбриона (эмбрионов) до переноса его (их) в матку проходят в лабораторных условиях. Исследования суррогатного материнства концентрируются на соотношении рынка и морали и не обращают внимания на риски для ребенка, которые могут возникнуть с применением ВТР. Анализом факторов влияния ВРТ на семью, демографию, социальное неравенство и дискриминацию занимаются ряд известных ученых: Бердышева Е.С., Дорофеева О.Е., Русанова Н.Е., Исупова О.Г., Новицкая Т.Е. [4-8]. Одной из главнейших предпосылок коммодификации материнства стала его медикализация, которая обозначает возросшее влияние институтов медицины в современном обществе, выполнение ими новых функций, таких как, например, функция социального контроля [4].

Коммерческое суррогатное материнство (как и экстракорпоральное оплодотворение, и искусственная инсеминация) в 2012 году получило свое закрепление в Законе Республики Беларусь о вспомогательных репродуктивных технологиях, что свидетельствует о его легитимации. Коммерческое суррогатное материнство разрешено на территории 20 стран, в число которых входят Украина, Россия, Грузия и некоторые штаты США. Некоммерческое суррогатное материнство

разрешено в Австралии, Великобритании, Канаде, Нидерландах. Запрещено же оно в таких странах Европы, как Дания, Норвегия, Австрия, Германия, Швейцария, Италия, Франция и в некоторых штатах США.

Методика лечения пациентов с бесплодием, настороженное отношение разных категорий населения к ВРТ, участие заинтересованных лиц в таком сокровенном процессе, как зачатие и рождение ребенка, достигли масштаба глобальной социальной проблемы, требующей детального научного изучения. Ее социальная природа предопределена, в первую очередь, коммуникативным контекстом [9]. Необходимо подчеркнуть, что социальные проблемы получают свою социальную правомочность благодаря средствам массовой информации (СМИ). Формирование суждения общества в целом о социальном явлении происходит посредством репортажей, сообщений, характера освещения той или иной ситуации. Например, если журналисты преподносят ВРТ как непозволительный способ зачатия ребенка, который обесценивает привычные традиции семьи, применение таких методов определяется как «беззаконие», совершенное женщиной перед социумом, тогда общество будет критически настроено к таким людям. Но если освещать ВРТ как путь к возможности постигнуть счастье родительства, тогда основная масса людей будет с сочувствием относиться к бесплодным парам, которые применяли ВРТ.

Важнейшей функцией СМИ в обществе будет разработка информации, адаптированной для значительной части читателей, материалов, способных сформировать осмысленное, гуманное и ответственное отношение к проблеме бесплодия и методов ее решения. Анализ материалов СМИ позволяет заметить и осмыслить разнообразные признаки этого явления.

Цель – выявить особенности презентации ВТР в новостных интернет-порталах Республики Беларусь и Российской Федерации.

В соответствии с целью были выдвинуты следующие задачи:

1. Определить, какие виды ВРТ представ-

лены в новостных статьях.

2. Выявить соотношение положительных и негативных оценок ВРТ.

3. Раскрыть уровень раскрытия проблемы использования ВРТ (международный, государственный, региональный, личностный).

4. Выявить, какие социальные группы и проблемы упоминаются в новостных статьях, посвященных ВРТ.

Материал и методы

Метод исследования – контент-анализ, в качестве объекта исследования выступили статьи, посвященные ВРТ, опубликованные на новостных интернет-порталах Республики Беларусь и Российской Федерации. Подбор наиболее известных новостных сайтов проводился с помощью платформы SimilarWeb.com, которая использует технологии обработки больших объемов информации для сбора, измерения, анализа и предоставления данных о типах поведения и статистики заинтересованности пользователей веб-сайтов и мобильных приложений. Согласно трактовке этого источника, топ-3 новостных сайтов занимают Рамблер, РБК и Лента.ру в России, БЕЛТА, Onliner.by и Sputnik.by в Беларуси. В выборку попали статьи, опубликованные в период с 01.08.2020 по 01.08.2021. Предмет исследования – характеристики освещения темы ВРТ в статьях белорусских и российских новостных сайтов.

Для исследования был разработан инструментарий: каталог проанализированной информации и классификатор контент-анализа, в котором представлены все категории и единицы анализа. После определения категорий контент-аналитического исследования был проведен сбор материалов СМИ, которые содержат информацию по изучаемой проблеме и опубликованы в определенный период времени.

Для обработки и анализа данных использовалось программное обеспечение Microsoft Excel. Были выведены частотные таблицы, таблицы сопряженности с графическим сопровождением. Статистическая обработка данных проводилась в среде программы «Statistica 10», серийный номер AXAR207F394425FA-Q. Результат оценивался как статистически значимый при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки частотных таблиц выполнен ЛОГ-линейный анализ, получена математическая модель, на основании которой охарактеризованы связи между факторами (категориями)

данных. Достоверность различия частот оценивалась при помощи статистики хи-квадрат Пирсона. Для исследования количественных (не частотных) показателей проведен многомерный дисперсионный анализ. Оценка достоверности различия средних для разных качественных факторов (категорий данных) выполнялась посредством F-критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

По итогам исследования трех белорусских и трех российских новостных сайтов за период с 01.08.2020 по 01.08.2021 установлено, что тема ВРТ присутствовала в 97 статьях. Из них достоверно наибольшее количество публикаций принадлежит источнику «Рамблер»: 47 публикаций (48,5%, $p \leq 0,05$). Российский новостной портал «Lenta.ru» и Белорусский ресурс «БЕЛТА» выпустили достоверно ($p \leq 0,05$) меньше публикаций по данной теме: 20 статей (20,6%) и 11 статей (11,3%) соответственно. Ресурсы: «РБК», «Sputnik.by» и «Onliner.by» опубликовали примерно равное количество статей: 9 (9,3%), 5 (5,2%) и 5 (5,2%) соответственно, количество которых достоверно ниже ($p \leq 0,05$), чем у источников «Рамблер» и «Lenta.ru» за то же период (рис. 1).

Количество новостных статей за период с 01.08.2020 по 01.08.2021 о вспомогательных репродуктивных технологиях меняется от месяца к месяцу и носит колебательный характер. В интервале с декабря 2020 по май 2021 наблюдалась тенденция к росту числа публикаций ($0,15 \leq p \leq 0,3$), касающихся ВРТ. Определены три вида ВРТ, которые в основном были представлены в публикациях: суррогатное материнство, экстракорпоральное оплодотворение (рис. 2) и криоконсервация, ряд публикаций были отнесены в группу «ВРТ неуточненное». Третья часть от всех упоминаний (35,1%) пришлась на ЭКО, достоверно чаще ($p \leq 0,05$) предметом статьи выступало суррогатное материнство (52,6%). Эти данные подтверждают выдвинутую гипотезу о том, что в большинстве новостных статей описываются самые известные ВРТ (экстракорпоральное оплодотворение и суррогатное материнство).

Установлено, что количество публикаций, содержащих (по белорусским и российским СМИ) положительную оценку ВРТ, достоверно больше (59%, $p \leq 0,05$), что способствует формированию позитивного отношения к ВРТ в обществе.

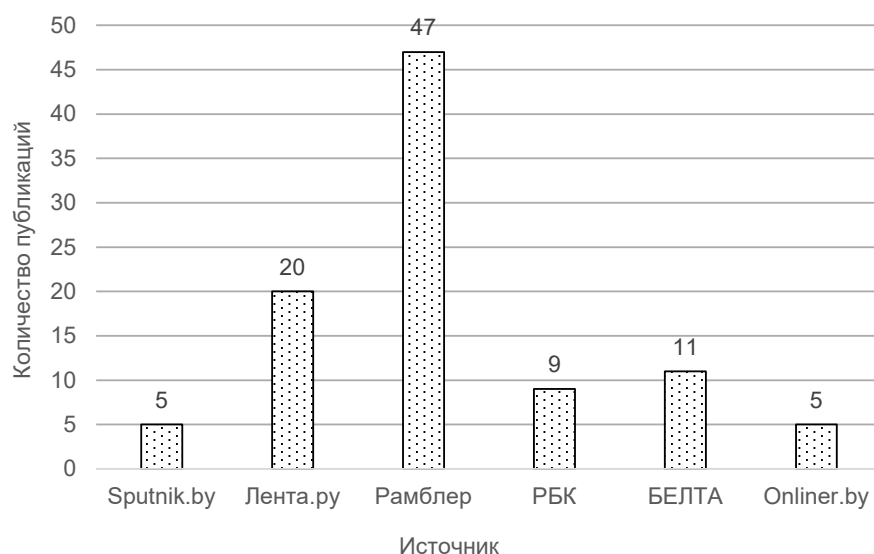


Рисунок 1 – Распределение количества публикаций, касающихся ВРТ, в зависимости от источника за период с 01.08.2020 по 01.08.2021 (всего 97 публикаций).



Рисунок 2 – Распределение частоты публикаций в зависимости от вида обсуждаемого ВРТ за период с 01.08.2020 по 01.08.2021.

Новостная платформа Onliner.by достоверно ($p \leq 0,05$) чаще публикует самые объемные материалы о ВРТ (рис. 3), однако в небольшом количестве (5 статей за год) тексты (рис. 1), в основном, повествовательного и репортажного жанров – интервью с врачами и психологами, а также с женщинами, которые воспользовались ВРТ, с акцентами как на позитивные, так и на нерешенные аспекты применения суррогатного материнства, ЭКО и криоконсервации.

Количественная презентация позитивных и

негативных статей в новостных интернет-ресурсах России и Беларуси различна. В России доля статей с позитивным отношением (49,1%) не отличается достоверно от доли статей с негативным отношением к ВРТ (51,3%), тогда как в Беларуси доля статей с позитивным отношением существенно больше (95,0%, $p \leq 0,05$). Достоверность последнего утверждения также подтверждается совокупной статистической оценкой влияющих факторов. Это говорит о том, что белорусские журналисты представляют ВРТ в более положи-

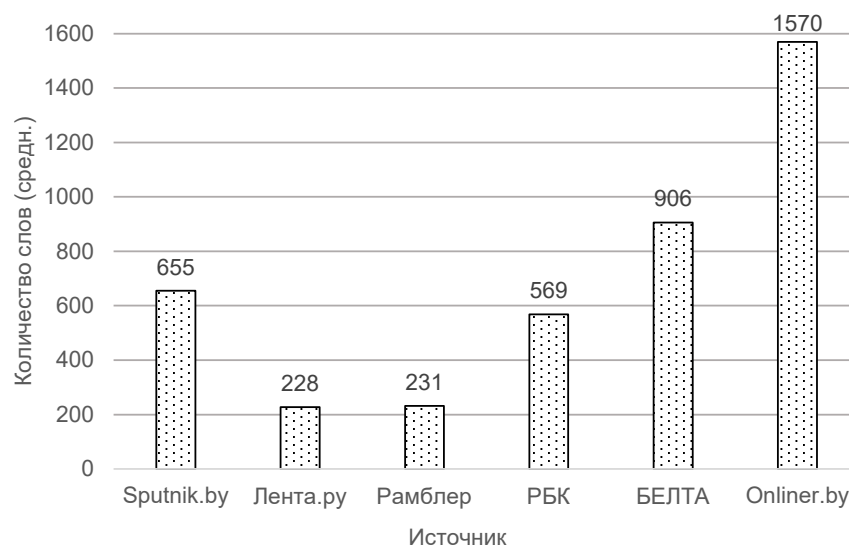


Рисунок 3 – Среднее количество слов в зависимости от источника в публикации, касающейся ВРТ, за период с 01.08.2020 по 01.08.2021.

тельном, мягком и приемлемом свете, чем их российский коллеги.

Анализ соотношения положительных и негативных статей в зависимости от вида ВРТ показал, что экстракорпоральное оплодотворение освещается на новостных сайтах достоверно ($p \leq 0,05$) лояльно. Положительная интерпретация экстракорпорального оплодотворения встречается в 30 статьях, а отрицательная характеристика этого метода ВРТ представлена в 4 статьях. Для суррогатного материнства характерна достоверно ($p \leq 0,05$) более негативная позиция: 17 статей с положительной интерпретацией этого метода ВРТ приходится на 34 статьи с отрицательной характеристикой. Возможно, это связано с тем, что при суррогатном материнстве присутствует реальный чужой человек (суррогатная мать).

В результате исследования публикаций были установлены связи между рядом упоминаемых (лидеры общественного мнения, ЛГБТ (лесбиянки, геи, бисексуалы, трансгендеры), церкви и священнослужители, врачи и (или) медицинские осложнения, судебный процесс и (или) право, иностранные государства и (или) граждане иностранных государств, государственная и (или) финансовая поддержка) и отношением к ВРТ. Лидеры общественного мнения формировали достоверно ($p \leq 0,05$) позитивную оценку к ВРТ. Статьи, не ссылающиеся на них (или не касающиеся их), формировали как позитивную, так и негативную оценку примерно в равной степени ($p > 0,05$).

Публикации, касающиеся ЛГБТ, формировали как позитивную, так и негативную оценку примерно в равной степени ($p > 0,05$). Если публикации не касались ЛГБТ, то достоверно преобладала позитивная оценка ВРТ ($p \leq 0,05$). Публикации, касающиеся церкви или священнослужителей, формировали, в основном, достоверно ($p \leq 0,05$) негативную оценку ВРТ. Публикации, не касающиеся церкви или священнослужителей, формировали, в основном, достоверно ($p \leq 0,05$) позитивную оценку ВРТ. Публикации, касающиеся врачей и (или) медицинских осложнений, содержали как позитивную, так и негативную оценку ВРТ с одинаковой частотой ($p > 0,05$). Публикации, не касающиеся врачей и (или) медицинских осложнений, содержали, в основном, достоверно ($p \leq 0,05$) позитивную оценку ВРТ. Публикации, так или иначе, касающиеся судебного процесса и (или) права, содержали, в основном, достоверно негативную оценку ВРТ ($p \leq 0,05$). Публикации, не касающиеся судебного процесса и (или) права, содержали, в основном, достоверно ($p \leq 0,05$) позитивную оценку ВРТ. Публикации, касающиеся иностранных государств и (или) граждан, содержали, в основном, достоверно негативную оценку ВРТ ($p \leq 0,05$). Публикации, не касающиеся иностранных государств и (или) граждан, содержали, в основном, достоверно ($p \leq 0,05$) позитивную оценку ВРТ. Публикации, касающиеся государственной и (или) финансовой поддержки, содержали, в основном, достоверно позитивную

Таблица 1 – Отношение к ВРТ в статьях (абсолютное и относительное значение) в зависимости от упоминаний

Упоминание	Позитивная оценка ВРТ	Негативная оценка ВРТ
Лидеры общественного мнения	14* (73,7%)	5 (26,3%)
ЛГБТ	6 (66,7%)	3 (33,3%)
Церковь или священнослужители	0	13* (100%)
Врачи и (или) медицинские осложнения	12* (80%)	3 (20%)
Судебный процесс и (или) право	14 (30,4%)	32* (69,6%)
Иностранные государства и (или) граждане иностранных государств	6 (20%)	24* (80)
Государственная и (или) финансовая поддержка	16* (100%)	0

Примечание: * – $p \leq 0,05$.

оценку ВРТ ($p \leq 0,05$). Публикации, не касающиеся государственной и (или) финансовой поддержки, содержали примерно в равной частоте как позитивную, так и негативную оценку ВРТ ($p > 0,05$) (табл. 1).

Важно оценить уровень раскрытия через СМИ проблем внедрения ВРТ (от международного до персонального). Анализ показал, что чаще всего в опубликованных материалах раскрыто применение ВРТ на государственном уровне (54,6%, $p \leq 0,05$), что связано с правовым регулированием применения ВРТ и даже финансовой поддержкой нуждающихся семей. Личностный уровень раскрытия проблемы ВРТ встречается в статьях также достоверно чаще других (37,1%, $p \leq 0,05$). Международный и региональный уровни раскрытия проблемы ВРТ встречаются гораздо реже и друг от друга достоверно по частоте не отличаются: 2,1% и 6,2% соответственно ($p > 0,05$).

Среди 97 исследованных публикаций по теме ВРТ чаще всего ($p \leq 0,05$) встречались статьи, в которых упоминаются иностранные граждане и (или) государства (29,9%), а также лидеры общественного мнения (19,6%). Несколько реже ($p \leq 0,05$) встречались статьи, в которых упоминались врачи (16,5%) и государственная поддержка (16,5%). Государственная поддержка чаще всего (в 75% случаев, $p \leq 0,05$) связана с программой реализации экстракорпорального оплодотворения. Статьи с упоминанием онкологических заболеваний встречались редко (3,1%, $p \leq 0,05$).

Заключение

В результате проведенного анализа содержания статей о ВРТ в трех белорусских (БЕЛТА, Onliner.by, Sputnik.by) и трех российских интер-

нет-изданиях (Рамблер, Лента.ру, РБК) установлены особенности презентации ВРТ в СМИ. Материалы о ВТР представлены в виде интервью с врачами, психологами и другими специалистами, а также с матерями, которые воспользовались ВРТ. В публикациях раскрываются позитивные и проблемные аспекты применения различных видов вспомогательных технологий, но особой популярностью характеризуются экстракорпоральное оплодотворение, суррогатное материнство и криоконсервация. Причем положительных публикаций, которые раскрывают вопросы ВРТ, больше, чем негативных. Также оценка ВРТ зависит от вида, описываемого в новостных статьях: статистически достоверно суррогатное материнство освещается более остро, чем экстракорпоральное оплодотворение ($p < 0,05$). ВРТ чаще упоминаются в текстах об известных людях из сферы культуры и бизнеса и иностранных гражданах ($p < 0,05$). Особый интерес представляют истории конкретных семей, их моральные и личные проблемы, связанные с бесплодием, а также вопросы правового регулирования использования ВРТ и государственной финансовой поддержки. Очевидно, что позитивное содержание статей о ВРТ позволяет получить вспомогательным технологиям все большее социальное признание. Таким образом, СМИ, посредством подходов к освещению ВРТ, могут формировать общественное мнение в отношении более широкого использования ВРТ.

Литература

1. Сексуальное и репродуктивное здоровье [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/ru/>. – Дата доступа: 17.11.2021.

2. Краткая информация о реализации Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016-2020 годы в 2019 году [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/letter/%D0%97%D0%9D%D0%94%D0%91.pdf>. – Дата доступа: 17.11.2021.
3. Працко, Г. С. К оценке достаточности правового обеспечения вспомогательных репродуктивных технологий и суррогатного материнства / Г. С. Працко, А. А. Арутюнова // Теория и практика обществ. развития. – 2017. – № 8. – С. 56–59.
4. Бердышева, Е. С. От критики к аналитике: коммодификация жизненно важных благ как актуальная исследовательская проблема в новой экономической социологии / Е. С. Бердышева // Эконом. социология. – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 67–85.
5. Денисова, М. С. Суррогатное материнство в России и мире: правовые вопросы и векторы социологических исследований. Круглый стол лаборатории экономико-социологических исследований 22 февраля 2018 г., Москва, Россия / М. С. Денисова // Эконом. социология. – 2018. – Т. 19, № 3. – С. 141–149.
6. Русанова, Н. Е. Вспомогательные репродуктивные технологии: потребности регулирования при низкой рождаемости / Н. Е. Русанова, В. Л. Гордеева // Народонаселение. – 2016. – № 3. – С. 34–46.
7. Исупова, О. Г. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности / О. Г. Исупова // Демограф. обозрение. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 35–64.
8. Новицкая, Т. Е. Социально-этические аспекты применения новейших вспомогательных репродуктивных технологий / Т. Е. Новицкая // Вестн. Полес. гос. ун-та. Сер. природовед. наук. – 2015. – № 1. – С. 20–24.
9. Гаврилик, О. Н. Коммодификация человеческого тела в дискурсе белорусских и российских новостных интернет-порталов / О. Н. Гаврилик, Д. В. Чикита // Весн. Магілёў. дзярж. ўн-та ім. А. А. Куляшова. Сер. Д. Эканоміка, сацыялогія, права. – 2020. – № 2. – С. 66–74.

Поступила 04.10.2021 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

References

1. Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Sexual and reproductive health. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/ru/>. [Accessed 17th November 2021]. (In Russ.)
2. Brief information on the implementation of the State program "People's health and demographic security of the Republic of Belarus" for 2016-2020 in 2019. Available from: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/letter/%D0%97%D0%9D%D0%94%D0%91.pdf>. [Accessed 17th November 2021]. (In Russ.)
3. Pratchko GS, Arutiunova AA. To assess the sufficiency of legal support for assisted reproductive technologies and surrogacy. *Teoriia Praktika Obshchestv Razvitiia*. 2017;(8):56-9. (In Russ.)
4. Berdysheva ES. From Criticism to Analysis: Commodification of Vital Goods as a Relevant Research Problem in the New Economic Sociology. *Ekonom Sotsiologiia*. 2012;13(1):67-85. (In Russ.)
5. Denisova MS. Surrogacy in Russia and the World: Legal Issues and Vectors of Sociological Research. Roundtable of the Economic and Social Research Laboratory February 22, 2018, Moscow, Russia. *Ekonom Sotsiologiia*. 2018;19(3):141-9. (In Russ.)
6. Rusanova NE, Gordeeva VL. Assisted reproductive technologies: the needs of low fertility regulation. *Narodonaselenie*. 2016;(3):34-46. (In Russ.)
7. Isupova OG. Assisted Reproductive Technologies: New Opportunities. *Demograf Obozrenie*. 2017;4(1):35-64. (In Russ.)
8. Novitckaia TE. Social and Ethical Aspects of the Application of Advanced Assisted Reproductive Technologies. *Vestn Poles Gos Un-ta Ser Prirodoved Nauk*. 2015;(1):20-24. (In Russ.)
9. Gavriliuk ON, Chikita DV. The Commodification of the Human Body in the Discourse of Belarusian and Russian Internet News Portals. *Vesn Magileŭ Dziarzh Źn-ta im AA Kuliashova Ser D Ekanomika Satsiologiia Prava*. 2020;(2):66-74. (In Russ.)

Submitted 04.10.2021

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Салмина А.В. – ассистент кафедры нормальной анатомии, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Salmina A.V. – lecturer of the Chair of Normal Anatomy, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии. E-mail: salminaa904@gmail.com – Салмина Анастасия Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80 Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Normal Anatomy. E-mail: salminaa904@gmail.com – Anastasiya V. Salmina.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ТРАВЫ ЧЕРЕДЫ ПОНИКШЕЙ В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

ЛАПОВА Н.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 104-109.

VARIABILITY OF THE CONTENT OF BIDENS CERNUA HERB BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN THE STORAGE PROCESS

LAPAVA N.V.

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

Vestnik VGMU. 2022;21(1):104-109.

Резюме

Цель – изучение изменчивости содержания биологически активных веществ травы череды поникшей в процессе хранения.

Содержание биологически активных веществ (полисахаридов и флавоноидов) в траве череды поникшей при хранении в течение двух лет контролировали каждые 3 месяца для двух серий: серия А имитировала хранение лекарственного растительного сырья до его использования в промышленном производстве, серия В полностью повторяла наиболее часто применяемую упаковку для лекарственных средств из растительного сырья. Дополнительно ежегодно методом жидкостной хроматографии оценивали содержание доминирующих флавоноидов кверцитрина и лютеолин-О-7-глюкозида, а также продукта его гидролиза – лютеолина.

Установлено, что снижение содержания полисахаридов не более чем на 5% в серии А наблюдалось в течение 9 месяцев, в серии В – в течение 12 месяцев. Спустя 24 месяца хранения содержание полисахаридов в траве череды поникшей было выше в серии В.

Снижение содержания суммы флавоноидов не более чем на 5% наблюдалось в течение 6 месяцев для обеих серий. Спустя 24 месяца содержание суммы флавоноидов, а также кверцитрина и лютеолин-О-7-глюкозида было выше в серии А.

Таким образом, выбор оптимальной упаковки для хранения травы череды поникшей будет обусловлен требованием к качеству лекарственного растительного сырья по содержанию биологически активных веществ, что, в свою очередь, будет определять ожидаемую фармакологическую активность данного вида лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: череда поникшая, полисахариды, флавоноиды, хранение.

Abstract.

The aim is to study the variability of the content of *Bidens cernua* herb biologically active substances in the storage process.

The content of biologically active substances (polysaccharides and flavonoids) in *Bidens cernua* herb during storage for two years was monitored every 3 months for two series: series A simulated the storage of medicinal plant raw materials prior to their use in industrial production, series B completely repeated the most frequently used packaging for herbal medicines. Additionally, the content of the dominant flavonoids quercitrin and luteolin-O-7-glucoside, as well as the product of its hydrolysis, luteolin, was assessed annually by liquid chromatography.

It has been established that a decrease in the polysaccharides content by no more than 5% in series A was observed within 9 months, in series B – within 12 months. After 24 months of storage, the polysaccharides content in *Bidens cernua* herb was higher in series B.

A decrease in the content of the sum of flavonoids by no more than 5% was observed within 6 months for both series.

After 24 months, the content of the sum of flavonoids, as well as quercitrin and luteolin-O-7-glucoside, was higher in series A.

Thus, the choice of the optimal packaging for storing *Bidens cernua* herb will be determined by the requirement for the quality of medicinal plant raw materials in terms of the content of biologically active substances, which, in its turn, will determine the expected pharmacological activity of this type of medicinal plant material.

Key words: *Bidens cernua*, polysaccharides, flavonoids, storage.

Постоянство состава лекарственного средства в течение срока годности – обязательное условие для обеспечения его эффективности и безопасности в течение всего рекомендуемого срока применения. Лекарственное растительное сырье в данном случае не является исключением, хотя и имеет свои особенности в критериях приемлемости изменения компонентного состава в процессе хранения [1, 2].

Череды трава, представляющая собой траву череды трехраздельной, либо траву череды олиственной, либо их комбинацию, применяется в медицине в качестве противоаллергического средства как для наружного, так и для внутреннего применения [1, 2]. Для череды травы изучена изменчивость компонентного состава в зависимости от срока и условий хранения [2].

Трава череды поникшей в настоящее время является недопустимой примесью к фармакопейному виду лекарственного растительного сырья череды траве ввиду значительных различий в компонентном составе флавоноидов и эфирного масла [1, 3, 4]. При этом трава череды поникшей представляет интерес как отдельный новый вид лекарственного растительного сырья с желчегонной, гепатопротекторной, противодиабетической и противоаллергической активностью [5-7], для которого изучен компонентный состав флавоноидов, полисахаридов и эфирного масла [3-5, 8], а также определена изменчивость флавоноидов и полисахаридов в зависимости от сроков и места заготовки, а также условий сушки [9]. Обнаружено, что данные закономерности различаются для травы череды поникшей и череды травы [9]. В связи с этим можно предположить, что и закономерности влияния сроков и условий хранения на содержание биологически активных веществ череды травы перенести на траву череды поникшей невозможно, в силу их различий в компонентном составе.

Целью данной работы являлось изучение изменчивости содержания биологически актив-

ных веществ травы череды поникшей в процессе хранения.

Материал и методы

Объектом исследования являлась трава череды поникшей, заготовленная в фазу массового цветения, с длиной стебля не более 20 см. Лекарственное растительное сырье подвергали воздушно-теневого сушке при толщине слоя не более 2 см не позднее, чем через час после заготовки, до тех пор, пока стебель травы не начнет ломаться. Трава череды поникшей, заложенная на хранение, имела исходное значение потери в массе при высушивании $12,9 \pm 0,3\%$.

Высушенное сырье хранили в течение 24 месяцев в сухом, прохладном и защищенном от света месте в двух сериях.

Серия А имитировала хранение лекарственного растительного сырья до его использования в промышленном производстве. В данном случае траву череды поникшей хранили в цельном виде, закрытой в бумажные пакеты типа II-I по ГОСТ 24370-80.

Серия В полностью повторяла наиболее часто применяемую упаковку для лекарственных средств из растительного сырья. Для этого траву череды поникшей измельчали до размера частиц 3000-5000 мкм и упаковывали в бумажные пакеты из пергамента по ГОСТ 1341-97, пакеты закрывали и помещали в картонные пачки по ГОСТ 12303-80.

Содержание полисахаридов гравиметрическим методом и флавоноидов спектрофотометрическим методом проводили раз в 3 месяца по методикам частной статьи «Череды трава» Государственной фармакопеи Республики Беларусь [1]. Содержание биологически активных веществ определяли в пересчете на абсолютно сухое сырье.

Дополнительно ежегодно методом жидкостной хроматографии в изократическом режиме [2] изучали изменчивость содержания доми-

нирующих компонентов травы череды поникшей – кверцитрина и лютеолин-О-7-глюкозида, а также продукта его гидролиза – лютеолина [4, 9].

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 10.0 Advanced. Полученные результаты представляли в процентах от исходного содержания, которое принималось за 100%. Результаты соответствовали нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка ($p>0,05$), поэтому для сравнения групп использовали критерий Стьюдента ($t(p, v)$) при $p=0,05$. Для выявления взаимосвязей использовали коэффициент корреляции r .

Результаты и обсуждение

В процессе хранения лекарственного растительного сырья обычно наблюдается постепенное снижение содержания биологически активных веществ, что обусловлено работой ферментов растения и разрушением соединений под воздействием внешних факторов [10].

Содержание полисахаридов в траве череды поникшей линейно снижалось в течение срока хранения (табл.).

В серии А содержание полисахаридов в траве череды поникшей не отличалось от исходного в течение первых 6 месяцев хранения ($p>0,05$), а снижение не более чем на 5%, как рекомендуется нормативным документом [11, 12], в течение первых 9 месяцев хранения ($p<0,05$). Спустя 2 года хранения содержание данной группы биологически активных веществ снизилось на 16,5-22,9%.

В серии В содержание полисахаридов в траве череды поникшей не отличалось от исходного в течение первых 3 месяцев хранения ($p>0,05$), а снижение не более чем на 5% наблюдалось в течение первых 12 месяцев хранения ($p<0,05$). При этом не выявлено значимых различий ($p>0,05$) в содержании полисахаридов травы череды поникшей обеих серий в течение первых 9 месяцев хранения. Спустя 2 года хранения содержание данной группы биологически активных веществ снизилось на 9,4-17,2%.

Таким образом, по истечении срока хранения содержание полисахаридов в траве череды поникшей значимо различалось между сериями ($p<0,05$). Полисахариды травы череды поникшей лучше сохранялись в измельченном сырье в промышленной упаковке.

Содержание суммы флавоноидов в траве череды поникшей также изменялось линейно в течение всего периода хранения.

В течение первых 3 месяцев содержание данной группы биологически активных веществ не отличалось от исходного в обеих сериях ($p>0,05$). Период, в течение которого снижение содержания данной группы биологически активных веществ составляло не более 5%, в обеих сериях составлял 6 месяцев. В течение первых 9 месяцев не выявлено различий в динамике изменения содержания суммы флавоноидов в траве череды поникшей. В течение последующего срока хранения отмечена более высокая скорость снижения содержания суммы флавоноидов в измельченном лекарственном растительном сырье

Таблица – Изменчивость содержания биологически активных веществ в траве череды поникшей в процессе хранения, в % от исходного

Срок хранения, мес.	полисахариды		флавоноиды	
	серия А	серия В	серия А	серия В
3	99,9±1,2	99,8±0,4	99,9±2,8	99,0±4,4
6	99,6±1,6	98,3±2,1	97,6±3,3	95,4±5,7
9	95,0±2,7	95,2±0,3	94,7±3,2	91,0±6,2
12	90,8±3,8	95,0±1,6	92,1±4,1	85,6±5,3
15	89,0±2,9	92,9±3,9	89,0±5,3	82,6±3,8
18	87,3±1,8	90,9±2,2	86,7±5,2	76,9±5,7
21	84,6±2,5	88,2±1,6	85,8±2,4	71,3±4,9
24	80,3±3,2	86,7±3,9	82,9±3,0	67,7±5,4
уравнение регрессии	$y=-0,8644x+102,23$	$y=-0,5845x+101,12$	$y=-0,7705x+101,31$	$y=-1,4317x+102,67$
коэффициент корреляции r	0,9817	0,9889	0,9920	0,9934

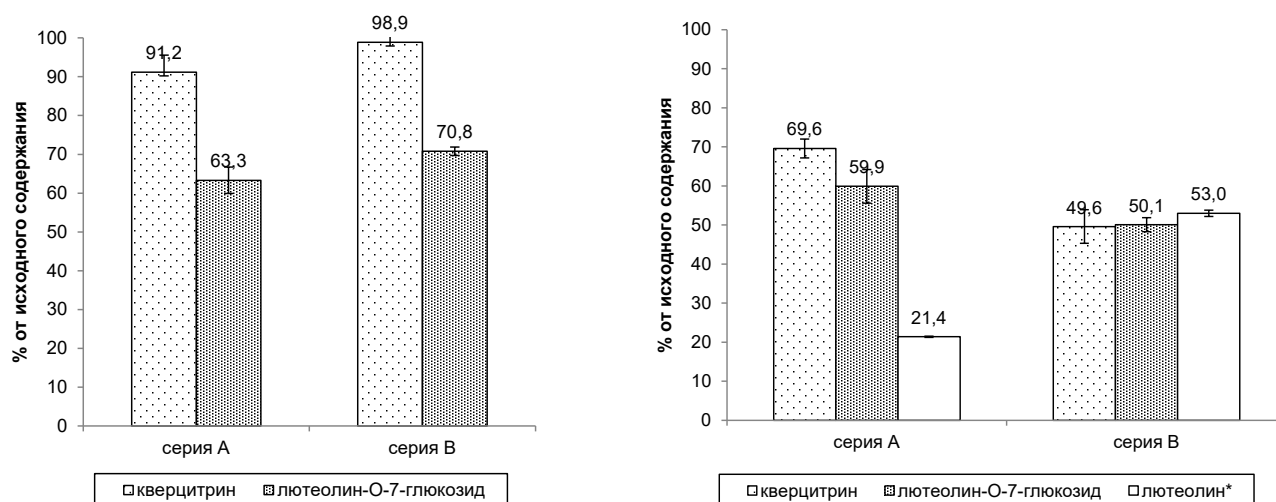


Рисунок – Изменчивость содержания отдельных флавоноидов в траве череды поникшей спустя 12 (1) и 24 (2) месяца по отношению к исходному, *по отношению к содержанию спустя 12 месяцев хранения.

в условиях, имитирующих промышленную упаковку, и к концу срока данное содержание составило 62,3-72,9% от исходного. В то же время за такой же период хранения в серии А, в которой было заложено цельное сырье в бумажных пакетах, содержание суммы флавоноидов составило 79,9-85,9% от исходного и было значимо выше ($p < 0,05$), чем в серии В.

Таким образом, по истечении срока хранения содержание суммы флавоноидов в траве череды поникшей значимо различалось между сериями ($p < 0,05$). Флавоноиды травы череды поникшей лучше сохраняются в цельном лекарственном сырье в бумажных пакетах.

Помимо оценки изменчивости содержания суммы флавоноидов в течение периода хранения была проанализирована закономерность изменения содержания доминирующих флавоноидов травы череды поникшей – кверцетрина и лютеолин-О-7-глюкозида, а также продукта его гидролиза – лютеолина (рис.).

Кверцетрин в первый год хранения проявлял большую стабильность, чем лютеолин-О-7-глюкозид. Спустя 12 месяцев его содержание в серии В изменялось не значимо и составляло 98,91% от исходного. Для серии А изменения были более существенны: содержание кверцетрина составило 91,24% от исходного. Содержание лютеолина-О-7-глюкозида сериях А и В снизилось значительно и составило соответственно

63,27 и 70,84% от исходного содержания. Отчасти его снижение было обусловлено процессом гидролиза до агликона. Это подтверждается тем, что спустя год хранения в траве череды поникшей был идентифицирован лютеолин, не обнаруженный в исходном сырье. Для оценки изменчивости его содержания спустя 24 месяца полученные результаты принимали за 100%.

Спустя 2 года хранения закономерность изменения содержания отдельных флавоноидов изменилась. В серии А процент содержания кверцетрина от исходного был выше, чем для лютеолин-О-7-глюкозида – 69,63% и 59,89% соответственно. При этом в данной серии также отмечено значительное снижение содержания лютеолина по сравнению с таковым после 12 месяцев хранения: оно составило только 21,43%.

В серии В спустя 24 месяца содержание от исходного кверцетрина и лютеолин-О-7-глюкозида между собой практически не различалось и составляло около 50% (49,65% и 50,08% соответственно). Содержание лютеолина в данном случае составило 52,99% от такового спустя 12 месяцев хранения.

Таким образом, по истечении срока хранения содержание суммы флавоноидов в траве череды поникшей значимо различалось между сериями ($p < 0,05$). Флавоноиды травы череды поникшей лучше сохраняются в цельном лекарственном сырье в бумажных пакетах.

Заключение

Установлено, что вид упаковки и срок хранения влияют на содержание полисахаридов и суммы флавоноидов в траве череды поникшей. При этом закономерности для разных групп биологически активных веществ в данном случае были различны.

В серии А, имитирующей хранение лекарственного растительного сырья до его использования в промышленном производстве, снижение содержания полисахаридов на 5% отмечалось через 9 месяцев, спустя 24 месяца оно снижалось на 16,5-22,9% от исходного. Снижение содержания суммы флавоноидов на 5% в данном случае отмечалось через 6 месяцев, спустя 24 месяца оно составляло 79,9-85,9% от исходного. Содержание кверцитрина и лютеолин-О-7-глюкозида спустя 24 месяца в данной серии составляло 69,6% и 59,9% от исходного соответственно.

В серии В, имитирующей наиболее часто применяемую в производстве упаковку для лекарственных средств из растительного сырья, снижение содержания полисахаридов на 5% отмечалось через 12 месяцев, спустя 24 месяца оно снижалось на 9,4-17,2% от исходного. Снижение содержания суммы флавоноидов на 5% в данном случае отмечалось через 6 месяцев, спустя 24 месяца оно составляло 55,87-77,98% от исходного. Содержание кверцитрина и лютеолин-О-7-глюкозида спустя 24 месяца в данной серии практически не различалось; оно составляло 49,6% и 50,1% от исходного соответственно.

Таким образом, выбор оптимальной упаковки для хранения травы череды поникшей будет обусловлен требованием к качеству лекарственного растительного сырья по содержанию биологически активных веществ, что, в свою очередь, будет определять ожидаемую фармакологическую активность данного вида лекарственного растительного сырья.

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ РБ II) : разработана на основе Европейской Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Н. В. Александрова [и др.] ; М-во здравоохранения Республики Беларусь, РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; [под. общ. ред. С. И. Марченко]. – Молодечно : Победа, 2016. – 1367 с.
2. Корожан, Н. В. Изучение стабильности биологически активных веществ в череды траве при хранении / Н. В. Корожан // Бутлеров. сообщ. – 2020. – Т. 62, № 4. – С. 116–122.
3. Корожан, Н. В. Сравнительный анализ компонентного состава эфирного масла травы видов череды / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2015. – № 1. – С. 18–24.
4. Корожан, Н. В. Сравнительный анализ компонентного состава спиртовых извлечений из травы видов череды методом жидкостной хроматографии / Н. В. Корожан, Г. Н. Бузук // Вестн. фармации. – 2013. – № 4. – С. 49–56.
5. Флавоноиды и полисахариды видов *Bidens* / Т. И. Исакова [и др.] // Растит. ресурсы. – 1986. – Т. 22, № 4. – С. 517–523.
6. Корожан, Н. В. Антианафилактическое действие травы череды поникшей / Н. В. Корожан // Современные достижения фармацевтической науки и практики : материалы Междунар. конф., посвящ. 60-летию фармацевт. фак. учреждения образования «Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т» (Витебск, 31 окт. 2019 г.) / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Витебский гос. мед. ун-т ; [редкол.: А. Т. Щастный (ред.) и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2019. – С. 231–232.
7. In vitro and in vivo antioxidant and antidiabetic activity studies on standardized extracts of two *Bidens* species / U. G. Icoz [et al.] // J. Food Biochem. – 2017. – Vol. 41, N 6. – e12429.
8. Constituents from aerial parts of *Bidens cernua* L. and their DPPH radical scavenging activity / N. Zhu [et al.] // Chem. Res. Chinese U. – 2009 May. – Vol. 25, N 3. – P. 328–331.
9. Корожан, Н. В. Изменчивость содержания флавоноидов и полисахаридов в траве череды поникшей / Н. В. Корожан // Химия растит. сырья. – 2020. – № 3. – С. 197–206.
10. Оценка стабильности фенольных соединений и флавоноидов в лекарственных растениях в процессе хранения / З. А. Темердашев [и др.] // Химия растит. сырья. – 2011. – № 4. – С. 193–198.
11. Производство лекарственных средств. Требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения = Вытворчасць лекавых сродкаў. Патрабаванні да якасці лекавых сродкаў расліннага паходжання : ТКП 451-2012 (02041). – Введ. 2013-03-01. – Изд. офиц. – Минск : Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 2012. – IV, 19 с.
12. Производство лекарственных средств. Спецификации: методы испытаний и критерии приемлемости для лекарственного растительного сырья, продуктов из лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения = Вытворчасць лекавых сродкаў. Спецыфікацыі: метады выпрабаванняў і крытэрыі прыёмальнасці для лекавай расліннай сыравіны, прадуктаў з лекавай расліннай сыравіны і лекавых сродкаў расліннага паходжання : ТКП 454-2012 (02041). – Введ. 2013-03-01. – Изд. офиц. – Минск : Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 2012. – III, 17 с.

Поступила 16.09.2021 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

References

1. Alekseev NA, Bernovich LS, Buzuk AG, Buzuk GN, VernigoroVA MN, Germanenko EV, i dr; M-vo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', RUP "Tsentral'naia ekspertiz i ispytaniia v zdavookhraneniia"; Marchenko SI, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: (GF RB II): razrab na osnove Evropeiskoi Farmakopei: v 2 t : vvod v deistvie s 1 iul'ia 2016 g prikazom M-va zdavookhraneniia Respubliki Belarus' ot 31.03.2016 g № 270. T 2: Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal plant raw materials. Molodechno, RB: Pobeda; 2016. 1367 p. (In Russ.)
2. Korozhan NV. Study of the stability of biologically active substances in a string of grass during storage. Butlerov Soobshch. 2020;62(4):116-22. (In Russ.)
3. Korozhan NV, Buzuk GN. Comparative analysis of the component composition of the essential oil of the herb species of succession. Vestn Farmatsii. 2015;(1):18-24. (In Russ.)
4. Korozhan NV, Buzuk GN. Comparative analysis of the component composition of alcoholic extracts from herbs of succession species by liquid chromatography. Vestn Farmatsii. 2013;(4):49-56. (In Russ.)
5. Isakova TI, Belikov VV, Serbin AG, Chushenko VN. Flavonoids and polysaccharides of Bidens species. Rastit Resursy. 1986;22(4):517-23. (In Russ.)
6. Korozhan NV. Anti-anaphylactoid effect of the herb of succession. V: M-vo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Vitebskii gos med un-t; Shchastnyi AT, red, i dr. Sovremennye dostizheniia farmatsevticheskoi nauki i praktiki: materialy Mezhdunar konf, posviashch 60-letiiu farmatsevt fak uchrezhdeniia obrazovaniia "Vitebskii gos ordena Druzhby narodov med un-t" (Vitebsk, 31 okt 2019 g). Vitebsk, RB: VGMU; 2019. P. 231-2. (In Russ.)
7. Icoz UG, Orhan N, Altun L, Aslan M. In vitro and in vivo antioxidant and antidiabetic activity studies on standardized extracts of two Bidens species. J Food Biochem. 2017;41(6):e12429. doi: 10.1111/jfbc.12429
8. Zhu N, Li X-W, Liu G-Y, Shi X-L, Ming-Yu Gui M-Y, Sun C-Q, et al. Constituents from aerial parts of Bidens cernua L. and their DPPH radical scavenging activity. Chem Res Chinese U. 2009 May;25(3):328-31.
9. Korozhan NV. Variability of flavonoid and polysaccharide content in the grass of succession. Khimiia Rastit Syr'ia. 2020;(3):197-206. (In Russ.)
10. Temerdashev ZA, Frolova NA, Tciupko TG, Chuprynina DA. Evaluation of stability of phenolic compounds and flavonoids in medicinal plants during storage. Khimiia Rastit Syr'ia. 2011;(4):193-8. (In Russ.)
11. Production of drugs. Quality requirements for herbal medicines = Vytvorchasts' lekavykh srodkay. Patrabavanni da iakatsi lekavykh srodkay raslinnaga pakhodzhannia: TKP 451-2012 (02041). Vved 2013-03-01. Izd ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevticheskoi promyshlennosti Ministerstva zdavookhraneniia Respubliki Belarus'; 2012. IV, 19 p. (In Russ.)
12. Manufacture of medicinal products. Specifications: test methods and acceptance criteria for medicinal plant raw materials, products of medicinal plant raw materials and medicinal products of plant origin = Vytvorchasts' lekavykh srodkay. Spetsyfikatsyi: metody vyprabavanniay i kryteryi pryimal'nastsy dlia lekavai raslinnai syraviny, praduktaay z lekavai raslinnai syraviny i lekavykh srodkay raslinnaga pakhodzhannia: TKP 454-2012 (02041). Vved 2013-03-01. Izd ofits. Minsk, RB: Departament farmatsevticheskoi promyshlennosti Ministerstva zdavookhraneniia Respubliki Belarus'; 2012. III, 17 p. (In Russ.)

Submitted 16.09.2021

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Лапова Н.В. – к.ф.н., доцент, декан фармацевтического факультета, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1924-717X>.

Information about authors:

Lapava N.V. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, dean of the Faculty of Pharmacy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1924-717X>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, деканат фармацевтического факультета. E-mail: natallia_karazhan@tut.by – Лапова Наталья Валерьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Dean's Office of the Faculty of Pharmacy. E-mail: karazhan@tut.by – Natalya V. Lapava.

АНАЛИЗ РУТИННЫХ МЕР МИНИМИЗАЦИИ РИСКОВ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОИЗВОДСТВА РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МАРЧЕНКОВ Н.В.¹, ХУТКИНА Г.А.², ДЬЯЧКОВА Л.В.¹

¹РУП «Белмедпрепараты», г. Минск, Республика Беларусь

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №1. – С. 110-120.

THE ANALYSIS OF ROUTINE RISK MINIMIZATION MEASURES OF THE USE OF MEDICINAL PRODUCTS PRODUCED BY RUE «BELMEDPREPARATY» ON THE TERRITORY OF THE REPUBLIC OF BELARUS

MARCHENKOV N.V.¹, KHUTKINA H.A.², DIYACHKOVA L.V.¹

¹RUE «BELMEDPREPARATY», Minsk, Republic of Belarus

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

Vestnik VGMU. 2022;21(1):110-120.

Резюме.

На сегодняшний день большое значение приобретает своевременное информирование специалистов системы здравоохранения и пациентов о рисках, связанных с применением лекарственных препаратов (ЛП) с целью минимизации развития нежелательных последствий фармакотерапии. Самый простой способ донести данную информацию до конечного пользователя – внести изменения в общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) и инструкцию по медицинскому применению (ИМП)/листок-вкладыш (ЛВ). Для поддержания актуальной информации в ОХЛП и ЛВ необходимо проводить постоянный мониторинг новых сведений об эффективности и безопасности ЛП.

В статье представлены данные о реализации рутинных мер минимизации рисков, связанных с обнаружением новой и актуальной информации об безопасности в отношении ЛП производства РУП «Белмедпрепараты», в 2018-2020 годах. В настоящее время предприятие выпускает широкую линейку ЛП, поэтому осуществление постоянного мониторинга подобной информации для дальнейшей актуализации сведений о препарате является важным звеном в работе отдела фармаконадзора.

Ключевые слова: лекарственный препарат, нежелательная реакция, новая информация об безопасности, фармаконадзор, мониторинг безопасности лекарственных средств, общая характеристика лекарственного препарата, листок-вкладыш, держатель регистрационного удостоверения, фармацевтический рынок.

Abstract.

Today, it is of great importance to timely inform health care professionals and patients about the risks associated with the use of medicinal products (MP) in order to minimize the development of undesirable effects of pharmacotherapy. The easiest way to convey this information to the end-user is to make changes in the general characteristics of a medicinal preparation (SmPC) and the instruction for medical use (IFU)/package leaflet (PL). To maintain up-to-date information in the SmPC and IFU/PL, it is necessary to constantly monitor new information on the efficacy and safety of medicinal products.

The article presents data on the implementation of routine risk minimization measures associated with the discovery of new and relevant information on safety in relation to MP produced by RUE «Belmedpreparaty» in 2018-2020. At the moment, the company produces a wide range of medicines, therefore, the implementation of constant monitoring of such information for further updating of information about the drug is an important link in the work of the pharmacovigilance department.

Key words: medicinal product, adverse reaction, new safety information, pharmacovigilance, drug safety monitoring, general characteristics of a medicinal product, package leaflet, marketing authorization holder, pharmaceutical market.

При применении любого ЛП возможно развитие нежелательных реакций (НР), а значит для каждого ЛП можно выделить определенные риски, связанные с его применением. Согласно Правилам Надлежащей практики фармаконадзора (НПФ) Евразийского экономического союза (ЕАЭС), утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №87, это риски, связанные с качеством, безопасностью или эффективностью ЛП по отношению к здоровью пациентов или населения, или ведущие к нежелательному воздействию на окружающую среду [1].

Меры минимизации рисков могут быть рутинными и дополнительными. К рутинным мерам минимизации рисков относятся изменения ОХЛП, ЛВ (ИМП), изменения маркировки и упаковки ЛП, изменение регуляторного статуса (условий отпуска). Рутинные меры по минимизации рисков проводятся в отношении каждой проблемы по безопасности, и в большинстве случаев этого достаточно для управления риском. Однако в отношении некоторых проблем для обеспечения надлежащего управления рисками и (или) улучшения соотношения «польза-риск» ЛП могут потребоваться дополнительные меры по минимизации рисков [1].

РУП «Белмедпрепараты» в соответствии с НПФ проводит тщательную оценку рисков фармакотерапии ЛП и определяет подходящие меры минимизации каждой проблемы по безопасности, т.е. комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения НР, связанной с воздействием ЛП, либо на уменьшение степени тяжести НР в случае ее развития. В соответствии с НПФ РУП «Белмедпрепараты» несет ответственность за обеспечение постоянного контроля рисков и принятие всех необходимых мер для минимизации рисков [1].

Согласно требованиям законодательства на предприятии организовано проведение еженедельного мониторинга литературных и интернет-источников, направленного на обнаружение новых проблем по безопасности ЛП, которые потенциально могут повлиять на соотношение «польза-риск» ЛП. Кроме того, с целью обновле-

ния ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) согласно последним научным данным держателю регистрационного удостоверения (ДРУ) необходимо постоянно проверять сайты уполномоченных органов на наличие соответствующих изменений в оценке профиля безопасности и соотношения «польза-риск», включая изменения в рекомендациях по медицинскому применению и иные меры регуляторного характера [1].

Согласно утвержденным на РУП «Белмедпрепараты» стандартным операционным процедурам при обнаружении новой информации по безопасности сотрудники отдела фармаконадзора генерируют сигнал по безопасности, а затем, при необходимости, формируют запрос на внесение изменений в утвержденные ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) с указанием критичных сроков для подачи документов. После предварительной оценки, согласования и утверждения запроса на изменение комиссией на РУП «Белмедпрепараты», сотрудник, ответственный за регистрацию ЛП в Республике Беларусь, направляет подготовленные документы в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (УП «ЦЭИЗ») для проведения комплекса предварительных технических работ, связанных с проведением экспертиз для подтверждения соответствия ЛП требованиям безопасности, эффективности и качества, и предшествующих внесению изменений в регистрационное досье ЛП. Комплекс предварительных работ включает первичную экспертизу документов (проверка комплектности и правильности оформления документов) и специализированную экспертизу (оценка документов с целью подтверждения соответствия ЛП требованиям безопасности, эффективности и качества с учетом их химико-фармацевтических и клинико-фармакологических особенностей). При необходимости заявитель занимается устранением замечаний [2, 3]. Согласно действующему законодательству общий срок проведения комплекса предварительных работ не должен превышать 180 календарных дней. Указанный срок может быть продлен до 360 календарных дней по соглашению сторон [3]. Учитывая большое количество предваритель-

ных этапов, от момента обнаружения новой информации по безопасности до одобрения Министерством здравоохранения Республики Беларусь новой редакции ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) может пройти более полугода.

С целью выполнения требований законодательства в части своевременного обновления ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) сотрудники отдела фармаконадзора в ходе проведения плановых самоинспекций отдела регистрации осуществляют контроль сроков подачи документов для внесения изменений в регистрационное досье.

Таким образом, исследование пострегистрационного профиля безопасности ЛП, генерирование сигнала, информирование о выявленных проблемах по безопасности специалистов и потребителей является весьма актуальным и достаточно длительным процессом.

Целью данной работы являлся обзор количества и содержания рутинных мер минимизации рисков применения ЛП производства РУП «Белмедпрепараты» за 2018-2020 гг. (изменения ОХЛП, ЛВ (ИМП), изменения маркировки и упаковки ЛП, изменение регуляторного статуса).

Материал и методы

Объектами исследования являлись случаи обнаружения новой информации об безопасности в отношении ЛП производства РУП «Белмедпрепараты».

В работе использовали нормативные правовые акты, регулирующие вопросы фармаконадзора в Республике Беларусь, международные правовые акты, составляющие право ЕАЭС.

Применяли логико-теоретические методы исследования: контент-анализ, целенаправленную аналитическую компиляцию данных, анализ, синтез, обобщения.

Результаты и обсуждение

В ходе анализа установлено, что в 2018 году сотрудниками отдела фармаконадзора инициировано внесение изменений в ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) 20 ЛП производства РУП «Белмедпрепараты» (45% – ЛП для парентерального применения, 55% – ЛП для перорального применения) в связи с обнаружением новой информации об безопасности.

Так, Комитетом по оценке рисков Европейского медицинского агентства (PRAC) было

установлено, что применение метотрексата (МЕТОТРЕКСАТ, таблетки, покрытые оболочкой 2,5 мг и 5 мг; МЕТОТРЕКСАТ, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 10 мг и 50 мг; МЕТОТРЕКСАТ, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для в/в введения 1000 мг) при аутоиммунных заболеваниях связано с риском развития альвеолярной геморрагии [4].

Высокое содержание натрия в препаратах может повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому PRAC одобрил включение соответствующего предупреждения в ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) для шипучих, растворимых и диспергируемых препаратов с высоким содержанием натрия, т.е. содержащих $\geq 20\%$ максимальной суточной дозы натрия, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ФОРДАЙВ, порошок для приготовления раствора для приема внутрь; ПАРААМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА, порошок для приготовления раствора для внутреннего применения 4,0 г; ГРОСТУДИН, порошок для приготовления раствора для приема внутрь) [4].

По данным обзора результатов 10-летнего исследования пациентов с ишемической болезнью сердца Управление по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) рекомендовало применять кларитромицин с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе, так как на фоне применения препарата (КЛАРИЛИД, таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг) возможно повышение риска проблем с сердцем и спустя годы возможен летальный исход [5, 6].

В отношении инсулин-содержащих ЛП PRAC обнаружен повышенный риск медицинской ошибки, связанной с изъятием раствора инсулина из шприц-ручки или картриджа и последующим развитием дисгликемии (АКТРАПИД НМ ПЕНФИЛЛ, раствор для инъекций, 100 МЕ/мл; ЛИСПРО, раствор для инъекций, 100 МЕ/мл; ГЛАРГИН, раствор для инъекций 100 Ед/мл; ПРОТАФАН НМ ПЕНФИЛЛ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл). При необходимости введения инсулина с помощью шприца, внутривенной инъекции или инсулиновой помпы необходимо использовать раствор инсулина во флаконе [7, 8].

При анализе данных PRAC подтвердил наличие причинно-следственной взаимосвязи между применением у здоровых людей и пациентов с

онкологическими заболеваниями гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ЛЕЙКОЦИМ, раствор для инъекций 300 мкг/мл) и развитием аортита, симптомы которого включали лихорадку, боль в животе, недомогание, боль в спине и повышение маркеров воспаления [9].

Было установлено, что очень редко (<1/10 000) гидроксикарбамид-содержащие препараты (ГИДРОКСИКАРБАМИД, капсулы 250 мг или 500 мг) могут вызывать развитие системной и кожной красной волчанки [9].

Также сообщалось об остром генерализованном экзантематозном пустулезе, симптомы которого чаще всего отмечались в первую неделю терапии цефалексином (ЦЕФАЛЕКСИН, капсулы 250 мг), поэтому пациенту следует внимательно следить за развитием реакций со стороны кожи [10, 11].

Принимая во внимание прямое информирование медицинских работников компанией Sanofi в отношении оригинального ЛП КЛЕКСАН об обозначении дозировки в международных единицах анти-Ха активности и в мг, актуализации режима дозирования при тромбозе глубоких вен/тромбоэмболии лёгочной артерии и обновлении информации о применении эноксапарина у пациентов с почечной недостаточностью, РУП «Белмедпрепараты» принято решение о необходимости внесения изменений в ИМП зарегистрированного на территории Республики Беларусь ЛП ЭНОКСАПАРИН-С.К., раствор для инъекций [12].

После рассмотрения результатов эпидемиологических и доклинических исследований применения системных и ингаляционных фторхинолонов (ЛЕВОФЛОКСАЦИН, капсулы, 250 мг; ЛЕВОФЛОКСАЦИН, раствор для инфузий, 5

мг/мл; ЛЕВОФЛОКСАЦИН, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг и 500 мг; ПЛЕВИЛОКС, таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг; ЦИПРОФЛОКСАЦИН, капсулы, 250 мг) обнаружено повышение риска аневризмы и расслоения аорты, особенно у пожилых людей, поэтому данные препараты следует использовать только после тщательной оценки пользы и рисков, а также после рассмотрения других терапевтических вариантов у пациентов с риском аневризмы и расслоения аорты [13].

При группировании проблем по безопасности ЛП на основании системно-органных классов (СОК) установлено, что в 2018 году чаще всего (55,6%) новая информация об безопасности относилась к СОК «Нарушения со стороны сердца и сосудов» (рис. 1).

В 2019 году на территории Республики Беларусь РУП «Белмедпрепараты» инициировано всего 8 внесений изменений, связанных с безопасностью, в регистрационное досье ЛП, одно из них было связано с внесением изменений в маркировку. Подавляющее число новых сведений об безопасности зарегистрировано для пероральных ЛП (87,5%), доля ЛП для парентерального применения составила 12,5%.

Внесение изменений в маркировку было связано с ЛП МЕТОТРЕКСАТ, таблетки, покрытые оболочкой, 2,5 мг и 5 мг, на упаковку которого наносилось предупреждение о необходимости применения препарата строго 1 раз в неделю в связи с тем, что при более частом приеме метотрексата наблюдались серьезные нежелательные реакции, включая летальные исходы [15, 16].

Внесение изменений, касающихся безопасности, осуществлялось в ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) для следующих ЛП:

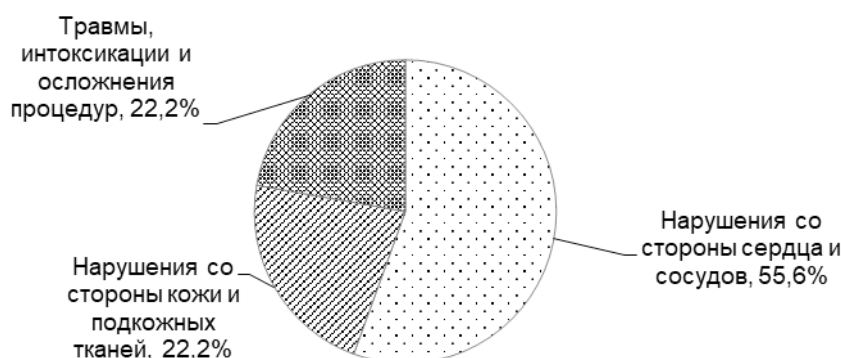


Рисунок 1 – Распределение новых данных об безопасности за 2018 год по системно-органному классам.

ИБУПРОФЕН-БЕЛМЕД, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг – информация о риске развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза [17, 18];

КЛОПИДОГРЕЛ, таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг – информация о риске снижения агрегации тромбоцитов при совместном применении клопидогрела с антиретровирусными ЛП [19, 20];

ЛЕВОФЛОКСАЦИН, капсулы, 250 мг; ЛЕВОФЛОКСАЦИН, раствор для инфузий, 100 мл; ЛЕВОФЛОКСАЦИН, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг и 500 мг; ПЛЕВИЛОКС, таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг; ЦИПРОФЛОКСАЦИН, капсулы, 250 мг – информация о риске развития длительных инвалидизирующих потенциально необратимых серьезных нежелательных реакций, тендинита и разрыва сухожилий, периферической нейропатии; ограничение применения фторхинолонов при легких и средней степени тяжести бактериальных инфекциях [21].

В 2019 году при группировании проблем по безопасности ЛП преобладающего СОК выявлено не было (рис. 2).

В 2020 году общее количество ЛП, в отношении которых были обнаружены новые данные об безопасности, резко возросло: инициировано 30 внесений изменений, касающихся безопасности, в ОХЛП и/или ЛВ (ИМП). Преобладали ЛП для перорального (50%) и парентерального применения (46,7%), доля ЛП для местного применения составила 3,3%.

За 2020 год дважды инициировалось внесение изменений в ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) ЛП ИБУПРОФЕН-БЕЛМЕД, таблетки, покры-

тые оболочкой, 200 мг: информация о риске маскировки симптомов инфекционных заболеваний при применении ибупрофена, что в конечном итоге может привести к развитию осложнений [22, 23]; информация о том, что применение ибупрофена на 20 неделе и на более поздних сроках беременности может вызвать развитие нарушений функции почек у плода, приводящее к олигогидрамниону, а в некоторых случаях – к почечной недостаточности у новорожденного. Риск развития нарушений функций у плода характерен для всех нестероидных противовоспалительных ЛП (ДИКЛОПЕНТИЛ, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 50 мг и 100 мг; ДИКЛОФЕНАК-НАТРИЙ, раствор для внутримышечного введения, 25 мг/мл; ДИКЛОФЕНАК-НАТРИЙ, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 мг; ЦЕЛЕКОКСИБ, капсулы, 100 мг и 200 мг; НИМЕСУБЕЛ, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 100 мг; НИМЕСУБЕЛ, таблетки, 100 мг) [24, 25].

Обнаружена новая информация о риске развития липодистрофии или амилоидоза при подкожном введении инсулин-содержащих ЛП (АКТРАПИД НМ ПЕНФИЛЛ, раствор для инъекций, 100 МЕ/мл; ЛИСПРО, раствор для инъекций, 100 МЕ/мл; ГЛАРГИН, раствор для инъекций 100 Ед/мл; МОНОИНСУЛИН ЧР, раствор для инъекций, 100 МЕ/мл; ПРОТАМИН-ИНСУЛИН ЧС, суспензия для инъекций, 100 МЕ/мл; ПРОТАФАН НМ ПЕНФИЛЛ, суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл; БЕЛИЗОФАН, суспензия для инъекций 100 МЕ/мл; БЕЛРАПИД, раствор для инъекций 100 МЕ/мл). Так, при введении инсулина в такие области повышается риск ухудшения гликемического контроля [23, 26].

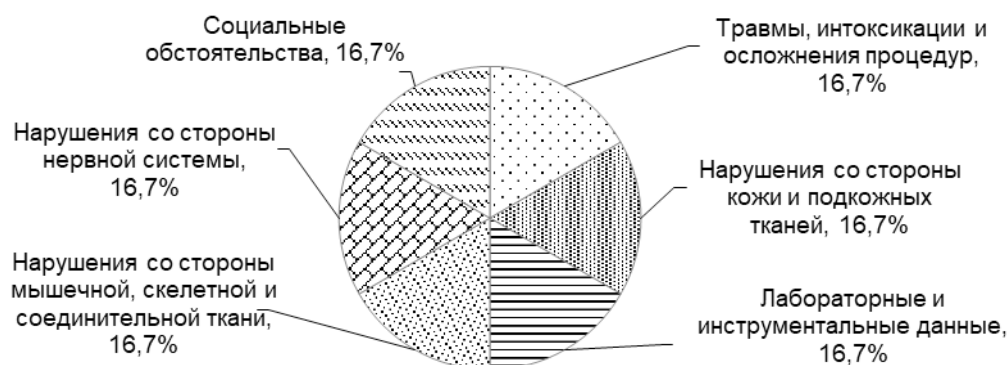


Рисунок 2 – Распределение новых данных об безопасности за 2019 год по системно-органным классам.

Для ЛП ФОРДРАЙВ, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, выявлен новый риск развития ишемического колита, поэтому данный ЛП следует с осторожностью применять у пациентов с идентифицированными факторами риска и совместно со стимулирующими слабительными [27, 28].

PRAC установил наличие причинно-следственной взаимосвязи между риском развития регургитации/недостаточности сердечного клапана и системным/ингаляционным применением фторхинолонов (ЛЕВОФЛОКСАЦИН, капсулы, 250 мг; ЛЕВОФЛОКСАЦИН, раствор для инфузий, 100 мл; ЛЕВОФЛОКСАЦИН, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг и 500 мг; ПЛЕВИЛОКС, таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг; ЦИПРОФЛОКСАЦИН, капсулы, 250 мг) [29, 30].

На основании 7 обсервационных исследований PRAC принято решение о необходимости внесения в ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) информации о том, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (ПАРОКСЕТИН, таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг и ЭСЦИТАЛОПРАМ, таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина в течение последнего месяца беременности могут повышать риск развития послеродового кровотечения [31, 32].

В отношении цефтриаксона обнаружены новые данные о риске развития энцефалопатии при применении данного ЛП (ЦЕФТРИАКСОНА НАТРИЕВАЯ СОЛЬ, порошок для приготовления раствора для инъекций, 500 мг и 1000 мг), особенно у пожилых пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [33, 34].

По данным FDA для бензодиазепинов (ДИАЗЕПАМ, раствор для инъекций, 5 мг/мл; ДИАЗЕПАМ, таблетки, 5 мг) характерны серьезные риски злоупотребления, неправильного применения, аддикции (психической зависимости), физической зависимости и реакции отмены, информация о которых должна быть надлежащим образом отображена в ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) [35, 36].

На основании результатов собственных исследований стабильности восстановленных и разведенных растворов актуализированы правила приготовления готового раствора для внутривенного и внутримышечного введения ЛП ЦЕФОТАКСИМА НАТРИЕВАЯ СОЛЬ, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг и 1000 мг: для внутривенных и внутримышечных инъекций

порошок необходимо восстанавливать водой для инъекций, для внутривенной инфузии восстановленный раствор необходимо развести в 0,9% растворе натрия хлорида, 5% растворе глюкозы или растворе Рингера лактатном.

Дополнительно в 2020 году в связи с обращениями потребителя и/или медицинского работника инициированы внесения изменений в ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) следующих ЛП:

ЛЕВОМИЦЕТИН, раствор (капли глазные) 2,5 мг/мл – изменена рекомендуемая продолжительность лечения (максимальная продолжительность лечения составляет 10-14 дней);

ЦЕФАЗОЛИН-БЕЛМЕД, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 1000 мг во флаконах в комплекте с растворителем – исключена информация о возможности применения данного ЛП для периоперационной профилактики в связи с тем, что данное показание к применению предполагает внутривенное введение препарата.

В 2020 году в ходе распределения проблем по безопасности ЛП преобладали СОК «Травмы, интоксикации и осложнения процедур» (27,3%) и СОК «Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния» (18,2%) (рис. 3).

Таким образом, за исследуемый период РУП «Белмедпрепараты» в отношении рутинных мер минимизации рисков было осуществлено 57 внесений изменений в действующие ОХЛП и/или ЛВ (ИМП), 1 внесение изменений – в маркировку упаковки. В 2018 году было инициировано 20 внесений изменений, в 2019 году – 8, в 2020 году – 30. Наиболее часто новая информация об безопасности обнаруживалась в отношении системных фторхинолонов и ибупрофена. Чаще всего выявленные проблемы по безопасности относились к СОК «Нарушения со стороны сердца и сосудов» и СОК «Травмы, интоксикации и осложнения процедур».

Заключение

Проведенный анализ полученных сведений доказывает необходимость выполнения регулярного мониторинга различных источников информации для своевременной актуализации ОХЛП и/или ЛВ (ИМП) или изменения маркировки ЛП, с помощью которых ДРУ доводит до сведения специалистов системы здравоохранения и пациентов информацию о новых данных об безопасности ЛП, тем самым минимизируя риск развития нежелательных последствий фармакотерапии.

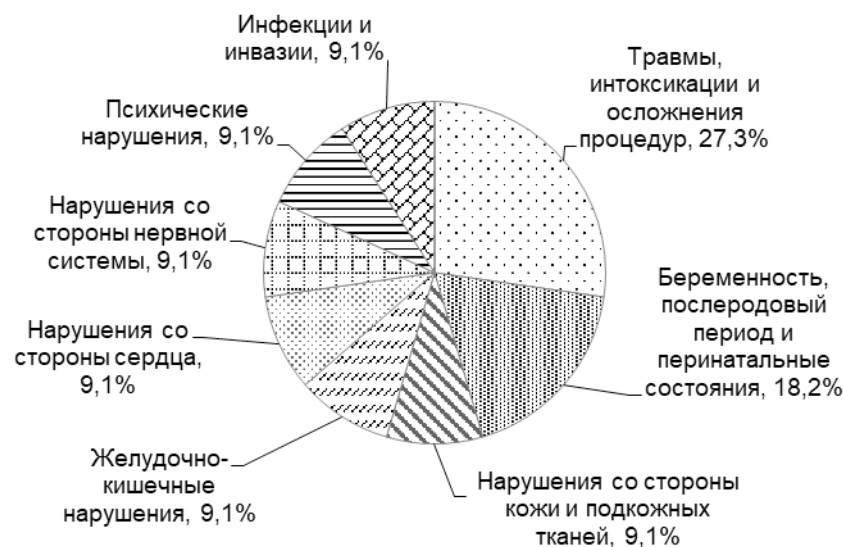


Рисунок 3 – Распределение новых данных по безопасности за 2020 год по системно-органным классам.

Литература

1. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза : решение Совета Евраз. эконом. комис., 03 нояб. 2016 г., № 87 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Documents/9es10rsN8720161103.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
2. О государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации) лекарственных средств : постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 01 апр. 2015 г., № 254 : в ред. от 15.10.2020 г. // Бизнес-инфо [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2022.
3. О комплексе предварительных технических работ, предшествующих государственной регистрации лекарственных средств : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 02 нояб. 2020 г., № 93 // Бизнес-инфо [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2022.
4. PRAC recommendations on signals: adopted at the 8-11 January 2018 PRAC meeting [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-8-11-january-2018-meeting_en.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
5. Кларитромицин-содержащие лекарственные средств – потенциальный повышенный риск летального исхода у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы : 12.03.2018 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/Clarithromycin.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
6. FDA Drug Safety Communication: FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease [02-22-2018] [Electronic resource] / U.S. Food & Drug Administration. – Mode of access: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-finds-additional-data-supports-potential-increased-long-term-risks-with-antibiotic-clarithromycin-biaxin-in-patients-with-heart-disease>. – Date of access: 01.03.2022.
7. Потенциальный повышенный риск медицинской ошибки, связанный с изъятием инсулина из шприц-ручек и картриджей : 15.02.2018 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/insulinr.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
8. PRAC recommendations on signals: adopted at the 27-30 November 2017 PRAC meeting [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
9. PRAC recommendations on signals: adopted at the 5-8 February 2018 PRAC meeting [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-february-2018-prac-meeting_en.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
10. Цефалексин – риск развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза : 17.05.2018 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/Cefalexin.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
11. PRAC recommendations on signals: adopted at the 5-8 March 2018 PRAC meeting [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-march-2018-prac-meeting_en.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
12. Клексан (enoxaparin): информация об изменении в обозначении дозировки лекарственного средства, режиме дозирования, при тромбозе глубоких вен / эмболии лёгочной артерии, применение у пациентов с тяжелой степенью

- почечной недостаточности : 18.05.2018 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/Enoxaparin.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
13. Фторхинолоны - риск развития аневризмы и расслоения аорты : 12.10.2018 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/fluoroquinolones.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
 14. PRAC recommendations on signals: adopted at the 3-6 September 2018 PRAC meeting [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
 15. Новые меры по предотвращению потенциально опасных ошибок при применении метотрексата : 02.09.2019 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Documents/Methotrexatum.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
 16. New measures to avoid potentially fatal dosing errors with methotrexate for inflammatory diseases : Press release 23.08.2019 [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-measures-avoid-potentially-fatal-dosing-errors-methotrexate-inflammatory-diseases>. – Date of access: 01.03.2022.
 17. Ибупрофен-содержащие лекарственные средства – риск развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза : 11.10.2019 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/Ibuprophenum.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
 18. PRAC recommendations on signals: adopted at the 2-5 September 2019 PRAC meeting [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2019-prac-meeting_en.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
 19. Клопидогрель-содержащие лекарственные средства : 20.06.2019 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: https://rceth.by/Documents/%D0%A1lipidogrel_.rtf. – Дата доступа: 01.03.2022.
 20. PRAC recommendations on signals: adopted at the 13-16 May 2019 PRAC meeting [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
 21. Ограничения применения фторхинолонов и хинолонов, в связи с развитием инвалидизирующих, потенциально необратимых нежелательных реакций : 22.01.2019 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: https://rceth.by/Documents/fluoroquinolones_.rtf. – Дата доступа: 01.03.2022.
 22. Ибупрофен-, кетопрофен-содержащие лекарственные средства – повышение риска развития серьезных осложнений инфекционных заболеваний : 27.05.2020 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: https://rceth.by/Documents/ibuprofen_%D0%BAetoprofen.rtf. – Дата доступа: 01.03.2022.
 23. PRAC recommendations on signals: adopted at the 14-17 April 2020 PRAC meeting [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
 24. Нестероидные противовоспалительные препараты – риск развития заболеваний почек у плода и олигогидрамниона : 29.11.2020 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/NSAID.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
 25. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid [10-15-2020] [Electronic resource] / U.S. Food & Drug Administration. – Mode of access: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>. – Date of access: 01.03.2022.
 26. Инсулин-содержащие лекарственные средства – риск развития амилоидоза кожи : 18.05.2020 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: https://rceth.by/Documents/insulin_18-05-20.rtf. – Дата доступа: 01.03.2022.
 27. Макрогол-содержащие лекарственные средства – риск развития ишемического колита : 03.08.2020 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/macrogol.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
 28. PRAC recommendations on signals: adopted at the 8-11 June 2020 PRAC meeting [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-june-2020-prac-meeting_en.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
 29. Фторхинолоны – риск развития регургитации сердечного клапана, диссекции шейной артерии, аневризмы и расслоения аорты : 05.10.2020 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/ftorhinolon.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
 30. PRAC recommendations on signals: adopted at the 31 August - 3 September 2020 PRAC meeting [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
 31. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина-норэпинефрина (ИОЗСН), вортиоксетин – риск послеродового кровотечения : 09.11.2020 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/SSRI.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
 32. PRAC recommendations on signals: adopted at the 28 September - 1 October 2020 PRAC meeting [Electronic

- resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac-meeting_en.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
33. Цефтриаксон-содержащие лекарственные препараты – риск развития энцефалопатии : 26.11.2020 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: https://rceth.by/Documents/ceftriaxone_26-11-2020.rtf. – Дата доступа: 01.03.2022.
 34. PRAC recommendations on signals: adopted at the 26-29 October 2020 PRAC meeting [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-october-2020-prac-meeting_en.pdf. – Date of access: 01.03.2022.
 35. Бензодиазепины – риск злоупотребления, неправильного применения, развития зависимости и другие риски : 10.12.2020 // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс] : Респ. унитар. предприятие. – Режим доступа: <https://rceth.by/Documents/Benzodiazepine.rtf>. – Дата доступа: 01.03.2022.
 36. FDA requiring Boxed Warning updated to improve safe use of benzodiazepine drug class [09-23-2020] [Electronic resource] / U.S. Food & Drug Administration. – Mode of access: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-boxed-warning-updated-improve-safe-use-benzodiazepine-drug-class>. – Date of access: 01.03.2022.

Поступила 17.11.2021 г.

Принята в печать 21.02.2022 г.

References

1. Good pharmacovigilance practice rules of the Eurasian Economic Union: reshenie Soveta Evraz ekonom komis, 03 noiab 2016 g, № 87. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Rosp unitar predpriatie. Available from: <https://www.rceth.by/Documents/9es10rsN8720161103.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
2. On state registration (confirmation of state registration) of medicines: postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus', 01 apr 2015 g, № 254: v red ot 15.10.2020 g. V: OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2022. (In Russ.)
3. On a set of preliminary technical works, preceding the state registration of medicines: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 02 noiab 2020 g, № 93. V: OOO «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2022. (In Russ.)
4. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 8-11 January 2018 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-8-11-january-2018-meeting_en.pdf [Accessed 01th March 2022].
5. Clarithromycin-containing drugs - potential increased risk of death in patients with cardiovascular disease: 12.03.2018. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Rosp unitar predpriatie. Available from: <https://rceth.by/Documents/Clarithromycin.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
6. U.S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA review finds additional data supports the potential for increased long-term risks with antibiotic clarithromycin (Biaxin) in patients with heart disease [02-22-2018]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-review-finds-additional-data-supports-potential-increased-long> [Accessed 01th March 2022].
7. Potential increased risk of medical error associated with withdrawal of insulin from syringe pens and cartridges: 15.02.2018. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Rosp unita. predpriatie. Available from: <https://rceth.by/Documents/insulinrr.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
8. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 27-30 November 2017 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-27-30-november-2017_en.pdf [Accessed 01th March 2022].
9. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 5-8 February 2018 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-february-2018-prac-meeting_en.pdf [Accessed 01th March 2022].
10. Cephalexin - risk of acute generalized exanthematous pustulosis: 17.05.2018. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Rosp unitar predpriatie. Available from: <https://rceth.by/Documents/Cefalexin.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
11. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 5-8 March 2018 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-march-2018-prac-meeting_en.pdf [Accessed 01th March 2022].
12. Clexane (enoxaparin): information on changes in drug dosage designation, dosing regimen, deep vein thrombosis/pulmonary embolism, use in patients with severe renal failure: 18.05.2018. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Rosp unitar predpriatie. Available from: <https://rceth.by/Documents/Enoxaparin.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
13. Fluoroquinolones - risk of aortic aneurysm and dissection: 12.10.2018. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Rosp unitar predpriatie. Available from: <https://rceth.by/Documents/fluoroquinolones.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
14. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 3-6 September 2018 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf [Accessed 01th March 2022].
15. New measures to prevent potentially dangerous errors in the use of methotrexate: 02.09.2019. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Rosp unitar predpriatie. Available

- from: <https://www.rceth.by/Documents/Methotrexatum.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
16. European Medicines Agency. New measures to avoid potentially fatal dosing errors with methotrexate for inflammatory diseases: Press release 23.08.2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-measures-avoid-potentially-fatal-dosing-errors-methotrexate-inflammatory-diseases> [Accessed 01th March 2022].
 17. Ibuprofen-containing medications - risk of acute generalized exanthematous pustulosis: 11.10.2019. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Resp unitar predpriatie. Available from: <https://rceth.by/Documents/Ibuprophenum.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
 18. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 2-5 September 2019 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2019-prac-meeting_en.pdf [Accessed 01th March 2022].
 19. Clopidogrel-containing drugs: 20.06.2019. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Resp unitar predpriatie. Available from: https://rceth.by/Documents/%D0%A1lopidogrel_.rtf [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
 20. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 13-16 May 2019 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en.pdf [Accessed 01th March 2022].
 21. Limitations of fluoroquinolones and quinolones due to the development of disabling, potentially irreversible adverse reactions: 22.01.2019. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Resp unitar predpriatie. Available from: https://rceth.by/Documents/fluoroquinolones_.rtf [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
 22. Ibuprofen-, ketoprofen-containing medications - increased risk of serious complications of infectious diseases: 27.05.2020. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Resp unitar predpriatie. Available from: https://rceth.by/Documents/ibuprofen_%D0%BAetoprofen.rtf [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
 23. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 14-17 April 2020 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf [Accessed 01th March 2022].
 24. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - risk of fetal renal disease and oligohydramnios: 29.11.2020. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Resp unitar predpriatie. Available from: <https://rceth.by/Documents/NSAID.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
 25. U.S. Food & Drug Administration. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid [10-15-2020]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic> [Accessed 01th March 2022].
 26. Insulin-containing medications - risk of skin amyloidosis: 18.05.2020. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Resp unitar predpriatie. Available from: https://rceth.by/Documents/insulin_18-05-20.rtf [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
 27. Macrogol-containing drugs - risk of ischemic colitis: 03.08.2020. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Resp unitar predpriatie. Available from: <https://rceth.by/Documents/macrogol.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
 28. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 8-11 June 2020 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-june-2020-prac-meeting_en.pdf [Accessed 01th March 2022].
 29. Fluoroquinolones - risk of heart valve regurgitation, cervical artery dissection, aortic aneurysm and dissection: 05.10.2020. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Resp unitar predpriatie. Available from: <https://rceth.by/Documents/ftorhinolon.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
 30. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 31 August - 3 September 2020 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf [Accessed 01th March 2022].
 31. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), vortioxetine - risk of postpartum bleeding: 09.11.2020. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Resp unitar predpriatie. Available from: <https://rceth.by/Documents/SSRI.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
 32. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 28 September - 1 October 2020 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac-meeting_en.pdf [Accessed 01th March 2022].
 33. Ceftriaxone-containing medications - risk of encephalopathy: 26.11.2020. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Resp unitar predpriatie. Available from: https://rceth.by/Documents/ceftriaxone_26-11-2020.rtf [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
 34. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals: adopted at the 26-29 October 2020 PRAC meeting. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-october-2020-prac-meeting_en.pdf [Accessed 01th March 2022].
 35. Benzodiazepines - risk of abuse, misuse, addiction, and other risks: 10.12.2020. V: Tsentr ekspertiz i ispytanii v zdravookhraneni: Resp unitar predpriatie. Available from: <https://rceth.by/Documents/Benzodiazepine.rtf> [Accessed 01th March 2022]. (In Russ.)
 36. U.S. Food & Drug Administration. FDA requiring Boxed Warning updated to improve safe use of benzodiazepine drug class [09-23-2020]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-boxed-warning-updated-improve-safe-use-benzodiazepine-drug-class> [Accessed 01th March 2022].

Submitted 17.11.2021

Accepted 21.02.2022

Сведения об авторах:

Марченков Н.В. – провизор 2 категории отдела фармаконадзора РУП «Белмедпрепараты», аспирант кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Хуткина Г.А. – к.ф.н., доцент, заведующая кафедрой организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Дьячкова Л.В. – к.ф.н., заместитель главного технолога РУП «Белмедпрепараты».

Information about authors:

Marchenkov N.V. – pharmacist of the 2nd category of the pharmacovigilance department of RUE «Belmedpreparaty», postgraduate student of the Chair of Organization and Economics of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Khutkina H.A. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Organization and Economics of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Diyachkova L.V. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, deputy chief technologist of RUE «Belmedpreparaty».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220007, г. Минск, ул. Фабрициуса, 30, РУП «Белмедпрепараты». E-mail: pharmacovigilance@belmedpreparaty.com – Марченков Никита Владимирович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220007, Minsk, 30 Fabricius str., RUE «Belmedpreparaty». E-mail: pharmacovigilance@belmedpreparaty.com – Nikita V. Marchenkov.

К ЮБИЛЕЮ НИКОЛАЯ ГРИГОРЬЕВИЧА ЛУДА 75 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



3 января 2022 года исполнилось 75 лет заведующему кафедрой онкологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета, профессору Николаю Григорьевичу Луду.

Николай Григорьевич родился в деревне Кожан-Городок Лунинецкого района Брестской области. В 1965 году поступил в Витебский государственный медицинский институт. После его окончания проходил подготовку в клинической ординатуре при кафедре общей хирургии. Более полувека жизнь Николая Григорьевича связана с ВГМУ. Здесь он прошел все ступени научно-педагогической деятельности – от клинического ординатора до заведующего кафедрой. С благодарностью вспоминает он своих учителей: Е.Н. Медведского, В.М. Величенко, В.Д. Федорова, И.Н. Сипарова, Ю.Б. Мартова, которые были ярким примером целеустремленности, научной принципиальности, стремления помочь пациентам, требовательности к себе, порядочности, умения поддерживать учеников.

В 1974 г. Николай Григорьевич защитил кандидатскую диссертацию «Функциональное состояние почек после обширной резекции кишечника». В 1992 году в институте хирургии имени А.В. Вишневского АМН СССР (Москва) им защищена докторская диссертация «Последствия обширной резекции кишечника и лечение развивающихся нарушений»; в этом же году присвоено звание профессора кафедры онкологии.

В 1993 г. профессор Н.Г. Луд возглавил кафедру онкологии Витебского государственного медицинского института.

Основными направлениями научных исследований профессора Луда являются хирургия желудка и кишечника, маммология. Им получены приоритетные данные о характеристике последствий обширной резекции кишечника: определены патогенетические механизмы синдрома укороченного кишечника, периоды развития компенсаторно-приспособительных процессов, клинические симптомы заболевания и разработаны пути хирургической и медикаментозной коррекции выявленных нарушений, благодаря чему стало возможным улучшить медицинскую реабилитацию оперированных пациентов. Разработаны способы хирургической коррекции агастрального синдрома, реабилитации пациенток с раком молочной железы.

Профессором Н.Г. Лудом создана научно-педагогическая школа «Изучение последствий операций на желудке, кишечнике, молочной железе и их лечение». Результатом его научной деятельности стали более 350 научных работ, в том числе 3 монографии, 12 учебных пособий, учебников и курсов лекций; им разработано 45 рацпредложений, 10 инструкций на метод, получено 7 патентов на изобретения. Под руководством профессора Н.Г. Луда защищено 7 кандидатских диссертаций, успешно выполняются международные проекты, научные проекты в рамках ГНТП, научно-исследовательские



работы по грантам БРФФИ, организуются и проводятся научно-практические конференции на международном, республиканском и областном уровнях. Много лет он поддерживает плодотворные научные контакты с РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Витебским государственным технологическим университетом, Белорусским национальным техническим университетом, Институтом онкологии Вильнюсского университета, институтом физиологии НАН РБ, Российским проктологическим научным центром.

Большой педагогический опыт позволил профессору Н.Г. Луду в течение 10 лет работать деканом по работе с иностранными студентами, а затем проректором по международным связям. На протяжении многих лет он являлся ответственным секретарем приёмной комиссии, членом экспертного совета ВАК Республики Беларусь. Член правления Республиканского общества онкологов, член редакционных коллегий и редакционного совета журналов «Новости хирургии», «Вестник ВГМУ», «Онкологический журнал» (журнал Белорусского общества онкологов), член Республиканской проблемной комиссии «Онкология» и экспертной комиссии по проблемам онкологии Ученого медицинского совета МЗ РБ. Со студенческих лет и до сих пор Николай Григорьевич связан со студенческим научным обществом университета, более 50 лет является его научным руководителем.

Наряду с научной и преподавательской деятельностью, профессор Н.Г. Луд ведет активную лечебную и консультативную работу в Витебском областном клиническом онкологическом диспансере, оказывает большую консультативную помощь в лечебных учреждениях Витебской и Могилевской областей.

За большие достижения в профессиональной деятельности профессору Н.Г. Луду устанавливалась персональная надбавка Президента Республики Беларусь, он награжден Почётной грамотой Национального собрания Республики Беларусь, медалью «За трудовые заслуги», премиями Специального фонда Президента Республики Беларусь, знаками «Отличник здравоохранения» и «Выдатнік адукацыі», Почётными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Министерства образования Республики Беларусь, Витебского областного исполнительного комитета, Витебского и Могилевского областного управления здравоохранения и другими наградами.

Коллеги, ученики и пациенты ценят Николая Григорьевича за высокий профессионализм, мудрость, чуткое и внимательное отношение к людям. Значительный жизненный, врачебный и педагогический опыт позволяет ему создавать спокойную деловую творческую атмосферу. Всё это является залогом жизненных и профессиональных успехов. С днём рождения, Николай Григорьевич!

*Ректорат, коллектив кафедры онкологии
с курсом ФПК и ПК, сотрудники и студенты ВГМУ*

К ЮБИЛЕЮ ГЕННАДИЯ ИВАНОВИЧА ЮПАТОВА 60 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



3 января 2022 года исполнилось 60 лет заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней Витебского государственного медицинского университета, доктору медицинских наук Геннадию Ивановичу Юпатову.

Геннадий Иванович в 1985 году окончил Витебский государственный медицинский институт по специальности «Лечебное дело». С 1985 по 1986 год проходил интернатуру, с 1986 по 1987 работал в Лиюзенской центральной районной больнице участковым врачом-терапевтом. С 1987 по 1989 – главный врач санатория-профилактория Витебского ветеринарного института. С 1989 по 1990 – старший лаборант кафедры инфекционных болезней Витебского государственного медицинского института. С 1990 по 1993 – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Витебского государственного медицинского института, с 1993 – ассистент, а с 1997 по 2005 – доцент этой же кафедры. С 2004 по 2008 – декан факультета подготовки иностранных граждан. С 2005 года по настоящее время Геннадий Иванович заведует кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

Г.И. Юпатов, работая на должности декана факультета подготовки иностранных граждан, проявил себя хорошим организатором и способным руководителем. Под его руководством проводилась большая работа по привлечению на обучение в Республику Беларусь иностранных граждан.

Впервые в Республике Беларусь Юпатовым Г.И. на факультете подготовки иностранных граждан по специальности «Лечебное дело» разработано и внедрено в учебный процесс комплексное методическое обеспечение для обучения иностранных студентов на английском языке (рабочая учебная программа, комплекс ситуационных задач и тестов, учебные пособия). Он принимал активное участие в организации и проведении международных конференций «Проблемы и перспективы подготовки кадров с высшим образованием для зарубежных стран» и «Медицинское образование XXI века».

При участии Геннадия Ивановича разработан, апробирован и внедрен в учебный процесс комплексный метод обучения и контроля знаний, включающий лекционный мультимедийный курс, обучающее и контрольное экзаменационное компьютерное тестирование, методику выполнения и оценки практических навыков, комплекс ситуационных задач, что позволило существенно улучшить качество подготовки иностранных граждан, обучающихся в ВГМУ.

Г.И. Юпатов обладает глубокими навыками исследователя: в 1993 году он успешно защитил кандидатскую, а в 2004 году докторскую диссертации. Опубликовал более 200 научных работ, из которых 2 монографии, 3 главы в монографии. Является автором семи учебников, имеющих гриф Министерства образования РБ. Под его руководством защищены две кандидатские диссертации.

Г.И. Юпатов является ведущим консультантом в больнице скорой медицинской помощи г. Ви-

тебска, Витебском областном клиническом специализированном центре, оказывает экстренную и плановую консультативную помощь в различных районах Витебской области. Имеет высшую квалификационную категорию по терапии. Исполняет обязанности главного внештатного гастроэнтеролога УЗ Витебского областного исполнительного комитета.

Г.И. Юпатов выдвинул и доказал научную гипотезу о существовании взаимосвязи между изменениями липидтранспортной системы и показателями системы иммунитета, при этом иммуномодулирующие и физические воздействия на организм позволяют одновременно корректировать эти системы. Получены принципиально новые научные результаты о тесной взаимосвязи системы иммунитета и липидтранспортной системы. Результаты исследований доложены на более чем 20 республиканских и международных научно-практических конференциях.

Г.И. Юпатов – хороший педагог. Он на высоком методическом уровне, с использованием современных технических средств, читает лекции, проводит практические занятия, семинары, клинические разборы. Им разработан и внедрен мультимедийный курс лекций по пропедевтике внутренних болезней, созданы электронные варианты курса лекций по пропедевтике внутренних болезней.

Как член Совета по защите докторских диссертаций ДООЗ. 16.04 Геннадий Иванович постоянно привлекается для оппонирования диссертаций, для рецензирования монографий, кандидатских и докторских диссертаций, планируемых и завершенных научно-исследовательских работ.

За многолетнюю добросовестную научно-педагогическую деятельность награжден Почетными грамотами Совета Министров Республики Беларусь, Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Витебского городского исполнительного комитета, Витебского государственного медицинского университета, знаком «Отличник здравоохранения».

В 2010 году кафедра пропедевтики внутренних болезней признана «Кафедрой года ВГМУ», а в 2011 году Г.И. Юпатов награжден почетным дипломом «Человек года ВГМУ».

От всей души поздравляем уважаемого Геннадия Ивановича с днем рождения! Желаем всегда оставаться таким же жизнерадостным человеком, достигать поставленных целей и жить в достатке, добре и мире! Пусть работа приносит удовольствие, семейное счастье дарит гармонию в душе, а любовь согревает сердце!

*Ректорат, коллектив кафедры пропедевтики внутренних болезней,
сотрудники и студенты ВГМУ*

К ЮБИЛЕЮ ЮРИЯ ПАВЛОВИЧА ЧЕРНЯВСКОГО 60 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



5 января 2022 года Чернявский Юрий Павлович, уважаемый педагог, Отличник здравоохранения Республики Беларусь, врач высшей квалификационной категории, доцент, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ, отмечает свой 60-летний юбилей.

В 1984 году Юрий Павлович окончил Минский государственный медицинский институт по специальности «Стоматология», начал научную деятельность, работая заведующим отделением УЗ «Витебская областная стоматологическая поликлиника» с 2000 года, одновременно являлся соискателем учёной степени кандидата медицинских наук на кафедре терапевтической стоматологии УО «БелМАПО». В 2004 году защитил кандидатскую диссертацию. С 2006 по 2007 гг. являлся ассистентом кафедры общей стоматологии УО «БелМАПО».

Юрий Павлович стоял у истоков создания кафедры терапевтической стоматологии. Начиная с 2007 года, он развивал и модернизировал клиническую базу, совершенствовал учебный процесс, воспитывал в студентах любовь к профессии и уважение к коллегам. На протяжении всей трудовой деятельности активно внедрял собственные и инновационные научные разработки коллег в практическое здравоохранение и учебный процесс. За время научно-практической, педагогической деятельности опубликовано более 150 работ, разработаны патенты, рационализаторские предложения, является членом редакционного совета в международном рецензируемом научно-практическом журнале для стоматологов различных специальностей «Стоматология. Эстетика. Инновации».



Неоднократно награждён грамотами Управления здравоохранения Витебского облисполкома, почетной грамотой Витебского областного Совета депутатов, грамотами ВГМУ. В 2020 году Чернявский Ю.П. был удостоен гранта Президента РБ в области образования. Неиссякаемый поток жизненной энергии этого человека всегда заряжает и мотивирует сотрудников. Следует сказать, что Юрий Павлович активный спортсмен, и в 90-е годы вместе с командой стал победителем Спартакиады СНГ по волейболу. Неоднократно был призером различных соревнований по этому виду спорта в составе сборной ВГМУ, не раз становился лучшим игроком республиканских и областных соревнований.

Уважаемый Юрий Павлович!

В торжественный день Вашего юбилея с душевной теплотой и искренним уважением администрация университета, коллектив кафедры терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК выражают свои сердечные поздравления!

Вас знают как прекрасного организатора, бесменного руководителя и наставника. Под Вашим руководством подготовлено несколько поколений педагогов и ученых, успешно работающих в системе белорусского образования и здравоохранения. Ваша деятельность способствует росту авторитета медицинской науки, укреплению интеллектуального потенциала Университета и стоматологического образования.

От всей души желаем Вам, Юрий Павлович, огромного счастья, крепкого здоровья, радости и бодрости духа, всегда отличного настроения, дальнейшей плодотворной творческой деятельности и новых успехов в Вашей благородной работе!

*Ректорат, коллектив кафедры терапевтической стоматологии
с курсом ФПК и ПК, сотрудники и студенты ВГМУ*

СЕРГЕЙ АЛЬБЕРТОВИЧ СУШКОВ
(11.10.1960 г. – 18.02.2022 г.)



18 февраля 2022 года на 62 году жизни ушел из жизни проректор по научно-исследовательской работе ВГМУ, кандидат медицинских наук, доцент Сергей Альбертович Сушков.

Родился Сергей Альбертович 11 октября 1960 года в д. Плюссы Браславского района Витебской области. В 1983 году с отличием окончил Витебский государственный медицинский институт по специальности «лечебное дело». После окончания института обучался в клинической ординатуре на кафедре общей хирургии. С 1984 по 1988 год работал секретарём комитета комсомола института. С 1988 по 1990 год обучался в очной аспирантуре на кафедре общей хирургии, на которой. Впоследствии, до 1997 года работал ассистентом. С 1997 по 2000 год работал заведующим хирургическим отделением клинической больницы на станции Витебск.

С 2000 по 2009 год являлся заведующим кафедрой общей хирургии ВГМУ. В период с 2002 по 2004 год работал деканом факультета подготовки иностранных граждан.

С 3 июня 2009 года работал в должности проректора по научно-исследовательской работе. Особое внимание Сергей Альбертович уделял подготовке кадров высшей квалификации. С 2009 года сотрудниками университета было защищено 20 докторских и 176 кандидатских диссертаций. Важное значение С.А. Сушков придавал совершенствованию работы студенческого научного общества. С его участием организована студенческая научная лаборатория. Сергей Альбертович Сушков, став её руководителем, лично принимал активное участие в работе СНЛ в качестве ментора. Существенное внимание С.А. Сушков уделял совершенствованию материально-технической базы научных исследований. В 2015 году в ВГМУ совместно с фармацевтическими компаниями Витебской области создан первый в Республике Беларусь медико-фармацевтический кластер – Союз медицинских, фармацевтических и научно-образовательных организаций «Медицина и фармацевтика – инновационные проекты». В его состав вошли: УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; ООО «Нативита»; ООО «Рубикон»; ОАО «БелВитунифарм»; ООО «ВитВар»; ООО «Меделкомбел»; ООО «Фарммаркетинг Групп»; КУГТП «Витебский Областной Центр Маркетинга»; НП «Союз Фармацевтических и Биомедицинских кластеров». В 2016 г. в ВГМУ при активном участии Сушкова С.А. было создано обособленное подразделение – Центр трансфера медицинских и фармацевтических технологий, целью которого является координация, обеспечение и выполнение комплекса мероприятий, направленных на передачу инноваций из сферы их разработки в сферу практического применения. В 2018 г. была организована химико-фармацевтическая лаборатория. Оснащённая современным аналитическим оборудованием, лаборатория стала одним из центров университетской науки. На ее базе в 2019 г. была создана единственная в Республике Беларусь отраслевая фармацевтическая лаборатория.

Сушков С.А. являлся руководителем Витебского областного научно-практического центра «Флебология». Ежегодно в центре выполняется более 400 операций по поводу варикозной болезни нижних конечностей. На базе центра защищены 2 кандидатские диссертации, ведётся постоянная работа



по разработке новых и усовершенствованию имеющихся методов лечения варикозной болезни нижних конечностей: эндовазальная лазерная коагуляция, эндоскопическая диссекция перфорантных вен, шейф-терапия трофических язв, склерооблитерация подкожных вен, минифлебэктомия, экстравазальная коррекция клапанов бедренной вены, внедрена эндовенозная лазерная коагуляция с применением радиального световода, радиочастотная абляция вен.

Под руководством Сушкова С.А. проходила разработка Национальных рекомендаций по лечению острой и хронической венозной недостаточности. С.А. Сушков курировал работу редакций 4 научно-практических журналов. Все журналы внесены в перечень изданий ВАК Республики Беларусь. В 2009 г. журналы по его инициативе были представлены и включены в Российский индекс научного цитирования. В 2010 г. журнал «Новости хирургии» стал первым белорусским научным медицинским изданием, включенным в перечень ВАК Российской Федерации. При активном участии проректора журнал «Новости хирургии» вошел в реферативную базу SCOPUS.

С.А. Сушков являлся заместителем редактора журналов «Новости хирургии», «Вестник фармации», членом редколлегии иностранных научных журналов «Харьковская хирургическая школа» (Украина), «Videosurgery and other miniinvasive techniques» (Польша), «Флебология» (Россия).

С.А. Сушков активно занимался научно-исследовательской работой: автор 388 научных печатных работ, 4 инструкций по применению, 2 патентов. Принимал активное участие в международных и республиканских конгрессах, съездах, конференциях. Под его руководством защищены две кандидатские диссертации.

С.А. Сушков был награжден Почетными грамотами Совета Министров Республики Беларусь, Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Витебского областного исполнительного комитета, грамотой Министерства образования Республики Беларусь, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».

Коллектив сотрудников и студентов ВГМУ глубоко скорбит в связи с кончиной Сергея Альбертовича Сушкова и выражает свои соболезнования семье, родным и близким. Светлая память о нем навсегда сохранится в наших сердцах.

*Ректорат, профессорско-преподавательский состав,
коллектив сотрудников и студентов ВГМУ*

II НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «КАЧЕСТВО И ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ XXI ВЕКА»

17 декабря 2021 на базе ВГМУ в онлайн-формате состоялся II Национальный Конгресс с международным участием «Качество и эффективность медико-организационных технологий XXI века». В работе Конгресса приняли участие известные специалисты из Беларуси, России, США, Украины.

Конгресс проведен под эгидой Главного управления контроля качества медицинской помощи, медицинских экспертиз, обращений граждан и юридических лиц МЗ РБ в контексте решений совместной Коллегии Министерств здравоохранения Беларуси и России, в Москве, в рамках Союзного государства. Коллегия была посвящена совершенствованию системы контроля качества медицинской помощи как глобальной проблемы качества, доступности и эффективности охраны здоровья населения.

Посредством трансляции докладов в Конгрессе участвовало более 150 человек со всех регионов Беларуси, сопредельных государств и стран дальнего зарубежья.

Примечательной особенностью данного Конгресса стал 80-летний юбилей кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК, которая, сохраняя традиции, вносит существенный вклад в обеспечение эффективной деятельности *alma mater* ВГМУ и нашего государства посредством интеграции образования, науки и практики.

Всем участникам Конгресса выслан сертификат и сборник материалов. Высказана уверенность в дальнейшем плодотворном сотрудничестве, а также надежда увидеть всех снова среди участников и гостей уже традиционного – III Национального Конгресса!

ПОСЕЩЕНИЕ ВГМУ РЕКТОРОМ БУХАРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА

6 января 2022 года в рамках договора о сотрудничестве между Витебским государственным медицинским университетом и Бухарским государственным медицинским институтом имени Абу Али ибн Сины состоялся визит в наш университет ректора Шухрата Джемаевича Тешаева, профессора, доктора медицинских наук. Во время обзорной экскурсии ректор ВГМУ Анатолий Тадеушевич Щастный познакомил гостя с учебной и клинической базой университета, рассказал о планах и перспективах развития вуза. В рамках общения была подчеркнута необходимость укрепления связей между нашими учебными заведениями, произошёл обмен опытом работы в условиях дистанционного обучения, наметились сроки ответного визита делегации ВГМУ в Бухарский государственный медицинский институт.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации 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 приставные 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 21.02.2022 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 15,35.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, Республика Беларусь, 210009.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.