

ВЕСЦІ

НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2020. Том 17, № 2

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2020. Том 17, № 2

Журнал основан в 2004 г.
Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации № 393 от 18 мая 2009 г.

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования
результатов диссертационных исследований, включен в базу данных Российского индекса
научного цитирования (РИНЦ) и в базу данных Скопус

Главный редактор

Николай Сергеевич Сердюченко –

Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Редакционная коллегия

- О. О. Руммо** (*заместитель главного редактора*) – Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Республика Беларусь
- В. Г. Колосовская** (*ведущий редактор журнала*)
- Ф. И. Висмонт** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- М. А. Герасименко** – Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь
- С. В. Губкин** – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
- Г. Л. Гуревич** – Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Республика Беларусь
- Ю. Е. Еременко** – Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Республика Беларусь
- С. Л. Кабак** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- С. А. Красный** – Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

- Н. П. Митьковская** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
С. П. Рубникович – Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь
И. Н. Семененя – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
Р. Р. Сидорович – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь
А. В. Строчкий – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
А. В. Сукало – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
Л. П. Титов – Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь
С. И. Третьяк – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Редакционный совет

- Эдуардас Алекнавичиус** – Национальный институт рака, Вильнюс, Литовская Республика
Ю. В. Вороненко – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина
Марк М. Ван Гулле – Университет Лёвена, Лёвен, Королевство Бельгия
Драган Дьюрич – Институт медицинской физиологии Ричарда Бьюриана Университета Белграда, Белград, Республика Сербия
Т. П. Ключник – Научный центр психического здоровья, Москва, Российская Федерация
В. А. Кульчицкий – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь
Марк-Антуан Кусто – Анжерский университет, Анже, Французская Республика
А. И. Мартынов – Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
Р. Г. Оганов – Российское кардиологическое общество, Москва, Российская Федерация
Н. Д. Савенкова – Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация
А. Ф. Смеянович – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь
В. И. Стародубов – Российская академия наук, Москва, Российская Федерация
М. В. Угрюмов – Институт биологии развития имени Н. К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация
И. А. Чешик – Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

Адрес редакции:

ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.

Тел.: +375 17 284-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.

Сайт: vestimed.belnauka.by.

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.

Серия медицинских наук. 2020. Том 17, № 2

Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *В. Г. Колосовская*

Компьютерная верстка *И. В. Счеснюк*

Подписано в печать 14.05.2020. Выход в свет 27.05.2020. Формат 60×84 1/8. Бумага офсетная.

Печать цифровая. Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 42 экз. Заказ 88.

Цена номера: индивидуальная подписка – 12,26 руб., ведомственная подписка – 29,23 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:

Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука»,

Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук, 2020

PROCEEDINGS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

MEDICAL SERIES, 2020, vol. 17, no. 2

The Journal was founded in 2004

Issued four times a year

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus

The journal is registered on May 18, 2009 by the Ministry of Information of the Republic of Belarus
in the State Registry of Mass Media, reg. no. 393

The Journal is included in the List of Journals for Publication
of the Results of Dissertation Research in the Republic of Belarus,
in the Russian Science Citation Index (RSCI) database and the Scopus database

Editor-in-Chief

Nikolai S. Serdiuchenko – Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences
of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Editorial Board

Oleg O. Rummo (*Associate Editor-in-Chief*) – Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Transplantation and
Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Valentina G. Kolosovskaya (*Managing Editor*)

Yulia E. Eremenko – Republican Center for Research and Practice in Otolaryngology, Minsk, Republic
of Belarus

Mikhail A. Gerasimenko – Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk,
Republic of Belarus

Gennady L. Gurevich – Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk,
Republic of Belarus

Siarhei V. Hubkin – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic
of Belarus

Sergei L. Kabak – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Sergei A. Krasny – N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Minsk, Republic of Belarus

Natalia P. Mitkovskaya – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Sergei P. Rubnikovich – Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Igor N. Semenenya – Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy
of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

Ryszard R. Sidorovich – Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk,
Republic of Belarus

Aleksandr V. Strockij – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Aleksandr V. Sukalo – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Leonid P. Titov – Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Re-
public of Belarus

Stanislaw I. Tretyak – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Frantisek I. Vismont – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Editorial Council

Eduardas Aleknavicius – National Cancer Institute, Vilnius, Republic of Lithuania
Igor A. Cheshik – Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus
Mark-Antoine Custaud – University of Angers, Angers, French Republic
Dragan Djuric – Richard Buryan Medical Physiology Institute of the University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia
Mark M. Van Hulle – University of Leuven, Leuven, Kingdom of Belgium
Tatiana P. Klyushnik – Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation
Vladimir A. Kulchitsky – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
Anatoly I. Martynov – Medical Center of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Raphael G. Oganov – Russian Cardiology Society, Moscow, Russian Federation
Nadezhda D. Savenkova – St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation
Arnold F. Smeyanovich – Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus
Vladimir I. Starodubov – Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Mikhail V. Ugryumov – Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation
Yuri V. Voronenko – National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. L. Shupik, Kyiv, Ukraine

Address of the Editorial Office:
1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.
Phone: +375 17 284-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Website: vestimed.belnauka.by.

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.
Medical series, 2020, vol. 17, no. 2

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *V. G. Kolosovskaya*
Computer imposition *I. V. Schasniuk*

It is sent of the press 14.05.2020. Appearance 27.05.2020. Format 60×84 1/8. Offset paper. The press digital.
Printed pages 14.88. Publisher's signatures 16.4. Circulation 42 copies. Order 88.
Number price: individual subscription – 12.26 byn., departmental subscription – 29.23 byn.

Publisher and printing execution:
Republican unitary enterprise "Publishing House "Belaruskaya Navuka"
Certificate on the state registration of the publisher, manufacturer, distributor of printing editions No. 1/18 dated August 2, 2013. License for the press No. 02330/455 dated December 30, 2013. Address: 40, F. Scorina Str., Minsk, 220141, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series, 2020

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ЗМЕСТ

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

Прилуцкая В. А., Сукало А. В., Шишко Ю. А. Формирование пищевого поведения детей раннего возраста и способы его оценки.....	135
Романовский Е. В., Волошенко А. Н., Сердюченко Н. С., Завада Н. В., Ладутько И. Н. Сравнительная оценка структуры госпитальной летальности при тяжелой механической травме за 2005–2006 и 2014–2015 гг. (на англ.).....	152
Гриневиц Т. Н., Ляликов С. А., Басинский В. А., Штабинская Т. Т., Бутолина К. М., Максимов Д. М. Особенности гистологического строения плаценты у женщин с привычным невынашиванием беременности в зависимости от полиморфных вариантов генов систем металлопротеиназ и гемостаза.....	158
Семак Г. Р. Клиническое исследование эффективности низкомолекулярного гиалуроната натрия в комплексном лечении заболеваний трансплантата роговицы (на англ.).....	170
Рубникович С. П., Сирак С. В., Денисова Ю. Л., Андреева В. А., Кузьменко Е. В., Хомич И. С., Вологовский И. Д. Клинико-рентгенологическая оценка состояния тканей периодонта у лабораторных животных при применении мезенхимальных стволовых клеток.....	178
Малюк Б. В., Герасименко М. А., Эйсмонт О. Л., Змачинский В. А., Деменцов А. Б. Тотальное эндопротезирование коленного сустава у пациентов с гемофилией в условиях выраженных осевых деформаций и комбинированной нестабильности.....	191
Мурзич А. Э., Сердюченко Н. С., Рабцевич В. А. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при остеолизе головки бедра (на англ.).....	203
Ермолович М. А., Хрусталева Т. А., Хрусталева Т. А., Побойнев В. В., Самойлович Е. О. Биохимические особенности геноварианта 1a2 парвовируса В19, доминирующего во время подъемов заболеваемости в Беларуси.....	211
Белевцев М. В., Пугачёва В. В., Гурьянова И. Е., Полякова Е. А., Мигас А. А., Хурс О. М., Шарпова С. О., Сакович И. С., Алешкевич С. Н., Жаранкова Ю. С., Углова Т. А., Алейникова О. В. Генетические дефекты у пациентов с первичными иммунодефицитами в Республике Беларусь.....	221
Смолякова М. В., Митьковская Н. П., Калачик О. В., Григоренко Е. А. Проспективная характеристика факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки.....	237
Давидовский С. В., Ибрагимова Ж. А., Гончарик А. В., Картун Л. В., Леонов Н. Н., Данилова Л. И., Кужаль В. В., Залеская И. С., Третьяк А. Н., Микицкий Ю. М. Метод классификации для прогнозирования риска суицида.....	248

CONTENTS**CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

Prilutskaya V. A., Sukalo A. V., Shishko Ju. A. Formation of eating behavior of children of early age and methods of its evaluation.....	135
Romanovskiy E. V., Voloshenyuk A. N., Serdiuchenko N. S., Zavada N. V., Ladutsko I. N. Comparative assessment of the hospital lethality structure during severe mechanical injury for 2005–2006 and 2014–2015 years.....	152
Grinevich T. N., Lyalikov S. A., Basinsky V. A., Shtabinskaya T. T., Butolina C. M., Maximov D. M. Features of the histological structure of the placenta in women with recurrent miscarriage depending on polymorphic variants of the metalloproteinase and hemostasis systems	158
Semak G. R. Clinical study of the efficacy of low molecular weight sodium hyaluronate in complex treatment of corneal graft disease.....	170
Rubnikovich S. P., Sirak S. V., Denisova Yu. L., Andreeva V. A., Kuzmenko E. V., Khomich I. S., Volotovskiy I. D. Clinical and roentgenological evaluation of the status of periodontal tissues of laboratory animals in the application of mesenchymal stem cells.....	178
Maliuk B. V., Gerasimenko M. A., Eismont O. L., Zmachinsky V. A., Dzemiantsou A. B. Total knee replacement in patients with hemophilia with severe axial deformation and combined instability	191
Murzich A. E., Serdiuchenko N. S., Rabtsevich V. A. Total hip replacement in femoral head osteonecrosis	203
Yermalovich M. A., Khrustalev V. V., Khrustaleva T. A., Poboinev V. V., Samoilovich E. O. Biochemical features of parvovirus B19 genovariant 1a2 dominating during the incidence rise in Belarus	211
Belevtsev M. V., Pugacheva V. V., Guryanova I. E., Polyakova E. A., Migas A. A., Khurs O. M., Sharapova S. O., Sakovich I. S., Aleshkevich S. N., Zharankova Yu. S., Uglova T. A., Aleinikova O. V. Genetic defects in patients with primary immunodeficiencies in the Republic of Belarus.....	221
Smaliakova M. V., Mitkovskaya N. P., Kalachik A. V., Grigorenko E. A. Prospective characteristic of cardiovascular risk factors in renal transplant recipients	237
Davidouski S. V., Ibragimova J. A., Goncharik A. V., Kartun L. V., Leonov N. N., Danilova L. I., Tretyk A. N., Kuzhal V. V., Zalesskaya I. S., Mikitski Yu. M. A classification method for predicting suicide risk	248

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616-053.2:613.2
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-135-151>

Поступила в редакцию 28.01.2020
Received 28.01.2020

В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало, Ю. А. Шишко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ФОРМИРОВАНИЕ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА И СПОСОБЫ ЕГО ОЦЕНКИ

Аннотация. Изучена проблема формирования пищевого поведения (ПП) и освещены способы его оценки у детей раннего возраста. Представлен современный взгляд на роль медиаторов центральной нервной системы и периферических гуморальных факторов в регуляции аппетита. Раскрыты средовые и социальные факторы, влияющие на изменение ПП и массы тела (МТ) у детей первых лет жизни. Подробно изложены результаты собственного исследования.

Для оценки особенностей ПП детей раннего возраста с учетом уровня их физического развития при рождении проведено анкетирование 122 родителей с использованием опросника Child Eating Behavior Questionnaire (CEBQ). Анкета заполнялась матерью и содержала дополнительно сведения об антропометрических показателях (МТ, рост, индекс МТ) ребенка и родителей, длительности грудного вскармливания. В исследование были включены здоровые доношенные дети (73 (59,8 %) мальчика и 49 (40,2 %) девочек) в возрасте от 13 до 36 мес. Выявлено влияние МТ матери на ПП детей раннего возраста. Выявлены особенности ПП маловесных и крупновесных к сроку гестации детей. По результатам оценки влияния грудного вскармливания на показатели ПП детей раннего возраста сделан вывод: своевременная коррекция ПП и рациона питания детей должны осуществляться уже с периода младенчества.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, аппетит, пищевое поведение, опросник по пищевому поведению детей, CEBQ

Для цитирования: Прилуцкая, В. А. Формирование пищевого поведения детей раннего возраста и способы его оценки / В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало, Ю. А. Шишко // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 135–151. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-135-151>

Veranika A. Prilutskaya, Alexander V. Sukalo, Julia A. Shishko

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

FORMATION OF EATING BEHAVIOR OF CHILDREN OF EARLY AGE AND METHODS OF ITS EVALUATION

Abstract. The article discusses the problem of the formation of eating behavior and highlights the ways of its assessment in young children. A modern view of the role of mediators of the central nervous system and peripheral humoral factors in the regulation of appetite is presented. Environmental and social factors affecting changes in eating behavior and body weight in children of the first years of life are disclosed. The results of our own research are described in detail.

Objective: to assess the characteristics of the eating behavior of young children, taking into account the level of physical development at birth. To study the nutritional behavior of young children, a survey of 122 parents was conducted using the Child Eating Behavior Questionnaire (CEBQ). The questionnaire was filled out by the mother and additionally contained information on the anthropometric indicators (weight (body weight, height, body mass index) of the child and parents, duration of breastfeeding. The study included healthy full-term babies aged 13 to 36 months of life. Among the children were 73 (59.8 %) of boys and 49 (40.2 %) of girls. The influence of mother's body weight on the eating behavior of young children was revealed. Features of the eating behavior of small for gestational age and large for gestational age babies were revealed. The effect of breastfeeding on indicators of the eating behavior of young children was assessed. Analysis and timely correction of eating behavior and the diet of children should be carried out already from infancy.

Keywords: children, early age, appetite, eating behavior, child eating behavior questionnaire, CEBQ

For citation: Prilutskaya V. A., Sukalo A. V., Shishko Ju. A. Formation of eating behavior of children of early age and methods of its evaluation. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 135–151 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-135-151>

Введение. Организация питания и полноценный пищевой рацион оказывают существенное влияние на здоровье как конкретного индивидуума, так и населения в целом. В течение последних десятилетий в таких областях науки, как трофология, теория адекватного питания, программирование развития и нутритивная экология (нутригеномика, нутригенетика), сформулированы ключевые фундаментальные и прикладные положения, отражающие современное понимание роли питания в физиологическом существовании и развитии человека.

Особый интерес вызывают вопросы, связанные с изучением пищевого поведения (ПП) детей (организация питания и формирование пищевого рациона) с учетом связи ПП с такими неинфекционными заболеваниями, как артериальная гипертензия, ожирение и метаболический синдром. В последние годы активно изучаются отдаленные метаболические последствия маловесности и крупновесности при рождении, которые оказывают существенное влияние на состояние здоровья детей, а в последующем и взрослых. Однако многие аспекты физиологии питания ребенка раннего возраста до конца не изучены, что создает предпосылки для дальнейших исследований.

В масштабном исследовании F. Mardones с соавт. (2008) на репрезентативной выборке (153 536 детей) проведен анализ перинатальных факторов риска развития ожирения у детей младшего школьного возраста, установлен высокий риск развития ожирения для ряда параметров (срок гестации, мужской пол и низкая масса и длина тела в зависимости от срока гестации) [1]. Установлено, что масса тела при рождении имеет более высокое отношение шансов (ОШ). Риск развития ожирения возрастал при длине тела новорожденного более 50 см (ОШ = 1,33; доверительный интервал (ДИ) 95 % = 1,26–1,40), при нормальном сроке гестации он снижался (ОШ = 0,84; 95 % ДИ = 0,79–0,88), а при недоношенности увеличивался.

Пищевое поведение – это общий термин, используемый для обозначения всех компонентов поведения, участвующих в нормальном процессе приема пищи. Сюда входят такие модели поведения, как поиск пищи, фактическое потребление пищи и большое число физиологических процессов, участвующих в утилизации съеденного [2].

В основе контроля энергетического гомеостаза организма лежат физиологические сигналы, которые могут стимулировать или подавлять аппетит. Нейрофизиология регуляции питания структурно включает: гипоталамус, ствол мозга, желудочно-кишечный тракт, поджелудочную железу, жировую ткань, механизмы нейроэндокринной обратной связи (рис. 1) [3].

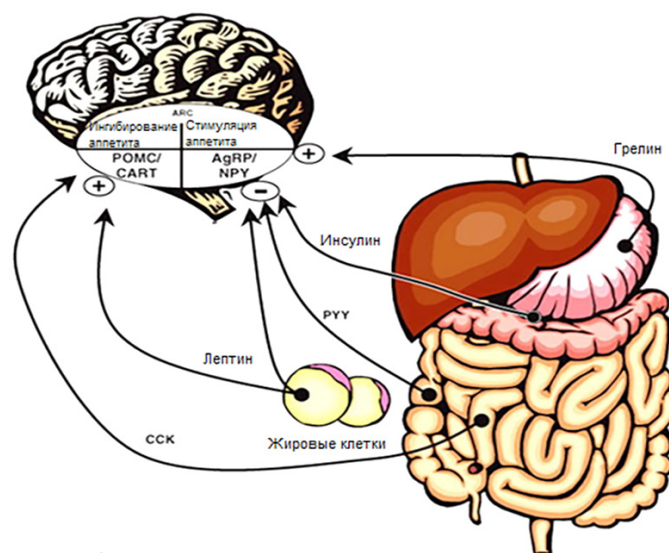


Рис. 1. Механизмы контроля аппетита [3]. POMC – проопиомеланокортин, PYY – интестинальный пептид YY, CART – нейроны, регулирующие передачу кокаин-амфетамина, CCK – холецистокинин, NPY – нейропептид Y, AgRP – агути-протеин, ARC – дугообразные ядра

Fig. 1. Appetite control mechanisms [3]. POMC – proopiomelanocortin, PYY – intestinal peptide YY, CART – neurons that regulate cocaine amphetamine transmission, CCK – cholecystokinin, NPY – neuropeptide Y, AgRP – agouti protein, ARC – arcuate nuclei

На сегодняшней день детализирован состав гормонов, регулирующих ПП. Выделено две группы гормонов: первая – гормоны со стимулирующим аппетит эффектом (нейропептид Y, норадреналин, соматолиберин, соматостатин, бета-эндорфин, грелин, галанин, эндорфины); вторая – гормоны, обладающие угнетающим аппетит (анорексигенным) действием (холецистокинин, норадреналин, серотонин, кортиколиберин, меланоцитстимулирующий гормон, энтеро-статин, бомбезин, тиреолиберин, лептин, глюкагон, вазопрессин) [4]. Изменения соотношения этих гормонов обуславливают нарушения ПП.

При недостатке энергии в желудке вырабатывается пептид грелин, который подает сигнал дугообразным ядрам гипоталамуса о высвобождении агути-протеина, нейропептида Y и орексина для стимуляции аппетита. После приема пищи инсулин поджелудочной железы, интестинальный пептид YY и лептин уменьшают выделение аппетит-стимулирующих пептидов и орексина из дугообразного ядра, ингибируя стимуляцию аппетита [5]. В условиях избытка энергии холецистокинин и лептин способствуют выделению проопиомеланокортина и кокаина-амфетамина, которые подавляют аппетит. Низкий уровень лептина в сыворотке крови возбуждает аппетит, а высокое его содержание уменьшает чувство голода. Адипоциты секретируют также адипонектин, концентрация которого увеличивается при голодании [6].

Последние достижения в области нейрофизиологии указывают на связь ПП с участками головного мозга, отвечающими за поощрение, что позволяет лучше понять механизмы недоедания и переедания. Системы поощрения головного мозга работают совместно с гормональными регуляторами энергетического баланса. Несмотря на то что вопрос о раннем развитии систем поощрения остается недостаточно изученным, представляется вероятным, что удовольствие и награда играют ведущую роль у маленьких детей. Вкусные продукты, как известно, улучшают настроение, активируя системы вознаграждения. Полосатое тело, островковая область, передняя поясная кора головного мозга и средний мозг, включая вентральную область покрышки и черную субстанцию, играют ключевую роль в обеспечении удовольствия в ответ на получение пищи. Допамин участвует в ответной реакции на потребление вкусной пищи. Кроме того, орбитофронтальная кора кодирует определенные типы поощрительных стимулов, включая различные характеристики пищи: вид, запах, температуру, консистенцию, терпкость и вкус. Нейроны реагируют на начало приема пищи, и когда чувство сытости достигнуто, то порог их чувствительности снижается. Психологические исследования показывают, что у детей это явление отмечается уже в возрасте от 2,5 до 5 лет [7, 8].

Дети грудного возраста имеют преимущество за счет положительной обратной связи, которая связывает сосание с синтезом грудного молока. В первые месяцы жизни младенцы, получающие смесь, способны к саморегулируемому потреблению молока. Доказано, что новорожденные дети первых трех дней жизни отрицательно реагировали на запах заменителя грудного молока в течение нескольких часов (но не более) после кормления. Установлено, что у младенцев 7–14 недель жизни объем высосанного молока коррелировал с продолжительностью времени от момента последнего кормления. Для новорожденных лабораторных животных характерно минимальное потребление доступного молока. Ощущения младенца как регулятор времени с момента последнего кормления остаются неясными. В литературе обсуждаются три возможных варианта: ощущение наполнения желудка, желание сосать, затраченная энергия. Грудные дети уменьшают потребление молока при использовании соски, что подчеркивает роль сосания в механизме саморегуляции. Возможно, что гормональные механизмы увеличивают удовольствие, связанное с кормлением, через некоторое время [9].

Вкус является одним из основных факторов, определяющих пищевой выбор ребенка. Распознавание вкусов и запахов формируется еще до рождения, в эмбриональный период. Амниотическая жидкость является своеобразной сенсорной средой для плода и изменяется в зависимости от рациона питания беременной. Доказано, что ароматические вещества из продуктов рациона матери проникают как в амниотическую жидкость, так и в грудное молоко, изменяя вкус последнего. Таким образом, характер вскармливания на первом году жизни оказывает существенное влияние на формирование вкусовых предпочтений ребенка. В последние годы отмечается значительный интерес к пренатальному программированию вкусовых предпочтений, поскольку это

может привести к разработке новых методов, которые отразятся на раннем принятии питательных продуктов. Вкусовые предпочтения обусловлены предыдущим пищевым опытом и генами, которые отвечают за восприятие вкуса. Хорошо изученный пример – способность распознавать горькое соединение, 6-н-пропилтиоурацил (ПРОП), частично опосредованное геном *TAS2R38*. Восприимчивость к ПРОП связана с восприятием горькой пищи, более низким потреблением овощей, наличием большего перечня факторов, обуславливающих привередливость в еде, и риском детского ожирения. Детям раннего возраста свойственны склонность к определенным вкусам (сладкому, соленому) и пищевой «консерватизм». Снижение вкусового восприятия в последующем связано с уменьшением как количества вкусовых точек, так и функциональных возможностей рецепторов [10]. Установлено, что раннее включение в питание соли и сахара является фактором риска формирования избыточной массы тела (МТ) и ожирения в детском возрасте.

Описаны сложные биологические механизмы контроля энергетического гомеостаза организма, которые помогают избегать голодания, когда это возможно, и снижают вероятность ожирения. Недавние исследования подтвердили наличие индивидуальных различий в обеспечении энергетического гомеостаза и позволили предположить, что взаимодействие генов и окружающей среды может влиять на МТ [11]. Аромат, консистенция, температура пищи и способ ее приема являются важными факторами формирования ПП. Убедительно доказано, что социальные факторы у человека часто более значимы, чем сенсорные сигналы самих продуктов.

Поскольку кормление детей является двунаправленным процессом, то особенности и модели поведения родителей и ребенка играют важную роль в определении родительского контроля за потреблением пищи ребенком. Родительский контроль зависит также от национальных и семейных традиций питания и от поведения детей. Явное ограничение в еде и контроль за ее потреблением могут вызвать снижение калорийного баланса и энергетических потребностей, а также привести к разной степени неконтролируемого питания, увеличению веса, ожирению и риску расстройств ПП [9]. Стереотип питания и ПП, сформированный в детстве, закрепляется и доминирует на протяжении последующей жизни.

Прием пищи – один из самых социальных видов человеческой деятельности. Данные литературы свидетельствуют о влиянии социальных факторов на регулирование энергии у младенцев. Уже у 7–14-недельных детей объем потребления молока связан с социальным воздействием. У младенцев, которых во время кормления держали на руках, в отличие от детей, которых кормили на детском кресле, объем потребления пищи линейно связан с интервалом времени от последнего кормления [12]. Таким образом, формирование ПП ребенка находится под влиянием множества факторов, каждый из которых сам по себе имеет большое значение.

Проблема ПП является одной из наиболее актуальных для родителей, педиатров, диетологов и гастроэнтерологов. Продольное исследование развития детей, проведенное L. Dubois с соавт. в 2007 г. в Канаде, показало, что от 14 до 17 % детей дошкольного возраста разборчивы в еде, а у 19–23 % диагностировано перекармливание [13]. В. Benjasuwanter с соавт. (2013) обнаружили, что распространенность проблем питания у детей дошкольного возраста составляет 26,9 % [14]. Исследования А. Fildes с соавт. (2014) продемонстрировали, что генетические и экологические факторы оказывают влияние на пищевые привычки с детства [15]. Продольное двойное исследование L. Dubois с соавт. (2013) показало, что генетическая предрасположенность в значительной степени объясняет вариации признаков, связанных с аппетитом в детстве [16]. Однако по мере взросления детей их ПП становится более чувствительным к влиянию окружающей среды вне дома.

Индивидуальные различия в ряде аспектов стиля питания связаны с проблемой избыточного веса у детей, но большинство исследователей признают, что в настоящее время нет надежных и достоверных шкал, которые бы оценивали диапазон изменений ПП. В связи с этим в 2001 г. J. Wardle с соавт. разработана и утверждена анкета «Опросник по вопросам детского питания» (англ. Child Eating Behavior Questionnaire (CEBQ)), которая была опубликована в «Журнале детской психологии и психиатрии» [17]. CEBQ заполняется родителями и предназначен для оценки ПП, связанного с риском ожирения.

Опросник CEBQ показал хорошую достоверность и высокую надежность в Англии (для родителей детей 1–9 лет), а после некоторых адаптаций и валидации – в Португалии (3–13 лет),

Нідерландах (6–7 лет), Канаде (4–5 лет), Чили (6–12 лет), Китае (1–1,5 года), Австралии (1–5 лет), США (2–5 лет) и Швеции (1–6 лет) [12, 18–21]. Последние исследования U. Njardvik с соавт. (2018) подтвердили возможность использования СЕВQ в качестве психометрического инструмента для оценки ПП и продемонстрировали применимость опросника СЕВQ в отношении прогнозирования формирования избыточного веса [22].

Опросник СЕВQ состоит из 35 вопросов, каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале, которая варьируется от «никогда» до «всегда» (1 = никогда, 2 = редко, 3 = иногда, 4 = часто и 5 = всегда). Он состоит из 8 шкал (реакция на еду (РЕ), эмоциональное переедание (ЭП), удовольствие от еды (УЕ), желание пить (ЖП), ощущение сытости (ОС), медлительность при приеме пищи (МЕ), эмоциональное недоедание (ЭН), избирательность, привередливость в еде (ИЕ) [17]), которые можно разделить на две большие группы (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Шкалы опросника СЕВQ
T a b l e 1. Scales of Child Eating Behavior Questionnaire (CEBQ)

Шкалы «пищевого подхода»	Шкалы «избегания пищи»
Эмоциональное переедание (ЭП), <i>англ. emotional over-eating (EOE)</i>	Эмоциональное недоедание (ЭН), <i>англ. emotional under-eating (EUE)</i>
Удовольствие от еды (УЕ), <i>англ. enjoyment of food (EF)</i>	Ощущение сытости (ОС), <i>англ. satiety responsiveness (SR)</i>
Реакция на еду (РЕ), <i>англ. food responsiveness (FR)</i>	Избирательность, привередливость в еде (ИЕ), <i>англ. food fussiness (FF)</i>
Желание пить (ЖП), <i>англ. desire to drink (DD)</i>	Медлительность при приеме пищи (МЕ), <i>англ. slowness in eating (SE)</i>

СЕВQ обладает хорошими психометрическими свойствами: внутренней согласованностью, надежностью тестирования и стабильностью в динамике. Дети с избыточной МТ и ожирением имели более высокие баллы по факторам «пищевого подхода» и более низкие баллы по шкалам «избегания пищи» [23].

Шкалы «реакция на еду» и «удовольствие от еды» оценивают общие предпочтения в еде у детей, а также желание поесть. Обнаружено, что в ответ на эти сигналы отмечалось увеличение скорости приема пищи пациентами. Желание пить отражает стремление детей носить с собой напитки. Установлено, что индекс МТ (ИМТ) детей положительно коррелирует с частым потреблением сахаросодержащих напитков, а сокращение потребления безалкогольных напитков приводит к снижению избыточного веса и ожирения у детей. В частности, при изучении механизмов формирования вкусовых привычек у детей было установлено, что новорожденные при выпаивании их подслащенной водой демонстрируют положительные эмоции (при выпаивании кислой или горькой водой они отсутствуют). Ощущение сытости отражает способность ребенка уменьшать потребление еды после приема пищи, чтобы регулировать потребление энергии. Младенцы, как правило, очень чувствительны к внутреннему голоду и сытости, тогда как этот уровень реакции снижается с возрастом. Таким образом, вследствие постепенной утраты организмом детей способности эффективно саморегулировать потребление энергии отмечается чрезмерное потребление пищи и последующее чрезмерное увеличение веса. Высокие баллы шкалы «медлительность при приеме пищи» обусловлены снижением объема пищи из-за отсутствия удовольствия и интереса к еде. Дети с ожирением при сопоставлении с лицами с физиологическим ИМТ характеризуются повышенным потреблением пищи и сниженным ощущением сытости в конце потребления пищи. Критерий «избирательность, привередливость в еде» обычно обозначает отказ от значительного количества знакомых продуктов, а также «новых» продуктов, что приводит к существенному ограничению перечня продуктов питания. Показано, что эмоциональное переедание положительно влияет на МТ ребенка, тогда как эмоциональное недоедание отрицательно коррелирует с последней [21, 22].

Показано, что опросник СЕВQ целесообразно применять в исследованиях, посвященных ранним предикторам расстройств ПП или ожирения [17, 23]. Это особенно важно в связи с рас-

тущими доказательствами наследственной предрасположенности к ожирению, которые указывают на то, что поведенческий фенотип будет иметь решающее значение для определения вклада унаследованных изменений ПП на процесс увеличения МТ. Изначально SEBQ использовали для оценки ПП детей более старших возрастных групп, а впоследствии этот опросник был адаптирован и для младенцев.

В исследовании L. Webber с соавт. рассматривали ассоциации с весом для 7 признаков, включенных в шкалу SEBQ, в репрезентативной выборке, включающей 406 детей 7–12 лет. Для более подробного анализа особенностей ПП авторы оценивали группы детей с ожирением/избыточным весом, нормальным весом, который разделили на две подгруппы (с 25-го по 50-й центиль и с 50-го по 75-й центиль) и с дефицитом МТ. Факторы SEBQ, обозначающие «пищевой подход» (удовольствие от еды, реакция на еду, эмоциональное переедание, желание пить), продемонстрировали положительную связь с весом, в то время как медлительность при приеме пищи и избирательность, привередливость в еде, эмоциональное недоедание оказались самыми высокими при дефиците МТ и демонстрировали отрицательную связь с весом [24].

В журнале *Appetite* в 2018 г. опубликована статья, в которой N. Boswell с соавт. использовали опросник SEBQ для индексации ряда положительных и отрицательных аспектов аппетита, а также для сравнения 977 австралийских детей 2–5 лет жизни с ожирением/избыточным весом и детей с нормальной МТ с пациентами с недостаточным весом [25]. В данном исследовании дети первой исследуемой группы проявляли более высокую реакцию на еду, у них чаще встречались эмоциональное переедание, низкое ощущение сытости, они были менее привередливы в еде, чем дети с нормальным весом. Кроме того, группа детей с недостаточной МТ отличалась от группы детей с нормальным весом меньшей реакцией на пищевые сигналы, более высокими уровнями эмоционального недоедания, повышенным ощущением сытости и большей избирательностью в еде [25].

SEBQ адаптирован к использованию в Юго-Восточной Азии, где воспитание детей родителями отличается от традиций и практики западных стран. Участниками исследования были 636 пар мама–ребенок (средний возраст детей составил $36,7 \pm 1,6$ мес.) из когорты базы данных Growing Up in Singapore Towards healthy Outcomes (GUSTO), в которой матери наблюдались в период гестации, а их дети отслеживались до трехлетнего возраста [26]. Результаты исследований показали, что шкалы «эмоциональное переедание», «медлительность при приеме пищи» и «ощущение сытости» отрицательно коррелируют с Z-score ИМТ трехлетних детей, а параметр «удовольствие от еды» положительно статистически значимо коррелирует с Z-score ИМТ.

В 2015 г. опубликовано исследование, целью которого являлся анализ ассоциаций между ПП и МТ 1189 двухлетних детей [27]. Данные собраны проспективно в когортном исследовании рождаемости Cork BASELINE для пар мама–ребенок. ПП оценивали с помощью опросника SEBQ. Нормативную МТ имели 80 % детей, избыточный ИМТ – 14 %, а недостаточную МТ – 6 %. Шкалы «пищевого подхода», включающие удовольствие от еды (ОШ = 1,90; 95 % ДИ = 1,46–2,48) и реакцию на еду (ОШ = 1,73; 95 % ДИ = 1,47–2,03), были связаны с избыточным весом/ожирением ($p < 0,001$). Шкалы ПП «избегания пищи», включающие ощущение сытости (ОШ = 2,03; 95 % ДИ = 1,38–2,98) и медлительность при приеме пищи (ОШ = 1,44; 95 % ДИ = 1,01–2,04), были связаны с недостаточной МТ у двухлетних детей ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод, что ПП может быть связано с антропометрическим статусом уже в возрасте 2 года [27].

В журнале *Pediatrics* в октябре 2015 г. была опубликована статья «Проспективные взаимосвязи особенностей аппетита в возрасте 3 и 12 месяцев с индексом массы тела и прибавкой массы тела в первые 2 года жизни». В исследование было включено 210 новорожденных из когорты Singapore GUSTO. Длину и массу тела детей измеряли в возрасте 3, 6, 9, 12, 15, 18 и 24 мес. Опросник SEBQ заполнялся матерями, когда их дети достигали возраста 3 и 12 мес. жизни. В ходе исследования отмечено, что критерий «реакция на еду» в 3 мес. жизни был связан с более высоким ИМТ от 6 до 15 мес. жизни ($p < 0,01$) и с большими прибавками антропометрического калькулятора программы ВОЗ Anthro [37] с 3 до 6 мес. ($p = 0,012$). Медлительность при приеме пищи и ощущение сытости в 3 мес. ассоциировались с более низким ИМТ в 6 мес. ($p < 0,01$) и с меньшими прибавками антропометрического калькулятора программы ВОЗ Anthro с 3 до 6 мес.

($p = 0,034$). Ни один из критериев опросника CEVQ в 12 мес. жизни не коррелировал с ИМТ или увеличением антропометрического калькулятора программы ВОЗ Anthro в течение анализируемого периода времени. Авторы сделали заключение, что ранняя оценка особенностей ПП имеет важное значение и позволяет прогнозировать динамику веса в течение первых двух лет жизни [28].

Имеющиеся в доступной литературе шкалы для оценки ПП разных возрастных групп преследуют разные цели. Исследование С. Н. Llewellyn с соавт. (2011) ставило своей целью разработку психометрического инструмента для оценки ПП детей первых трех месяцев жизни их родителями в период исключительно грудного вскармливания (ГВ). Авторы разрабатывали адаптированный опросник VEBQ и оценивали его у одного близнеца из семьи. В исследование было включено 2402 семьи. Анализ выявил 4 признака, которые обладали хорошей внутренней надежностью: удовольствие от еды (Cronbach's $\alpha = 0,81$), реакция на еду ($\alpha = 0,79$), медлительность при приеме пищи ($\alpha = 0,76$), ощущение сытости ($\alpha = 0,73$). Опросник VEBQ – это первый стандартизированный опросник для младенцев первых трех месяцев жизни, разработанный для характеристики и оценки ПП, которое может способствовать избыточному увеличению антропометрического калькулятора программы ВОЗ Anthro в будущем [29].

В последние годы появились публикации русскоязычных авторов, где исследования выполнены с использованием переводной валидированной версии методики CEVQ [30, 31].

В 2019 г. в Боснии и Герцеговине опубликованы результаты проспективного перекрестного исследования пищевого поведения 2500 детей 3–10 лет в зависимости от их веса [32]. Так, 6,8 % из них имели недостаточный вес, 14,4 % – избыточный вес, 14,8 % – ожирение и 64,0 % – нормальную МТ. При анализе по опроснику CEVQ учитывали 8 факторов. Значительные различия в оценках шкал CEVQ были обнаружены в категориях ИМТ для всех подшкал CEVQ, за исключением шкалы «избирательность, привередливость в еде». Z-показатели ИМТ детей демонстрировали линейное увеличение со шкалами группы «пищевой подход» CEVQ. Авторами сделан вывод, что опросник CEVQ является ценным для определения конкретных стилей пищевого поведения, которые связаны с МТ детей и могут рассматриваться как важные и изменяемые детерминанты, вовлеченные в развитие и поддержание избыточного веса/ожирения, а также дефицита МТ.

Сводные данные об исследовании ПП у детей различных возрастных групп представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Сведения об основных исследованиях с использованием опросника CEVQ

Table 2. Basic research using the CEVQ

Авторы исследования, год	Страна	Число наблюдений	Возраст детей, лет	Структура анализируемых факторов
Wardle J. с соавт., 2001 [17]	Великобритания	536 (131; 187; 218)	3–8	35 вопросов, 8 факторов: ЖП, УЕ, ЭП, ЭН, ИЕ, РЕ, МЕ, ОС
Carnell S., Wardle J., 2007 [33]	Великобритания	111	4–5	35 вопросов, валидация 3 подшкал CEVQ (EF, FR, SR), оцениваемых с помощью различных поведенческих тестов как индикаторов чувствительности к внутренним признакам сытости и внешним пищевым сигналам
Viana V. с соавт., 2008 [34]	Португалия	240	3–13	35 вопросов, 6 факторов: ЖП, УЕ/РЕ, ЭП, ЭН, ИЕ, МЕ/ОС
Svensson V. с соавт., 2011 [18]	Швеция	174	1–6	34 вопроса, 7 факторов: ЖП, УЕ, ЭН, ИЕ, МЕ, ОС, РЕ/ЭП
Cao Y. T. с соавт., 2012 [12]	Китай	219	1–1,5	35 вопросов, 7 факторов: ЖП, МЕ, ЭН, ИЕ, РЕ1, РЕ2, ЭП (РЕ разделен; ОС/УЭ отсутствует)
Sparks M. A., Radnitz C. L., 2012 [35]	США	229	2–5	15 вопросов, 3 фактора: интерес к еде, недоедание, импульсивность
Mallan K. M. с соавт., 2013 [21]	Австралия	663	1–5	35 вопросов, 8 факторов: ЖП, УЕ, ЭП, ЭН, ИЕ, РЕ, МЕ, ОС
McCarthy E. K. с соавт., 2015 [27]	Ирландия	1189	2	35 вопросов, 8 факторов: ЖП, УЕ, ЭП, ЭН, ИЕ, РЕ, МЕ, ОС

Авторы исследования, год	Страна	Число наблюдений	Возраст детей, лет	Структура анализируемых факторов
Quah P. L. с соавт., 2015 [28]	Сингапур	210	0,25–2	35 вопросов, 7 факторов: УЕ, ИЕ, ЭП, ЖП, ЭН, ОС, МЕ
Njardvik U. с соавт., 2018 [22]	Ирландия	490	5–12	35 вопросов, 8 факторов: ЖП, УЕ, ЭП, ЭН, ИЕ, РЕ, МЕ, ОС
Kulshrestha R., Dalzell M., Kumar R., 2018 [36]	Великобритания	38	2–5	35 вопросов, 8 факторов: ЖП, УЕ, ЭП, ЭН, ИЕ, РЕ, МЕ, ОС
Spahić R., Pranjić N., 2019 [32]	Босния и Герцеговина	2500	3–13	35 вопросов, 8 факторов: ЖП, УЕ, ЭП, ЭН, ИЕ, РЕ, МЕ, ОС

Таким образом, в течение последнего десятилетия отмечается активное изучение проблемы диагностики особенностей ПП. Анализ литературных источников свидетельствует об обоснованности использования опросника СЕВQ в качестве инструмента родительского анкетирования для оценки ПП детей раннего и дошкольного возраста. СЕВQ эффективен для сбора данных при изучении поведенческого фенотипа, связанного с риском ожирения. Качественная адаптация основных зарубежных методик и разработка принципиально новых способов оценки ПП могут существенно расширить возможные направления коррекции нарушений МТ начиная с периода раннего детства.

Цель исследования – оценить особенности пищевого поведения детей раннего возраста с учетом уровня их физического развития при рождении.

Задачи исследования:

1. Изучить ПП детей раннего возраста с учетом МТ при рождении.
2. Провести анализ влияния антропометрических характеристик матерей (МТ и ИМТ) на формирование ПП детей раннего возраста.
3. Выявить особенности ПП крупных/крупновесных и маленьких/маловесных к сроку гестации при достижении ими возраста 1–3 года жизни.
4. Оценить влияние длительности ГВ на особенности ПП детей обследованных групп.

Материалы и методы исследования. Для изучения ПП детей раннего возраста проведено анкетирование 122 родителей с использованием валидированного опросника СЕВQ [17,33]. Анкета заполнялась матерью и содержала дополнительно сведения об антропометрических показателях (МТ и рост) ребенка и родителей, длительности грудного вскармливания. В исследование были включены здоровые доношенные дети в возрасте от 13 до 36 мес. Критериями исключения из исследования являлись: пороки развития или приобретенные органические нарушения пищеварительной системы; органические поражения центральной нервной системы; установленные наследственные болезни обмена. Среди детей было 73 (59,8 %) мальчика и 49 (40,2 %) девочек. Средний возраст детей на момент анкетирования составил 24,0 (22,0; 26,0) мес., средний возраст матерей – 30,0 (28,0; 33,0) года, отцов – 32,0 (29,0; 36,0) года.

С учетом МТ при рождении младенцы были разделены на три группы (Гр): Гр1 – дети крупные/крупновесные к сроку гестации ($n = 52$); Гр2 – маленькие/маловесные к сроку гестации ($n = 34$); Гр3 – дети с антропометрическими параметрами, соответствующими сроку гестации ($n = 36$). Младенцы всех групп не имели достоверных различий по половому составу и возрасту. Дополнительно, используя антропометрический калькулятор программы ВОЗ Anthro [37], учитывали прямые и производные (Z -score МТ, ИМТ) антропометрические показатели детей при рождении и на момент анкетирования (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Антропометрические показатели детей обследованных групп

T a b l e 3. Anthropometric indicators of the examined group children at birth

Показатель	Гр1 ($n = 52$)	Гр2 ($n = 34$)	Гр3 ($n = 36$)	Статистическая значимость различий между группами		
				1–2	1–3	2–3
МТ, г	4315,3 ± 263,7	2459,4 ± 202,6	3345,0 ± 225,8	$t = 34,8$ $p < 0,001$	$t = 18,0$ $p < 0,001$	$t = 17,2$ $p < 0,001$

Окончание табл. 3

Показатель	ГР1 (n = 52)	ГР2 (n = 34)	ГР3 (n = 36)	Статистическая значимость различий между группами		
				1–2	1–3	2–3
Z-score МТ	1,9 ± 0,5	-1,9 ± 0,5	0,1 ± 0,4	t = 34,2 p < 0,001	t = 17,2 p < 0,001	t = 18,0 p < 0,001
Длина тела, см	55,6 ± 1,4	47,3 ± 2,5	52,1 ± 1,6	t = 19,3 p < 0,001	t = 10,8 p < 0,001	t = 9,5 p < 0,001
ИМТ, кг/м ²	14,0 ± 0,9	11,0 ± 0,9	12,3 ± 0,6	t = 15,6 p < 0,001	t = 10,1 p < 0,001	t = 7,5 p < 0,001
Z-score ИМТ	0,5 ± 0,6	-2,3 ± 0,9	-0,9 ± 0,5	t = 16,7 p < 0,001	t = 10,6 p < 0,001	t = 8,2 p < 0,001

Статистическая обработка данных выполнена методами параметрической и непараметрической статистики в программах Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Оценивали достоверность различий показателей между группами с установлением критерия Стьюдента (*t*) в случаях, когда данные подчинялись закону нормального распределения Гаусса; при распределении, отличном от нормального, – непараметрические методы вариационной статистики (медиана и интерквартильный размах (25; 75 %), критерий Манна–Уитни. Для определения статистически значимых качественных различий применяли χ^2 или критерий Фишера. С учетом характера распределения данных при корреляционном анализе использовали коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. На момент проведения анкетирования сохранялись достоверные отличия антропометрических характеристик детей групп наблюдения (табл. 4). В Гр1 МТ детей составила 13,8 (12,1; 15,0) кг, Z-score МТ – 1,2 (0,8; 1,7), длина тела – 90,0 (86,0; 93,0) см; в Гр2 – 11,0 (10,1; 12,5) кг, -0,6 (-1,3; 0,6), 86,0 (82,0; 88,0) см соответственно. В Гр3 медиана МТ составила 12,4 (11,7; 14,0) кг, Z-score МТ – 0,7 (0,0; 1,2), длина тела – 88,0 (86,0; 92,0) см.

Т а б л и ц а 4. Антропометрические показатели детей на этапе анкетирования, Me (LQ; UQ)

T a b l e 4. Anthropometric indicators of the children at the survey stage, Me (LQ; UQ)

Показатель	ГР1 (n = 52)	ГР2 (n = 34)	ГР3 (n = 36)	Статистическая значимость различий между группами		
				1–2	1–3	2–3
Возраст, мес.	24,0 (21,5; 26,5)	24,5 (23,0; 25,0)	24,0 (22,0; 25,0)	U = 857,0 p = 0,815	U = 900,5 p = 0,766	U = 607,5 p = 0,963
МТ, кг	13,8 (12,1; 15,0)	11,0 (10,1; 12,5)	12,4 (11,7; 14,0)	U = 309,0 p = 0,000	U = 641,0 p = 0,012	U = 347,0 p = 0,002
Z-score МТ	1,2 (0,8; 1,7)	-0,6 (-1,3; 0,6)	0,7 (0,0; 1,2)	U = 239,5 p = 0,000	U = 600,5 p = 0,004	U = 296,0 p = 0,000
Длина тела, см	90,0 (86,0; 93,0)	86,0 (82,0; 88,0)	88,0 (86,0; 92,0)	U = 415,0 p = 0,000	U = 723,0 p = 0,071	U = 380,5 p = 0,007
ИМТ, кг/м ²	16,7 (16,1; 17,8)	15,4 (14,6; 16,6)	16,3 (15,4; 17,2)	U = 471,0 p = 0,000	U = 697,5 p = 0,043	U = 433,0 p = 0,036
Z-score ИМТ	1,0 (0,4; 1,6)	-0,2 (-0,9; 0,6)	0,6 (-0,2; 1,2)	U = 442,0 p = 0,000	U = 672,0 p = 0,025	U = 417,0 p = 0,022
Продолжительность ГВ, мес.	7,0 (2,0; 15,0)	4,0 (0,8; 8,5)	11,0 (5,5; 13,0)	U = 591,5 p = 0,064	U = 706,5 p = 0,337	U = 334,0 p = 0,011

В Гр1 избыточную МТ имели 12 (26 %) детей, долженствующую МТ – 35 (74 %). В группе маленьких/маловесных при рождении детей дефицит МТ сохранялся у 8 (24 %) младенцев, 1 (3 %) ребенок имел избыточную МТ и 24 (73 %) – нормальную МТ. В Гр3 превалировали пациенты с долженствующей МТ – 28 (90 %) детей, 2 (6 %) ребенка имели избыток МТ и 1 (4 %) – дефицит МТ.

Возраст родителей детей не имел значимых различий. Антропометрические характеристики матерей детей Гр1 (МТ 70,0 (60,5; 78,0) кг, рост 1,71 (1,65; 1,75) м) достоверно отличались от по-

казателей матерей Гр2 (МТ 61,5 (56,0; 68,0) кг, $p = 0,010$; рост 1,65 (1,60; 1,72) м, $p = 0,003$) и Гр3 (МТ 56,0 (51,0; 64,3) кг, $p < 0,001$; рост 1,64 (1,61; 1,68) м, $p < 0,001$) (табл. 5). Вес отцов младенцев Гр1 был 85,0 (76,0; 90,0) кг, ИМТ – 25,4 (23,6; 27,6) кг/м². В Гр2 указанные параметры составили 82,5 (71,0; 95,5) кг и 26,2 (24,7; 29,6) кг/м² соответственно. У отцов Гр3 МТ была 78,0 (73,5; 88,5) кг, ИМТ – 24,5 (22,7; 25,6) кг/м².

Т а б л и ц а 5. Антропометрические показатели родителей детей обследованных групп, Ме (LQ; UQ)

T a b l e 5. Anthropometric indicators of the parents of the examined group children, Me (LQ; UQ)

Показатель	ГР1 (n = 52)	ГР2 (n = 34)	ГР3 (n = 36)	Статистическая значимость различий между группами		
				1-2	1-3	2-3
Возраст матери, лет	30,0 (28,0; 32,0)	31,0 (27,0; 35,0)	30,0 (28,5; 35,0)	$U = 762,0$ $p = 0,283$	$U = 805,0$ $p = 0,268$	$U = 610,0$ $p = 0,986$
МТ матери, кг	70,0 (60,5; 78,0)	61,5 (56,0; 68,0)	56,0 (51,0; 64,3)	$U = 590,0$ $p = 0,010$	$U = 424,5$ $p < 0,001$	$U = 478,0$ $p = 0,117$
Рост матери, м	1,71 (1,65; 1,75)	1,65 (1,60; 1,72)	1,64 (1,61; 1,68)	$U = 543,5$ $p = 0,003$	$U = 497,5$ $p < 0,001$	$U = 576,5$ $p = 0,681$
ИМТ матери, кг/м ²	23,9 (21,5; 27,0)	22,3 (19,7; 27,1)	20,7 (19,5; 22,5)	$U = 694,5$ $p = 0,095$	$U = 500,5$ $p < 0,001$	$U = 484,0$ $p = 0,134$
Возраст отца, лет	32,0 (29,0; 36,0)	32,0 (28,0; 37,0)	31,0 (29,0; 36,5)	$U = 838,5$ $p = 0,691$	$U = 907,0$ $p = 0,809$	$U = 595,5$ $p = 0,851$
МТ отца, кг	85,0 (76,0; 90,0)	82,5 (71,0; 95,5)	78,0 (73,5; 88,5)	$U = 762,5$ $p = 0,525$	$U = 679,0$ $p = 0,029$	$U = 519,5$ $p = 0,491$
Рост отца, м	1,80 (1,78; 1,87)	1,80 (1,75; 1,84)	1,79 (1,76; 1,84)	$U = 659,0$ $p = 0,112$	$U = 806,5$ $p = 0,274$	$U = 529,5$ $p = 0,572$
ИМТ отца, кг/м ²	25,4 (23,6; 27,6)	26,2 (24,7; 29,6)	24,5 (22,7; 25,6)	$U = 740,0$ $p = 0,399$	$U = 705,5$ $p = 0,051$	$U = 396,5$ $p = 0,028$

Сравнительный анализ медианных значений шкал опросника СЕВQ детей Гр2 с младенцами Гр3 показал статистически значимые различия по критерию «желание пить» (Гр2 – 2,30 (1,70; 4,00) балла, Гр3 – 1,85 (1,70; 2,30) балла; $p = 0,008$) (табл. 6).

Т а б л и ц а 6. Медиана показателей пищевого поведения детей 1–3 лет, СЕВQ, баллы (Ме (LQ; UQ))

T a b l e 6. Median value of behavioral indicators of diet among children at the age from 1 to 3 years, СЕВQ, points (Me (LQ; UQ))

Показатель	ГР1 (n = 52)	ГР2 (n = 34)	ГР3 (n = 36)	Статистическая значимость различий между группами		
				1-2	1-3	2-3
<i>Шкалы «пищевого подхода»</i>						
Реагирование на еду	2,00 (1,60; 2,60)	2,20 (1,60; 2,80)	2,00 (1,60; 2,40)	$U = 834,0$ $p = 0,662$	$U = 867,5$ $p = 0,564$	$U = 525,0$ $p = 0,309$
Эмоциональное переедание	1,30 (1,00; 1,90)	1,00 (1,00; 1,50)	1,40 (1,00; 1,65)	$U = 689,5$ $p = 0,087$	$U = 890,0$ $p = 0,699$	$U = 515,0$ $p = 0,257$
Удовольствие от еды	3,80 (3,30; 4,00)	3,80 (3,30; 4,00)	3,80 (3,00; 4,15)	$U = 786,5$ $p = 0,392$	$U = 886,5$ $p = 0,678$	$U = 577,0$ $p = 0,685$
Желание пить	2,00 (1,70; 3,00)	2,30 (1,70; 4,00)	1,85 (1,70; 2,30)	$U = 406,5$ $p = 0,045$	$U = 795,0$ $p = 0,233$	$U = 390,0$ $p = 0,008$
<i>Шкалы «избегания пищи»</i>						
Ощущение сытости	3,60 (3,10; 3,80)	3,60 (3,20; 4,00)	3,40 (3,00; 3,80)	$U = 730,5$ $p = 0,177$	$U = 918,5$ $p = 0,885$	$U = 493,5$ $p = 0,166$
Медлительность при приеме пищи	2,50 (2,00; 2,90)	2,30 (1,80; 3,00)	2,50 (2,00; 3,15)	$U = 800,0$ $p = 0,461$	$U = 904,5$ $p = 0,792$	$U = 538,5$ $p = 0,391$
Эмоциональное недоедание	3,00 (2,30; 3,50)	2,90 (2,30; 3,80)	3,40 (2,65; 3,90)	$U = 871,0$ $p = 0,912$	$U = 729,5$ $p = 0,070$	$U = 521,0$ $p = 0,288$
Избирательность, привередливость в еде	2,25 (1,70; 2,90)	2,50 (2,20; 3,30)	2,70 (1,90; 3,20)	$U = 744,5$ $p = 0,220$	$U = 788,0$ $p = 0,211$	$U = 610,0$ $p = 0,986$

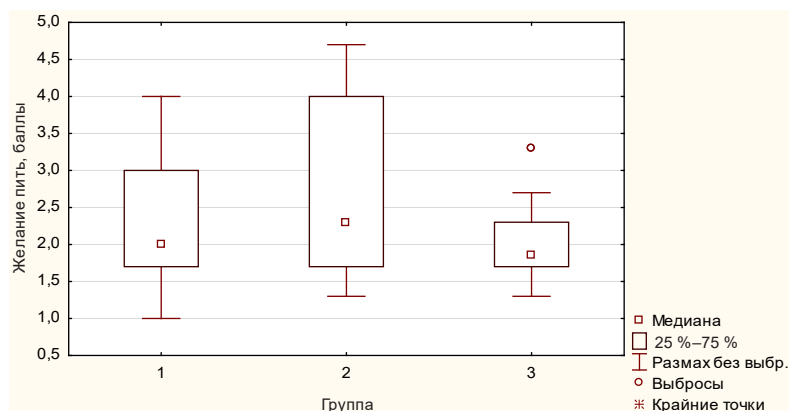


Рис. 2. Шкала «желание пить» у детей групп наблюдения: 1 – дети крупные/крупновесные к сроку гестации при рождении, 2 – маленькие/маловесные к сроку гестации при рождении, 3 – дети нормального веса при рождении

Fig. 2. Scale “desire to drink” in children of observation groups: 1 – children are large for gestational age at birth, 2 – children are small for gestational age at birth, 3 – children are appropriate-for-gestational-age at birth

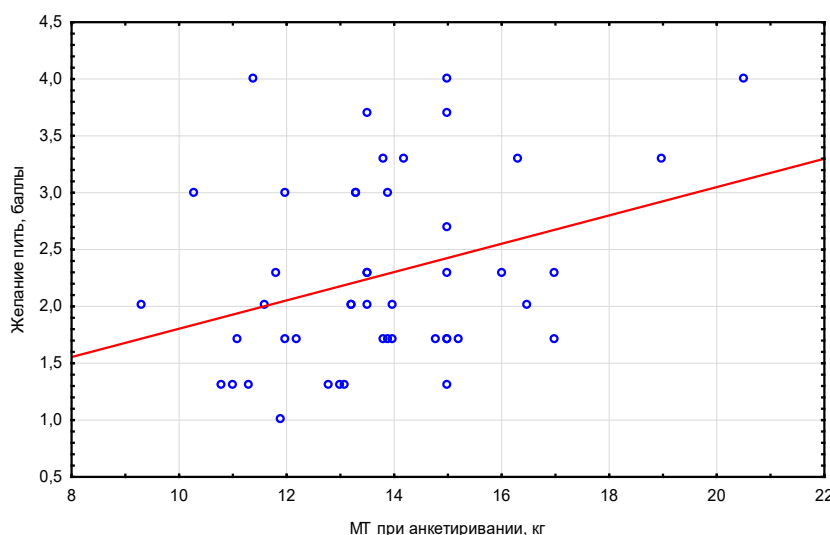


Рис. 3. Зависимость показателя «желание пить» у детей Гр1 от массы тела при проведении анкетирования

Fig. 3. Dependence of “desire to drink” in children of Gr1 on the body weight during the survey

Достоверные различия по этому показателю отмечены между детьми Гр1 и пациентами Гр3 (Гр1 – 2,00 (1,70; 3,00) балла, Гр3 – 1,85 (1,70; 2,30) балла; $p = 0,045$) (рис. 2).

Шкала опросника «желание пить» отражает стремление детей к частому употреблению напитков (как правило, подслащенных). По данным ряда исследований, ИМТ детей положительно ассоциирует с частым потреблением сахаросодержащих напитков, а снижение потребления безалкогольных напитков приводит к сокращению избыточной МТ и ожирения у детей [18, 38].

У младенцев Гр1 имелась положительная взаимосвязь между критерием опросника «желание пить» и МТ на момент анкетирования ($r_s = 0,317$, $p = 0,22$) (рис. 3).

Нами установлено, что у детей Гр2 отмечалась отрицательная корреляционная взаимосвязь параметра «удовольствие от еды» с МТ при рождении ($r_s = -0,361$, $p = 0,036$) (рис. 4) и Z-score МТ при рождении ($r_s = -0,366$, $p = 0,033$).

Антропометрические характеристики матерей всех групп наблюдения имели достоверное влияние на ПП их детей при достижении последними возраста 1–3 лет. Так, в Гр1 значения МТ и ИМТ матери влияли на критерий «медлительность при приеме пищи» ($r_s = -0,351$, $p = 0,011$; $r_s = -0,346$, $p = 0,012$) (рис. 5).

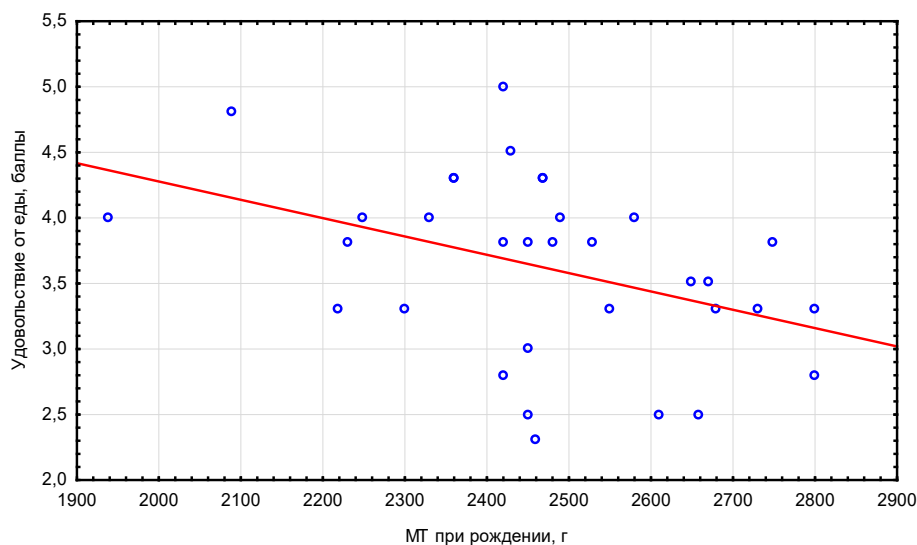


Рис. 4. Зависимость критерия «удовольствие от еды» от массы тела при рождении у детей Гр2

Fig. 4. Dependence of “enjoyment of food” of children on the body weight at birth in Gr2

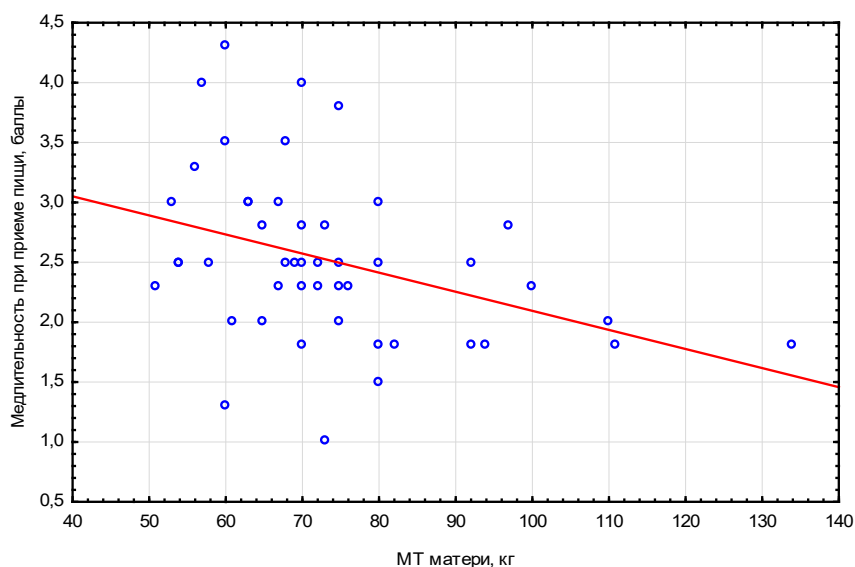


Рис. 5. Зависимость критерия «медлительность при приеме пищи» детей Гр1 от массы тела их матерей

Fig. 5. Dependence of “slowness in eating” of children on the body weight of their mothers in Gr1

У детей Гр2 установлены значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между МТ и ИМТ матери и критерием «эмоциональное недоедание» младенцев ($r_s = -0,548, p < 0,001$; $r_s = -0,497, p = 0,003$) (рис. 6).

Исследованиями последних лет убедительно показано, что предрасположенность к развитию ожирения у детей реализуется в семьях с учетом пищевых ценностей, пристрастий и пищевого поведения родителей [14, 16, 39]. Эмоциональное переедание респондентов положительно коррелировало с ИМТ детей и подростков, тогда как эмоциональное недоедание отрицательно влияло на ИМТ младенцев [14].

В Гр3 МТ и ИМТ матерей также оказывали влияние на ряд параметров ПП их детей: «медлительность при приеме пищи» ($r_s = -0,385, p = 0,020$), «эмоциональное недоедание» ($r_s = -0,417, p = 0,011$; $r_s = -0,371, p = 0,026$), «избирательность в еде» ($r_s = -0,513, p = 0,001$; $r_s = -0,508, p = 0,002$) и «удовольствие от еды» ($r_s = 0,352, p = 0,037$; $r_s = 0,414, p = 0,012$).

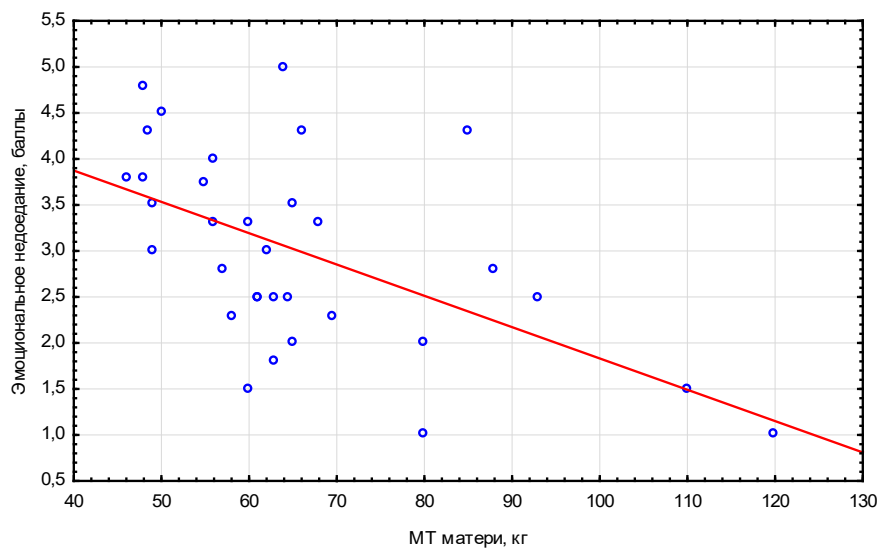


Рис. 6. Зависимость критерия «эмоциональное недоедание» детей Гр2 от массы тела их матерей

Fig. 6. Dependence of “emotional under-eating” of children on the body weight of their mothers in Gr2

Различной продолжительности ГВ на первом году жизни получили 114 детей: в Гр1 – 49 младенцев, в Гр2 – 32, в Гр3 – 33 ребенка. Наличие/отсутствие факта ГВ не имело статических различий между группами. К. V. Dalrymple с соавт. (2019) при анализе данных с помощью опросника SEBQ ПП трехлетних детей от тучных матерей также не установили различий при разделении их на группы грудного вскармливания, искусственного и смешанного [39].

Продолжительность ГВ на момент анкетирования не имела достоверного влияния на большинство анализируемых аспектов питания всей выборки обследованных детей раннего возраста, таких как «реакция на еду» ($r_s = -0,013$, $p = 0,891$), «желание пить» ($r_s = -0,160$, $p = 0,089$), «удовольствие от еды» ($r_s = -0,044$, $p = 0,640$), «ощущение сытости» ($r_s = 0,030$, $p = 0,753$), «медлительность при приеме пищи» ($r_s = -0,045$, $p = 0,637$), «эмоциональное недоедание» ($r_s = 0,101$, $p = 0,287$) и «избирательность, привередливость в еде» ($r_s = -0,038$, $p = 0,690$), кроме критерия «эмоциональное переедание» ($r_s = 0,219$, $p = 0,048$). У младенцев Гр1 установлена взаимосвязь между длительностью ГВ и шкалой «эмоциональное переедание» ($r_s = 0,399$, $p = 0,036$).

Выявлено, что в зависимости от продолжительности ГВ в ПП детей раннего возраста имеются половые различия: у девочек отрицательная взаимосвязь отмечалась между продолжительностью ГВ и показателем «реагирование на еду» ($r_s = -0,319$, $p = 0,04$), у мальчиков – между продолжительностью ГВ и критерием «эмоциональное переедание» ($r_s = -0,438$, $p = 0,02$).

Заключение. Опросник SEBQ является эффективным инструментом родительского анкетирования для оценки ПП детей раннего и дошкольного возраста и для выявления младенцев с особенностями пищевого поведения, определяющими риск развития избыточной МТ и ожирения в дальнейшем.

Сравнительный анализ медиан шкал опросника SEBQ показал схожесть ПП крупных/крупновесных и маленьких/маловесных к сроку гестации детей по такому аспекту питания, как «желание пить», в возрасте 1–3 года.

Установлены особенности ПП детей раннего возраста с учетом их МТ при рождении. Маленькие/маловесные к сроку гестации младенцы при достижении 1–3 лет имели сниженное удовольствие от еды. У данной категории респондентов отмечалась значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между критерием «удовольствие от еды» и МТ и Z-score МТ при рождении.

Антропометрические характеристики матерей оказывали влияние на формирование ПП детей раннего возраста. У младенцев, рожденных крупновесными к сроку гестации, МТ и ИМТ матерей статистически значимо влияли на шкалу «медлительность при приеме пищи». У детей,

рожденных маловесными к сроку гестации, установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи МТ и ИМТ матерей и критерием «эмоциональное недоедание» младенцев.

Выявлено, что в зависимости от продолжительности ГВ в ПП детей раннего возраста имеются половые различия: у девочек отрицательная взаимосвязь отмечалась между продолжительностью ГВ и показателем «реагирование на еду», у мальчиков – между продолжительностью ГВ и критерием «эмоциональное переедание».

Таким образом, изучение и своевременная коррекция ПП и рациона питания должны осуществляться уже с периода младенчества. При разработке профилактических программ, направленных на формирование здоровых пищевых установок, важно учитывать как физиологические (возрастные особенности, МТ при рождении, характер питания, длительность ГВ), так и психологические и социокультурные факторы (особенности ПП и отношения к питанию родителей).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Association of perinatal factors and obesity in 6- to 8-year-old Chilean children / F. Mardones [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 37, N 4. – P. 902–910. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn133>
2. Оксфордский толковый словарь по психологии : в 2 т. / пер. с англ. Е. Ю. Чеботарева ; под ред. А. Ребера. – М. : Вече АСТ, 2003. – Т. 1. – 591 с.
3. Nelson textbook of pediatrics / R. M. Kliegman [et al.]. – 19th ed. – Philadelphia : Elsevier/Saunders, 2011. – 2682 p.
4. Könnner, A. C. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond / A. C. Könnner, T. Klöckener, J. C. Brüning // *Physiol. Behav.* – 2009. – Vol. 97, N 5. – P. 632–638. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.027>
5. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ / A. Inui [et al.] // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18, N 3. – P. 439–456. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0641rev>
6. Kenny, P. J. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions / P. J. Kenny // *Neuron.* – 2011. – Vol. 69, N 4. – P. 664–679. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.016>
7. Lutter, M. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake / M. Lutter, E. J. Nestler // *J. Nutr.* – 2009. – Vol. 139, N 3. – P. 629–632. <https://doi.org/10.3945/jn.108.097618>
8. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals / H. Zheng [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2009. – Vol. 33, N S2. – P. S8–S13. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.65>
9. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review / G. J. Wang [et al.] // *J. Addict. Dis.* – 2004. – Vol. 23, N 3. – P. 39–53. https://doi.org/10.1300/J069v23n03_04
10. Berridge, K. C. 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders / K. C. Berridge // *Physiol. Behav.* – 2010. – Vol. 97, N 5. – P. 537–550. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.044>
11. Cooke, L. The impact of flavour exposure in utero and during milk feeding on food acceptance at weaning and beyond / L. Cooke, A. Fildes // *Appetite.* – 2011. – Vol. 57, N 3. – P. 808–811. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.05.317>
12. Eating behaviour patterns in Chinese children aged 12–18 months and association with relative weight-factorial validation of the Children's Eating Behaviour Questionnaire / Y. T. Cao [et al.] // *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* – 2012. – Vol. 9, N 1. – P. 5–11. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-9-5>
13. Problem eating behaviors related to social factors and body weight in preschool children: a longitudinal study / L. Dubois [et al.] // *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* – 2007. – Vol. 4, N 1. – Art. 9. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-4-9>
14. Benjasuwantep, B. Feeding problems in healthy young children: prevalence, related factors and feeding practices / B. Benjasuwantep, S. Chaithirayanon, M. Eiamudomkan // *Pediatr. Rep.* – 2013. – Vol. 5, N 2. – P. 38–42. <https://doi.org/10.4081/pr.2013.e10>
15. Nature and nurture in children's food preferences / A. Fildes [et al.] // *Americ. J. Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 99, N 4. – P. 911–917. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.077867>
16. Genetic and environmental influences on eating behaviors in 2.5- and 9-year-old children: a longitudinal twin study / L. Dubois [et al.] // *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* – 2013. – Vol. 10, N 1. – Art. 134. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-10-134>
17. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire / J. Wardle [et al.] // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 42, N 7. – P. 963–970. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00792>
18. Obesity related eating behaviour patterns in Swedish preschool children and association with age, gender, relative weight and parental weight-factorial validation of the Children's Eating Behaviour Questionnaire / V. Svensson [et al.] // *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* – 2011. – Vol. 8, N 1. – Art. 134. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-8-134>
19. Eating behaviour among multi-ethnic adolescents in a middle-income country as measured by the self-reported Children's Eating Behaviour Questionnaire / D. A. Lou [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, N 12. – e82885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082885>
20. Examining behavioural susceptibility to obesity among Canadian pre-school children: the role of eating behaviours / J. C. Spence [et al.] // *Int. J. Pediatr. Obes.* – 2011. – Vol. 6, suppl. 3. – P. e501–e507. <https://doi.org/10.3109/17477166.2010.512087>

21. Maternal report of young children's eating styles. Validation of the Children's Eating Behaviour Questionnaire in three ethnically diverse Australian samples / K. M. Mallan [et al.] // *Appetite*. – 2013. – Vol. 64. – P. 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.01.003>
22. Njardvik, U. The factor structure of the Children's Eating Behaviour Questionnaire: a comparison of four models using confirmatory factor analysis / U. Njardvik, E. K. Klar, F. Thorsdottir // *Health Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 1, N 3. – e28. <https://doi.org/10.1002/hsr2.28>
23. Children's eating behavior, feeding practices of parents and weight problems in early childhood: results from the population-based Generation R Study / P. W. Jansen [et al.] // *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* – 2012. – Vol. 9, N 1. – Art. 130. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-9-130>
24. Eating behaviour and weight in children / L. Webber [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2009. – Vol. 33, N 1. – P. 21–28. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.219>
25. Boswell, N. Eating behavior traits associated with demographic variables and implications for obesity outcomes in early childhood / N. Boswell, R. Byrne, P. S. Davies // *Appetite*. – 2018. – Vol. 120. – P. 482–490. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.10.012>
26. Validation of the Children's Eating Behavior Questionnaire in 3-year-old children of a multi-ethnic Asian population: the GUSTO cohort study / P. L. Quah [et al.] // *Appetite*. – 2017. – Vol. 113. – P. 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.02.024>
27. Eating behaviour and weight status at 2 years of age: data from the Cork BASELINE Birth Cohort Study / E. K. McCarthy [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 69, N 12. – P. 1356–1359. <https://doi.org/10.1038/ejen.2015.130>
28. Prospective associations of appetitive traits at 3 and 12 months of age with body mass index and weight gain in the first 2 years of life / P. L. Quah [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2015. – Vol. 15, N 1. – Art. 153. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0467-8>
29. Development and factor structure of the Baby Eating Behaviour Questionnaire in the Gemini birth cohort / C. H. Llewellyn [et al.] // *Appetite*. – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. 388–396. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.05.324>
30. Гирш, Я. В. Сравнительный анализ пищевого поведения детей различных возрастных групп / Я. В. Гирш, Т. А. Юдицкая // *Бюл. сибир. медицины*. – 2018. – Т. 17, N 2. – С. 21–30.
31. Прилуцкая, В. А. Оценка особенностей пищевого поведения детей раннего возраста / В. А. Прилуцкая // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. – 2017. – Т. 62, N 4. – С. 154.
32. Spahić, R. Children's eating behaviour questionnaire: association with BMI in children aged 3–10 years from Bosnia and Herzegovina / R. Spahić, N. Pranjic // *Public Health Nutrition*. – 2019. – Vol. 22, N 18. – P. 3360–3367. <https://doi.org/10.1017/S1368980019002210>
33. Carnell, S. Measuring behavioural susceptibility to obesity: validation of the child eating behaviour questionnaire / S. Carnell, J. Wardle // *Appetite*. – 2007. – Vol. 48, N 1. – P. 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2006.07.075>
34. Viana, V. Children's Eating Behaviour Questionnaire: associations with BMI in Portuguese children / V. Viana, S. Sinde, J. C. Saxton // *Br. J. Nutr.* – 2008. – Vol. 100, N 2. – P. 445–450. <https://doi.org/10.1017/S0007114508894391>
35. Sparks, M. A. Confirmatory factor analysis of the Children's Eating Behaviour Questionnaire in a low-income sample / M. A. Sparks, C. L. Radnitz // *Eat. Behav.* – 2012. – Vol. 13, N 3. – P. 267–270. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2012.03.002>
36. Kulshrestha, R. Feeding aversion in children with neurodisability and its assessment using CEBQ: a tertiary feeding clinic experience / R. Kulshrestha, M. Dalzell, R. Kumar // *Gastroenterol. Hepatology Res.* – 2018. – Vol. 3, N 2. – P. 017. <https://doi.org/10.24966/ghr-2566/100017>
37. Антропометрический калькулятор WHO (ВОЗ) Anthro v.3.2.2 [Программное средство ВОЗ Anthro для персональных компьютеров] [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://willheal.ru/load/medical_programs/antropometricheskij_kalkuljator_who_voz_anthro/25-1-0-35. – Дата доступа : 26.03.2020.
38. Risk factors contributing to overweight among preschool children / W. Thongbai [et al.] // *Pac. Rim. Int. J. Nurs. Res.* – 2011. – Vol. 15, N 1. – P. 13–27.
39. Associations between dietary patterns, eating behaviours, and body composition and adiposity in 3-year-old children of mothers with obesity / K. V. Dalrymple [et al.] // *Pediatric Obesity*. – 2019. – e12608. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12608>

References

1. Mardones F., Villarroel L., Karzulovic L., Barja S., Arnaiz P., Taibo M., Mardones-Restat F. Association of perinatal factors and obesity in 6- to 8-year-old Chilean children. *International Journal of Epidemiology*, 2008, vol. 37, no. 4, pp. 902–910. <https://doi.org/10.1093/ije/dyn133>
2. Reber A. (ed.). *Oxford Dictionary of Psychology. Vol. 1*. Moscow, Veche AST, 2003. 591 p. (in Russian).
3. Kliegman R. M., Stanton B. M. D., Geme J. St., Schor N. F., Behrman R. E. *Nelson textbook of pediatrics. 19th ed.* Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2011. 2682 p.
4. Könnner A. C., Klöckener T., Brüning J. C. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiology & Behavior*, 2009, vol. 97, no. 5, pp. 632–638. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.027>
5. Inui A., Asakawa A., Bowers C. Y., Mantovani G., Laviano A., Meguid M. M., Fujimiya M. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB Journal*, 2004, vol. 18, no. 3, pp. 439–456. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0641rev>
6. Kenny P. J. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron*, 2011, vol. 69, no. 4, pp. 664–679. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.016>

7. Lutter M., Nestler E. J. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *Journal of Nutrition*, 2009, vol. 139, no. 3, pp. 629–632. <https://doi.org/10.3945/jn.108.097618>
8. Zheng H., Lenard N. R., Shin A. C., Berthoud H.-R. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *International Journal of Obesity*, 2009, vol. 33, no. S2, pp. S8–S13. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.65>
9. Wang G.-J., Volkow N. D., Thanos P. K., Fowler J. S. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *Journal of Addictive Diseases*, 2004, vol. 23, no. 3, pp. 39–53. https://doi.org/10.1300/J069v23n03_04
10. Berridge K. C. ‘Liking’ and ‘wanting’ food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology and Behavior*, 2010, vol. 97, no. 5, pp. 537–550. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.044>
11. Cooke L., Fildes A. The impact of flavour exposure in utero and during milk feeding on food acceptance at weaning and beyond. *Appetite*, 2011, vol. 57, no. 3, pp. 808–811. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.05.317>
12. Cao Y. T., Svensson V., Marcus C., Zhang J., Zhang J.-D., Sobko T. Eating behaviour patterns in Chinese children aged 12–18 months and association with relative weight-factorial validation of the Children’s Eating Behaviour Questionnaire. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2012, vol. 9, no. 1, pp. 5–11. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-9-5>
13. Dubois L., Farmer A., Girard M., Peterson K., Tatone-Tokuda F. Problem eating behaviors related to social factors and body weight in preschool children: a longitudinal study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2007, vol. 4, no. 1, art. 9. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-4-9>
14. Benjasuwantep B., Chaithirayanon S., Eiamudomkan M. Feeding problems in healthy young children: prevalence, related factors and feeding practices. *Pediatric Reports*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 38–42. <https://doi.org/10.4081/pr.2013.e10>
15. Fildes A., van Jaarsveld C. H. M., Llewellyn C. H., Fisher A., Cooke L., Wardle J. Nature and nurture in children’s food preferences. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2014, vol. 99, no. 4, pp. 911–917. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.077867>
16. Dubois L., Diasparra M., Bédard B., Kaprio J., Fontaine-Bisson B., Tremblay R., Boivin M., Pérusse D. Genetic and environmental influences on eating behaviors in 2.5- and 9-year-old children: a longitudinal twin study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2013, vol. 10, no. 1, art. 134. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-10-134>
17. Wardle J., Guthrie C. A., Sanderson S., Rapoport L. Development of the Children’s Eating Behaviour Questionnaire. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2001, vol. 42, no. 7, pp. 963–970. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00792>
18. Svensson V., Lundborg L., Cao Y., Nowicka P., Marcus C., Sobko T. Obesity related eating behaviour patterns in Swedish preschool children and association with age, gender, relative weight and parental weight-factorial validation of the Children’s Eating Behaviour Questionnaire. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2011, vol. 8, no. 1, art. 134. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-8-134>
19. Lou D. A., Moy F. M., Zaharan N. L., Mohamed Z. Eating behaviour among multi-ethnic adolescents in a middle-income country as measured by the self-reported Children’s Eating Behaviour Questionnaire. *PloS ONE*, 2013, vol. 8, no. 12, p. e82885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082885>
20. Spence J. C., Carson V., Casey L., Boule N. Examining behavioural susceptibility to obesity among Canadian preschool children: the role of eating behaviours. *International Journal of Pediatric Obesity*, 2011, vol. 6, suppl. 3, pp. e501–e507. <https://doi.org/10.3109/17477166.2010.512087>
21. Mallan K. M., Liu W.-H., Mehta R. J., Daniels L. A., Magarey A., Battistutta D. Maternal report of young children’s eating styles. Validation of the Children’s Eating Behaviour Questionnaire in three ethnically diverse Australian samples. *Appetite*, 2013, vol. 64, pp. 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.01.003>
22. Njardvik U., Klar E. K., Thorsdottir F. The factor structure of the Children’s Eating Behaviour Questionnaire: a comparison of four models using confirmatory factor analysis. *Health Science Reports*, 2018, vol. 1, no. 3, e28. <https://doi.org/10.1002/hsr.2.28>
23. Jansen P. W., Roza S. J., Vincent W. V. J., Mackenbach J. D., Raat H., Hofman A., Verhulst F. C., Tiemeier H. Children’s eating behavior, feeding practices of parents and weight problems in early childhood: results from the population-based Generation R Study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2012, vol. 9, no. 1, art. 130. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-9-130>
24. Webber L., Hill C., Saxton J., Jaarsveld van C. H. M., Wardle J. Eating Behaviour and Weight in Children. *International Journal of Obesity*, 2009, vol. 33, no. 1, pp. 21–28. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.219>
25. Boswell N., Byrne R., Davies P. S. Eating behavior traits associated with demographic variables and implications for obesity outcomes in early childhood. *Appetite*, 2018, vol. 120, pp. 482–490. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.10.012>
26. Quah P. L., Cheung Y. B., Pang W. W., Toh J. Y., Saw S. M., Godfrey K. M., Yap F., Chong Y. S., Mary C. F. Validation of the Children’s Eating Behavior Questionnaire in 3-year-old children of a multi-ethnic Asian population: the GUSTO cohort study. *Appetite*, 2017, vol. 113, pp. 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.02.024>
27. McCarthy E. K., Chaoimh Cn., Murray D. M., Hourihane J. O., Kenny L. C., Kiely M. Eating behaviour and weight status at 2 years of age: data from the Cork BASELINE Birth Cohort Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2015, vol. 69, no. 12, pp. 1356–1359. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.130>
28. Quah P. L., Chan Y. H., Aris I. M., Pang W. W., Toh J. Y., Tint M. T. [et al.]. Prospective associations of appetitive traits at 3 and 12 months of age with body mass index and weight gain in the first 2 years of life. *BMC Pediatrics*, 2015, vol. 15, no. 1, art. 153. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0467-8>
29. Llewellyn C. H., van Jaarsveld C. H., Johnson L., Carnell S., Wardle J. Development and factor structure of the Baby Eating Behaviour Questionnaire in the Gemini birth cohort. *Appetite*, 2011, vol. 57, no. 2, pp. 388–396. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.05.324>

30. Girsh Ya. V., Yuditskaya T. A. Comparative analysis of eating behavior of children of different age groups. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian medicine], 2018, vol. 17, no. 2, pp. 21–30 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-21-30>
31. Prilutskaya V. A. Assessment of the eating behavior of young children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian bulletin of perinatology and pediatrics], 2017, vol. 62, no. 4, p. 154 (in Russian).
32. Spahić R., Pranjić N. Children's eating behaviour questionnaire: association with BMI in children aged 3–10 years from Bosnia and Herzegovina. *Public Health Nutrition*, 2019, vol. 22, no. 18, pp. 3360–3367. <https://doi.org/10.1017/S1368980019002210>
33. Carnell S., Wardle J. Measuring behavioural susceptibility to obesity: validation of the child eating behaviour questionnaire. *Appetite*, 2007, vol. 48, no. 1, pp. 104–113. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2006.07.075>
34. Viana V., Sinde S, Saxton J. C. Children's Eating Behaviour Questionnaire: associations with BMI in Portuguese children. *British Journal of Nutrition*, 2008, vol. 100, no. 2, pp. 445–450. <https://doi.org/10.1017/S0007114508894391>
35. Sparks M. A., Radnitz C. L. Confirmatory factor analysis of the Children's Eating Behaviour Questionnaire in a low-income sample. *Eating Behaviors*, 2012, vol. 13, no. 3, pp. 267–270. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2012.03.002>
36. Kulshrestha R., Dalzell M., Kumar R. Feeding aversion in children with neurodisability and its assessment using CEBQ: a tertiary feeding clinic experience. *Gastroenterology and Hepatology Research*, 2018, vol. 3, p. 017. <https://doi.org/10.24966/ghr-2566/100017>
37. WHO Anthropometric Calculator (WHO) Anthro v.3.2.2 [The WHO Anthro software for personal computers]. Available at: http://willheal.ru/load/medical_programs/antropometricheskij_kalkuljator_who_voz_anthro/25-1-0-35 (accessed 26.03.2020) (in Russian).
38. Thongbai W., Fongkaew W., Kennedy C. M., Aree P., Patumanond J. Risk factors contributing to overweight among preschool children. *Pacific Rim International Journal of Nursing Research*, 2011, vol. 15, no. 1, pp. 13–27.
39. Dalrymple K. V., Flynn A. C., Seed P. T., Briley A. L., O'Keeffe M., Godfrey K. M., Poston L. Associations between dietary patterns, eating behaviours, and body composition and adiposity in 3-year-old children of mothers with obesity. *Pediatric Obesity*, 2019, e12608. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12608>

Информация об авторах

Прилуцкая Вероника Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: 2489861@rambler.ru

Сукало Александр Васильевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: childill@bsmu.by

Шишко Юлия Александровна – мл. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: shishko.yuliya@mail.ru

Information about the authors

Veranika A. Prilutskaya – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 2489861@rambler.ru

Alexander V. Sukalo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). Email: childill@bsmu.by

Julia A. Shishko – Junior researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shishko.yuliya@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

UDC 616-001-022.17-036.88“2005/2006:2014/201

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-152-157>

Received 21.01.2020

**Evgeniy V. Romanovskiy¹, Aleksndr N. Voloshenyuk¹, Nikolai S. Serdiuchenko²,
Nikolai V. Zavada¹, Ivan N. Ladutsko³**

¹*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus*

²*Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

³*City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus*

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE HOSPITAL LETALITY STRUCTURE DURING SEVERE MECHANICAL INJURY FOR 2005–2006 AND 2014–2015 YEARS

Abstract. The article provides a comparative assessment of data from 131 medical histories and autopsy protocols for those who died from severe mechanical trauma in 2005–2006 in the combined trauma unit of the medical institution “9th City Clinical Hospital” in Minsk with data on 133 case histories and autopsy reports of dead from severe mechanical injury in 2014–2015 in the combined trauma unit of the “City Clinical Emergency Hospital in Minsk”. During the study, general patterns and differences in the structure and dynamics of mortality in combined injuries were determined, which allows us to scientifically substantiate organizational measures to improve medical care for severe mechanical injuries in order to improve the results of diagnosis and treatment of victims at an early hospital stage.

Keywords: severe mechanical trauma, combined injury, polytrauma, mortality, scale assessing the ISS severity

For citation: Romanovskiy E. V., Voloshenyuk A. N., Serdiuchenko N. S., Zavada N. V., Ladutsko I. N. Comparative assessment of the hospital letality structure during severe mechanical injury for 2005–2006 and 2014–2015 years. *Vestsi Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 152–157. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-152-157>

Е. В. Романовский¹, А. Н. Волошенюк¹, Н. С. Сердюченко², Н. В. Завада¹, И. Н. Ладутько¹

¹*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь*

²*Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

³*Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Республика Беларусь*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ ЗА 2005–2006 И 2014–2015 ГГ.

Аннотация. В статье проводится сравнительная оценка данных 131 истории болезни и протоколов вскрытия умерших от тяжелой механической травмы в 2005–2006 гг. в отделении сочетанной травмы УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска с данными 133 историй болезни и протоколов вскрытия умерших от тяжелой механической травмы в 2014–2015 гг. в отделении сочетанной травмы УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска. В ходе исследования определены общие закономерности и различия в структуре и динамике летальности при сочетанной травме, что позволяет научно обосновать организационные мероприятия по совершенствованию медицинской помощи при тяжелых механических повреждениях с целью улучшения результатов диагностики и лечения пострадавших на раннем госпитальном этапе.

Ключевые слова: тяжелая механическая травма, сочетанная травма, политравма, летальность, шкала оценки тяжести травмы ISS

Для цитирования: Сравнительная оценка структуры госпитальной летальности при тяжелой механической травме за 2005–2006 и 2014–2015 гг. / Е. В. Романовский [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 152–157. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-152-157>

Introduction. One of the most pressing problems of modern medicine is the treatment of patients with severe mechanical injury. Hospital mortality with combined trauma still remains at a fairly high level and, according to various authors, ranges from 20 to 60 %. According to WHO statistics, mortality in polytrauma is 11–70 %, and disability 12–66 %. Most victims with combined trauma die at the scene of the accident or during the first days after admission. The main causes of early mortality are swelling and dislocation of the brain, shock and blood loss. After 4 or more days the main causes are infectious complications [1–3].

A major role in the diagnosis and saving the life of the victim is played by time. The speed and quality of diagnostic and therapeutic measures are fundamental in helping victims. Particular attention in case of combined trauma is given to an objective assessment of the severity of the victims conditions and the treatment of, first of all, injuries that threaten the life of the patient – dominant [4–8]. There are no two similar patients with polytrauma; the number of combinations of damage to the anatomical regions and the severity of damage during combined trauma is staggering [9–11]. However, in order to improve the results of treatment, it is necessary to search for general patterns in the formation of optimal tactics in the diagnosis and treatment of patients with severe mechanical trauma.

The aim of the study was to analyze the mortality rate and compare the quality of medical care at an emergency department for victims with severe mechanical trauma in 2005–2006 and in 2014–2015, outline ways to reduce mortality.

Materials and research methods. The article is based on a comparative analysis of 131 case histories and autopsy protocols for those who died from severe mechanical trauma in 2005–2006 in the combined trauma unit of the 9th City Clinical Hospital in Minsk and 133 case histories and autopsy reports of deaths from severe mechanical trauma in 2014–2015 in the combined trauma unit of the City Clinical Emergency Hospital in Minsk. The victims were divided into 2 groups: I (control) – who died in 2005–2006, II (main) – who died in 2014–2015.

The term “polytrauma” was understood as the totality of injuries of two or more anatomical areas of the body while one of them or their combination was an immediate threat to the life of the victim. In assessing the severity of an injury, the generally accepted international ISS (Injury Severity Score) scale was used, which allows a high degree of certainty to objectively express the severity of combined injuries in numbers [12–14]. Thus, the inclusion criteria were defined as: damage by one or more mechanical traumatic agents within two or more anatomical areas of the body and the severity of damage on the ISS ≥ 17 scale. Exclusion criteria were: monoblastic lesions and multidimensional with severity injuries on an ISS scale <17 .

Results and its discussion. A particularly important indicator that can characterize the effectiveness of the treatment of polytrauma is mortality. The number of victims and deaths from combined injuries by groups, as well as mortality are presented in Tab. 1.

Table 1. Real mortality from combined injury in groups

Indicator	I (2005–2006)	II (2014–2015)
Amount with associated injury	467	449
Died (absolute numbers)	131	133
Mortality, %	28.1	29.6

Thus, the real mortality rate during combined trauma from 2005 to 2015 remained practically unchanged and averaged 28.8 %.

Interestingly, over the studied period, a change in the structure of injuries occurred due to the circumstances of the injury. So, if in 2005–2006 the majority of those killed as a result of severe mechanical injury were due to an accident, then in 2014–2015 another circumstance comes first – fall from a height. The distribution of deaths with combined trauma due to the circumstances of the injury is presented in Tab. 2.

Table 2. Distribution of deaths with combined injury due to the circumstances of the injury

Cause of injury	Number of dead (2005–2006)		Number of dead (2014–2015)	
	absolute	%	absolute	%
RTAs	60	45.8	35	26.3
Catatrauma	48	36.6	71	53.4
Crime (beating)	16	12.2	20	15.1
Train injury	2	1.6	3	2.2
Work injury	5	3.8	4	3.0
Total	131	100	133	100

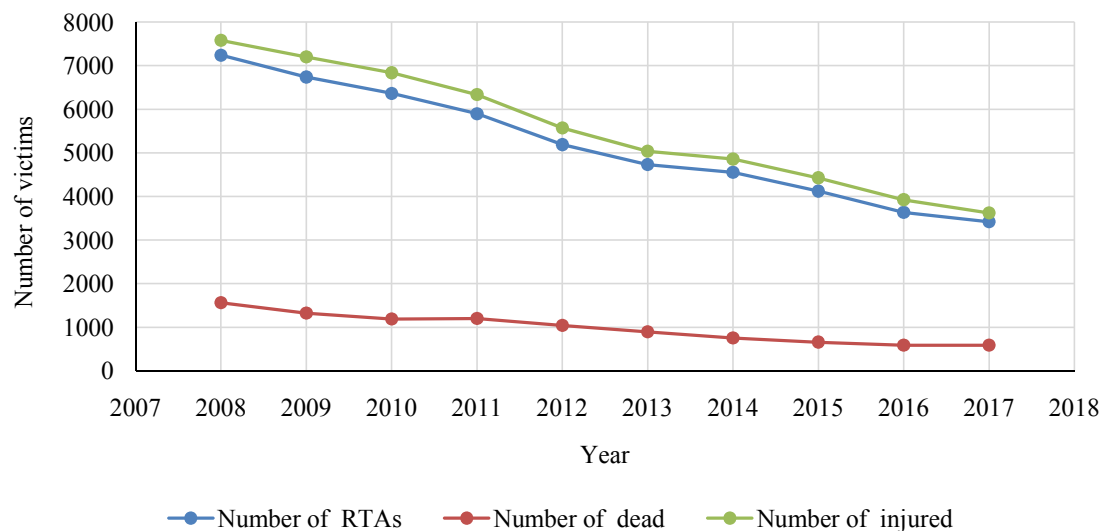


Fig. 1. The dynamics of the number of accidents, dead and wounded

Road traffic injuries are one of the leading causes of direct death of people from injuries due to road traffic accidents (RTAs). Belarus is a country that has been successful in reducing deaths as a result of road accidents, achieved this by improving legislation, as a result of intensified interagency cooperation, including traffic police units with road and municipal organizations into matters of maintaining a street – road network, accident analysis with determining the location of road accident concentrations, monitoring the condition of roads and vehicles, strengthening control over compliance with traffic rules, improving the quality of medical care who gave. The dynamics of the number of accidents, fatalities and injuries from 2008 to 2017 shown in Fig. 1.

About 80 % of accidents occur in the country every year through the fault of drivers, more than 25 % of them occur in accidents involving people under 23 years of age. One of the main causes of road crashes is driving while intoxicated. The level of alcohol in the blood reaching 0.1 ‰ increases the risk of an accident three times, compared with the level of 0.05 ‰. Accidents committed through the fault of drunk drivers have particularly severe consequences. In most incidents, innocent people suffer for this reason. Significant successes have been achieved in reducing accidents involving drunk drivers, but so far, they have not been able to completely get rid of this problem. Statistics of accidents caused by drunk drivers from 2008 to 2017 presented in Fig. 2.

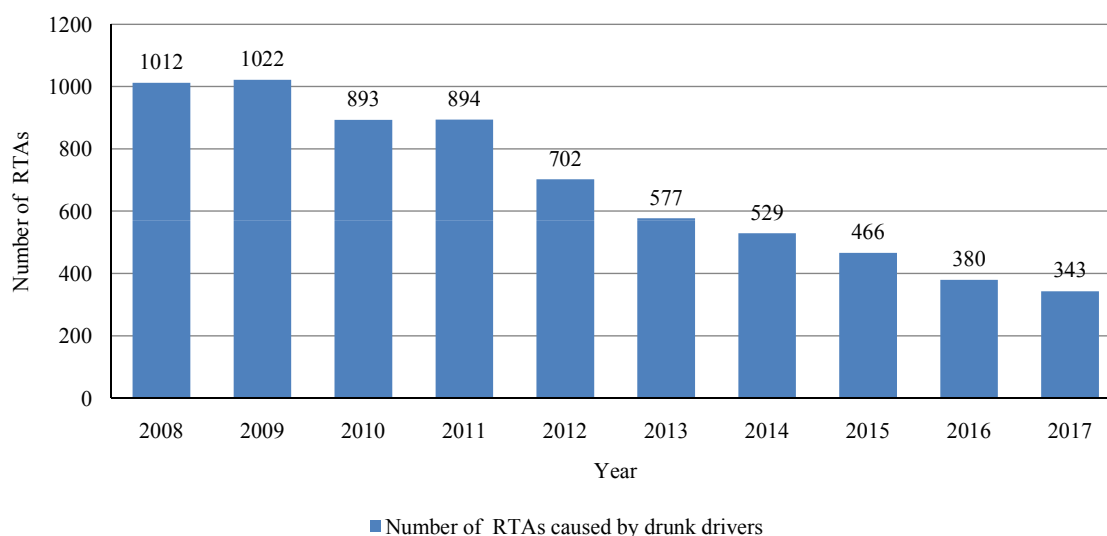


Fig. 2. Statistics of RTAs caused by drunk drivers

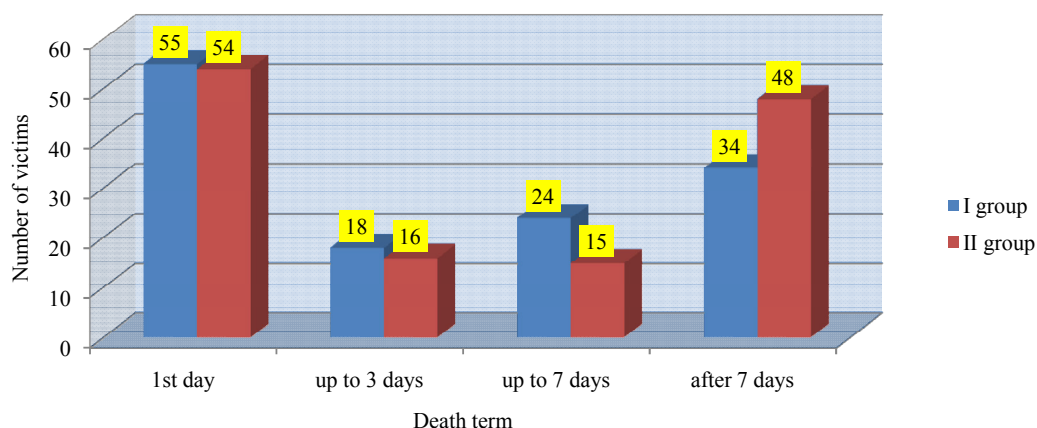


Fig. 3. The distribution of patients by death

The situation with fall from a height is quite acute. It occupies a significant part in the structure of mortality in severe mechanical trauma. This is mainly due to the large number of suicides in the Republic of Belarus. The latest WHO report used statistics for 2016–2042 people died by suicides in our country. 26.2 suicide cases per one hundred thousand people make it 5th highest worldwide. The main way to commit suicide is by hanging, which is 50 % of self-inflicted deaths. The number of deaths resulting from fall from a height is up to 30 % of the total.

Among the victims, men predominated in both groups. The sex distribution was as follows: in group I there were 94 men (71.7 %) and 37 women (28.3 %), in group II there were 91 men (68.4 %) and 42 women (31.6 %). Most often, people of working age from 20 to 60 years old died from severe mechanical injuries: in group I – 88 people out of 131 (67.2 %), in group II – 90 people out of 133 (67.7 %). In 49 people (37.4 %) from group I alcohol intoxication was detected, from II – in 74 (55.6 %).

The number of deaths during the first days from the moment of admission in group I was 55 (42 %), of which 27 (20.6 %) died during the first 3 hours, up to three days – 18 (13.7 %), up to 7 days – 24 (18.3 %). The number of resuscitation “long-livers” (died after 7 days) – 34 (26 %). In group II – during the first days from the moment of receipt – 54 (40.6 %), of which during the first 3 hours – 36 (27.1 %), up to three days – 16 (12.0 %), up to 7 days – 15 (11.3 %), after 7 days – 48 (36.1 %). The distribution of the deaths, depending on the timing of the lethal outcome, is shown in Fig. 3.

As can be seen from the above data, the number of resuscitation “long-livers” has increased, which indicates the improvement of the healthcare organization, the improvement of the quality of diagnosis and timely started and continuous intensive care. Those who died within the next 3 hours and during the first day had, as a rule, critical injuries, the survival of which was initially regarded as dubious (ISS ≥ 50). The distribution of the dead depending on the severity of the damage is presented in Tab. 3.

Table 3. Distribution of deaths depending on the severity of the damage

ISS scores	Number of dead (2005–2006)		Number of dead (2014–2015)	
	absolute	%	absolute	%
Up to 20	10	7.6	9	6.8
21–35	45	34.4	35	26.3
36–50	28	21.4	27	20.3
Over 50	48	36.6	62	46.6
Total	131	100	133	100

The largest group of dead was victims with a severity of injury of more than 50 points, with a mortality rate of 75 %, with a severity level of 36 to 50 – 50 %, and with a total score of up to 20, mortality reaches 10 %. From the above data it is seen that for a selected period there is a tendency to increase the number of victims with a higher severity of damage. Mortality from concomitant injury is largely characterized by dominant damage. The distribution of the dominant damage in the dead was as follows (Tab. 4).

T a b l e 4. Distribution of deaths by dominant damage

Type of damage	Number of dead (2005–2006)		Number of dead (2014–2015)	
	absolute	%	absolute	%
Head and neck injury	31	23.7	60	45.1
Chest injury	26	19.8	16	12.0
Abdominal injury	22	16.8	23	17.3
Musculoskeletal injury	3	2.3	11	8.3
Trauma to two or more areas	49	37.4	23	17.3
Total	131	100	133	100

In group I, among the dead, the victims with damage to two or more anatomical areas, head and neck injuries, and abdomen were predominant. In group II, damage to the head and neck comes first, then two or more anatomical areas of the body and trauma to the abdomen. The immediate cause of death in the early period was severe multiple injuries to internal organs, bones and soft tissues, causing acute blood loss and shock, swelling and dislocation of the brain. Over a period of more than 3 days, pneumonia, embolism, and multiple organ failures were the immediate causes of the injury (Tab. 5).

T a b l e 5. Mortality depending on the immediate cause of death

Cause of death	Number of dead (2005–2006)		Number of dead (2014–2015)	
	absolute	%	absolute	%
Swelling and dislocation of the brain	34	25.9	43	32.3
Shock and acute blood loss	31	23.7	34	25.6
Pneumonia	39	29.9	21	15.8
Purulent intoxication and sepsis	12	9.2	10	7.5
Embolism	5	3.8	13	9.7
Multiple organ failure	10	7.6	12	9.1
Total	131	100	133	100

Death from edema and dislocation of the brain prevailed in the group with a dominant head injury. Pneumonia was also the main cause in patients with leading head injury, which is associated with aspiration of blood, cerebrospinal fluid and gastric contents during prolonged mechanical ventilation. Acute hemorrhage and shock most often developed in cases of damage where the source of bleeding was the liver, spleen, retroperitoneal vessels and pelvis. Thrombotic and fat embolism were observed in patients with musculoskeletal damage (mainly the pelvis, thigh and lower leg).

Conclusions

1. Data indicate a high level of hospital mortality in severe mechanical trauma.
2. The number of victims with a higher severity of injuries increased (ISS > 50).
3. Significant successes have been achieved in reducing road traffic injuries, and a fall from the top comes first because of injuries.
4. There is an increase in the number of resuscitation “long-livers”, which indicates the improvement of the healthcare organization for such patients.
5. Despite the fairly high level of care for patients with polytrauma, it is necessary to further improve the system of medical care for victims.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Zavada N. V. Medical care for victims with combined trauma in a multidisciplinary hospital. *Ekstremnaya meditsina* [Emergency medicine], 2018, vol. 7, no. 2, pp. 184–208 (in Russian).
2. Voloshenyuk A. N., Zavada N. V., Stebunov S. S., Khilimon D. A., Shnaider A. G., Filinov S. V. Analysis of hospital mortality in combined trauma. *Ekstremnaya meditsina* [Emergency medicine], 2012, vol. 2, no. 2, pp. 67–74 (in Russian).

3. Baker S. P., O'Neill B., Haddon W. (Jr.), Long W. B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 1974, vol. 14, no. 3, pp. 187–196.
4. Romanovskiy E. V., Voloshenyuk A. N., Serdiuchenko N. S. Experience of providing emergency assistance in case of severe mechanical trauma at an early hospital stage. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, no. 1, pp. 93–98 (in Russian).
5. Saltzherr T. P., Visser A., Ponsen K. J., Luitse J. S., Goslings J. C. Complications in multitrauma patients in a Dutch level 1 trauma center. *Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 2010, vol. 69, no. 5, pp. 1143–1146. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318cb85bb>
6. Pfeifer R., Teuben M., Andruszkow H., Barkatali B. M., Pape H.-C. Mortality patterns in patients with multiple trauma: a systematic review of autopsy studies. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 2, p. e0148844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148844>
7. Romanovskiy E. V., Voloshenyuk A. N., Filinov S. V. Topical issues of organizing assistance in case of severe mechanical trauma in the Republic of Belarus. *Ekstrennaya meditsina [Emergency medicine]*, 2018, vol. 7, no. 2, pp. 139–147 (in Russian).
8. Inozemtsev E. O., Grigor'ev E. G., Apartsin K. A. The actual issues of associated injuries (from the materials of Polytrauma journal). *Politravma [Polytrauma]*, 2017, no. 1, pp. 6–11 (in Russian).
9. Zavada N. V., Voloshenyuk A. N., Stebunov S. S., Khilimon D. A., Filinov S. V. Mortality in combined injury and ways to reduce it. *Khirurgia. Vostochnaya Evropa [Surgery. Eastern Europe]*, 2012, no. 1, pp. 125–131 (in Russian).
10. Naumann D. N., Vincent L. E., Pearson N., Beaven A., Smith I. M., Smith K. [et al.]. An adapted Clavien-Dindo scoring system in trauma as a clinically meaningful nonmortality endpoint. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2017, vol. 83, no. 2, pp. 241–248. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000001517>
11. De Vries R., Reininga I. H. F., Pieske O., Lefering R., Moumni M. E., Wendt K. Injury mechanisms, patterns and outcomes of older polytrauma patients – an analysis of the Dutch Trauma Registry. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 1, p. e0190587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190587>
12. Kocuvan S., Brilej D., Stropnik D., Lefering R., Komadina R. Evaluation of major trauma in elderly patients – a single trauma center analysis. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2016, vol. 128, no. S7, pp. 535–542. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1140-4>
13. Hildebrand F., Pape H.-C., Horst K., Andruszkow H., Kobbe P., Simon T.-P., Marx G., Schürholz T. Impact of age on the clinical outcomes of major trauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2016, vol. 42, no. 3, pp. 317–332. <https://doi.org/10.1007/s00068-015-0557-1>
14. Probst C., Zelle B. A., Sittaro N. A., Lohse R., Krettek Ch., Pape H. C. Late death after multiple severe trauma: when does it occur and what are the causes? *Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 2009, vol. 66, no. 4, pp. 1212–1217. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318197b97c>

Information about the authors

Evgeniy V. Romanovskiy – Postgraduate student. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: romanovsky.evgeniy@gmail.com

Aleksandr N. Voloshenyuk – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: info@belmapo.by

Nikolai S. Serdiuchenko – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus. Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Nikolai V. Zavada – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: info@belmapo.by

Ivan N. Ladutsko – Head of the Department. City Clinical Emergency Hospital (58, Kizhevator Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: minsk.bsmp@gmail.com

Информация об авторах

Романовский Евгений Владимирович – аспирант. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. Петруся Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: romanovsky.evgeniy@gmail.com

Волошенко Александр Николаевич – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. Петруся Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: info@belmapo.by

Сердюченко Николай Сергеевич – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь Отделения медицинских наук НАН Беларуси. Президиум НАН Беларуси (пр. Скорины, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

Завада Николай Васильевич – д-р мед. наук, профессор. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. Петруся Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: info@belmapo.by

Ладутько Иван Николаевич – заведующий отделением. Городская клиническая больница скорой медицинской помощи (ул. Кижеватова, 58, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: minsk.bsmp@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.39-039.41:575.174.015.3]-091

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-158-169>

Поступила в редакцию 29.05.2019

Received 29.05.2019

**Т. Н. Гриневич, С. А. Лялик, В. А. Басинский, Т. Т. Штабинская,
К. М. Бутолина, Д. М. Максимов**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ГЕМОСТАЗА

Аннотация. Проведен анализ морфологических характеристик плацентарной ткани у женщин с ранними репродуктивными потерями с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) в зависимости от наличия полиморфных вариантов генов металлопротеиназ и гемостаза. Установлено, что у пациенток с ПНБ площадь трофобласта плаценты значимо больше ($p < 0,003$), а площадь ворсин хориона меньше ($p < 0,04$), чем в группе женщин с реализованной репродуктивной функцией. Тромбоз сосудов хориона, некрозы и кальцинаты в плаценте при ПНБ выявлены в 80,0 % ($p = 0,001$), 93,3 % ($p = 0,001$) и 30,0 % ($p = 0,049$) случаев соответственно, что достоверно выше, чем в группе сравнения. У пациенток с ПНБ с генотипом Т/Т полиморфизма 735 С/Т гена *MMP-2* площадь трофобласта значимо ($p < 0,05$) больше, чем с С/С генотипом, достоверно чаще встречаются острое полнокровие ($p = 0,02$) и межворсинчатые кровоизлияния ($p = 0,02$). У пациенток с генотипом С/Т полиморфизма 735 С/Т гена *MMP-2* отек и дистрофические изменения ворсин хориона, некрозы плаценты определяются чаще ($p = 0,02$), чем у женщин с генотипом С/С. У носительниц аллеля Т полиморфизма 735 С/Т гена *MMP-2* в плаценте достоверно чаще встречаются некрозы, чем при генотипе СС; носительство аллеля Т также ассоциируется с большими значениями относительной площади трофобласта и стромально-межворсинчатого соотношения, а также с меньшей величиной соотношения площади межворсинчатого пространства и общей площади.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, морфометрия, плацента, полиморфизм генов, металлопротеиназы, гемостаз

Для цитирования: Особенности гистологического строения плаценты у женщин с привычным невынашиванием беременности в зависимости от полиморфных вариантов генов систем металлопротеиназ и гемостаза / Т. Н. Гриневич [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. наук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 158–169. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-158-169>

**Tatyana N. Grinevich, Sergey A. Lyalik, Victor A. Basinsky, Tatyana T. Shtabinskaya,
Caroline M. Butolina, Denis M. Maximov**

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

FEATURES OF THE HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE DEPENDING ON POLYMORPHIC VARIANTS OF THE METALLOPROTEINASE AND HEMOSTASIS SYSTEMS

Abstract. The article is devoted to the analysis of the morphological characteristics of placental tissue in women with early reproductive losses with recurrent miscarriage, depending on the presence of polymorphic variants of metalloproteinases and hemostasis. It was established that in women with recurrent miscarriage, the area of the trophoblast of the placenta is significantly larger ($p < 0.003$), the area of the chorionic villi is smaller ($p < 0.04$) than in the group of women with implemented reproductive function. Thrombosis of the chorionic vessels, necrosis and calcinates in the placenta with PNF were detected in 80.0 % ($p = 0.001$), 93.3 % ($p = 0.001$), and 30.0 % ($p = 0.049$) of cases, respectively, which is significantly higher than in the comparison group. In patients with PNP with the T/T genotype of the 735 C/T polymorphism of the *MMP-2* gene, the trophoblast area is significant ($p < 0.05$) more than with the C/C genotype, acute full-back ($p = 0.02$) and intervillous hemorrhage ($p = 0.02$). In women with the C/T genotype of the polymorphism 735 C/T of the *MMP-2* gene, edema and dystrophic changes in the chorionic villi, placental necrosis are determined more often ($p = 0.02$) than with the C/C genotype. In carriers of the T allele of the polymorphism 735 C/T of the *MMP-2* gene in the placenta, necrosis is significantly more common than in the CC genotype; the carriage of the T allele is also associated with large values of the relative area of the trophoblast and the stromal-intervillous relation, as well as with a smaller value of the ratio of the intervillous space area to the total area of the photograph.

Keywords: recurrent miscarriage, morphometry, placenta, gene polymorphism, metalloproteinases, hemostasis

For citation: Grinevich T. N., Lyalikov S. A., Basinsky V. A., Shtabinskaya T. T., Butolina C. M., Maximov D. M. Features of the histological structure of the placenta in women with recurrent miscarriage depending on polymorphic variants of the metalloproteinase and hemostasis systems. *Vesti Natsyonal'nai akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 158–169 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-158-169>

Введение. Невынашивание беременности (НБ) является одной из весьма актуальных проблем современного акушерства и гинекологии, что определяется ее социальной и медицинской значимостью [1–3]. Несмотря на значительные успехи акушерско-гинекологической службы, частота встречаемости этой формы патологии остается стабильно высокой и достигает 25 % от общего числа всех клинически выявленных беременностей [4]. В I триместре частота НБ достигает 50–70 %, во II – 18–20, в III – 7–30 %. Максимальное число самопроизвольных аборт (81,1 %) отмечается в I триместре, причем в 38 % случаев – в первые 7–8 недель. Ранний аборт (4–5 недель), на долю которого приходится 8 % от всех беременностей, часто остается нераспознанным [5]. Особое место в НБ отводится проблеме привычной потери плода. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, привычным невынашиванием беременности (ПНБ) считается наличие в анамнезе женщины подряд трех и более самопроизвольных прерываний беременности в сроках до 22 недель [6]. Частота ПНБ в популяции составляет 2 % от числа беременностей [7]. По статистическим данным, только в Гродненской области у женщин ежегодно регистрируется от 600 до 1200 выкидышей [8], что в значительной мере определяет отрицательный прирост населения. В то же время, по данным мировой литературы, при своевременном выявлении причины и коррекции нарушений рождение жизнеспособных детей у женщин с привычным выкидышем достигает 70–97 % [9].

Причины невынашивания чрезвычайно разнообразны [10–13]. Среди них одни являются предрасполагающими, а другие – разрешающими. Первые ведут к прерыванию беременности, вызывая изменения со стороны плодного яйца, вторые нарушают связь плодного яйца с материнским организмом. Несмотря на то что современные диагностические возможности позволяют верифицировать их с большой точностью [14, 15], не всегда удается достичь желаемого результата. В связи с этим необходим поиск новых факторов, отрицательно влияющих на течение беременности в ранние сроки, а также методов их диагностики [10, 16, 17].

Одной из причин развития ПНБ являются наследственные дефекты свертывания крови, или тромбофилии [16, 17]. Генетические формы тромбофилии среди причин ПНБ, по данным авторов, составляют 10–30 % [18, 19]. Уже с самых ранних сроков физиологическая беременность сама по себе является тромбофилическим состоянием, при котором в 5–6 раз повышается риск венозных тромбозов [19]. Наследственные тромбофилические дефекты гемостаза усугубляют физиологическую гиперкоагуляцию во время беременности и нередко активизируют процессы внутрисосудистого тромбогенеза, что в свою очередь приводит к нарушению жизнедеятельности имплантировавшегося плодного яйца, на более поздних сроках беременности – плода, а в последующем – к неблагоприятному исходу беременности [20, 21]. Наличие тех или иных аллельных вариантов генов играет роль своеобразного преморбидного фона, в рамках которого могут развиваться различные гестационные осложнения, включая НБ. Причем носители аллеля, предрасполагающего к тромбофилии, могут вообще не иметь никакой клинической симптоматики заболевания до появления внешних провоцирующих факторов, к числу которых относится и беременность. Поэтому большинство генетических форм тромбофилии клинически проявляются именно в период гестационного процесса, значительно повышая риск развития осложненной беременности.

Анализ структурных изменений последа позволяет установить причины и характер патологии во время беременности, их связь с нарушением развития плода, определить возможный путь нарушений, прогнозировать течение послеродового и раннего неонатального периодов, разработать пути лечения и профилактики при следующей беременности [22–23].

Цель данного исследования – провести анализ морфологических характеристик плацентарной ткани у женщин с ранними репродуктивными потерями с привычным невынашиванием беремен-

ности в зависимости от полиморфных вариантов генов металлопротеиназ (*MMP-2* 735 C/T, *TIMP-2* 418 G/C) и системы гемостаза (фактора V (LEIDEN) 1691 G/A, *PAI-1* 675 4G/5G, *FGF* 455 G/A).

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно». С целью выполнения поставленных задач обследовано 58 пациенток с ПНБ и ранними репродуктивными потерями (до 12 недель беременности) в анамнезе (основная группа). Морфометрическая оценка проводилась в гистологических препаратах плацентарной ткани, спонтанно прервавшихся или ранее замерших беременностей. Возраст наблюдаемых женщин составил 20–43 года, медиана (Me) – 29,7 года, нижняя квартиль (Q_{25}) – 26,0 года, верхняя квартиль (Q_{75}) – 33,0 года. Критериями включения были ПНБ, т. е. наличие в анамнезе женщины подряд трех и более самопроизвольных прерываний беременности в сроках до 22 недель и наличие информированного согласия на проведение исследования. Всем женщинам этой группы осуществлялось комплексное обследование для установления причин невынашивания: исследовали гормональный и инфекционный статус, проводили ультразвуковое исследование, определяли маркеры антифосфолипидного синдрома.

Критериями невключения в исследование явились: наличие анатомических дефектов матки; наличие генетических и эндокринных нарушений; наличие инфекций, передающихся половым путем; перенесенные в течение двух недель, предшествующих обследованию, острые заболевания или обострения хронической патологии, соматические и гинекологические заболевания, влияющие на репродуктивную функцию.

Контрольную группу составили 36 женщин с тремя и более физиологическими родами в анамнезе без существенных осложнений, не имеющих клинических проявлений повышенного тромбообразования. Контролем служили образцы хориальной ткани, взятые при искусственном аборте. У женщин этой группы был благоприятный акушерский анамнез, отсутствовали самопроизвольные выкидыши и другие акушерские осложнения. Возраст женщин контрольной группы составил от 24 до 48 лет, медиана (Me) – 37,2 года, нижняя квартиль (Q_{25}) – 28,0 года, верхняя квартиль (Q_{75}) – 42,0 года.

Образцы плацентарной ткани величиной 0,5×0,5 см фиксировали в 10 %-ном нейтральном формалине, обезживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 5–6 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином [24]. Забор кусочков ткани осуществляли из центральной, парацентральной и краевой частей плаценты, кроме того, один кусочек забирали с хориальной пластинкой, другой – с материнской поверхности.

Для морфометрического исследования использовали компьютерную систему анализа изображений. Телеметрическая установка включала цифровую видеокамеру, совместимый с ней световой микроскоп, персональный компьютер с установленной на его жесткий диск программой Photom131. Определяли площадь поверхности объектов в пикселях и в процентах, результаты измерений автоматически вносили в предварительно созданную таблицу для последующей статистической обработки.

Морфометрическая оценка включала измерение площади следующих структур плацентарной ткани: ворсин, стромы, сосудов, трофобластического эпителия ворсин и интервиллезного пространства.

Алгоритм морфометрической оценки ворсин хориона включал: 1) определение их площади по внешнему контуру эпителиального покрова; 2) измерение общей площади стромы ворсин по внутреннему контуру их эпителиального покрова; 3) расчет площади трофобластического эпителия по разнице площади ворсин и общей площади стромы; 4) измерение площади сосудов по их внешнему контуру.

На основании полученных данных рассчитывали: 1) соотношение площади стромы к общей площади ($S_{str}/S_{общ}$); 2) сосудисто-ворсинчатое соотношение (S_c/S_v); 3) сосудисто-стромальное соотношение (S_c/S_{str}); 4) стромально-ворсинчатое соотношение (S_{str}/S_v); 5) стромально-межворсинчатое соотношение (S_{str}/S_{iv}); 6) сосудисто-межворсинчатое соотношение (S_c/S_{iv}); 7) соотношение площади межворсинчатого пространства к общей площади ($S_{iv}/S_{общ}$).

Патологические изменения плацентарной ткани, такие как острое полнокровие, тромбоз сосудов, отек, склероз, дистрофические изменения и наличие синтициальных почек ворсин хориона, кровоизлияния в межворсинчатом пространстве, некрозы и кальцинаты, оценивали полуколичественно (в баллах от 0 до 3).

Молекулярно-биологическое исследование заключалось в выявлении с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) полиморфизмов генов: коагуляционного фактора V (Лейденская мутация) 1691 G/A, ингибитора активатора плазминогена I типа (*PAI-1* 675 4G/5G), фибриногена (*FGB* 455 G/A) металлопротеиназы (*MMP-2* 735 C/T) и тканевого ингибитора металлопротеиназы (*TIMP-2* 418 G/C).

Геномную ДНК из лейкоцитов цельной крови пациенток с ПНБ и контрольной группы выделяли согласно инструкции производителя в асептических условиях с использованием набора реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК–экспресс–кровь» (НПО «Литех», Россия).

Генетические полиморфизмы в гене коагуляционного фактора V 1691 G/A (Arg506Gln) (Лейденская мутация) исследовали с помощью аллель-специфической ПЦР и последующей детекцией методом горизонтального электрофореза с использованием комплекта реагентов SNP-экспресс производства НПФ «Литех» (Россия) согласно инструкции по применению. С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Разделение продуктов амплификации осуществляли в 3 %-ном агарозном геле, приготовленном на TAE буфере, методом горизонтального электрофореза. Для визуализации результатов электрофореза использовали систему гель-электрофореза Sub-Cell GT Agarose Gel (Bio-Rad, США), в качестве красителя вносили 1 %-ный раствор бромистого этидия. Фрагменты анализируемой ДНК проявлялись в виде светящихся оранжево-красных полос под УФ-излучением с длиной волны 310 нм. Анализ и документирование гелей осуществляли с помощью системы гель-документирования Gel Doc XR+ Imaging System (Bio-Rad, США).

Для качественного анализа наличия или отсутствия мутации в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (*PAI-1*) 675 4G/5G производилась ПЦР SNP-экспресс-SHOT с использованием реагентов фирмы «Литех» (Россия) согласно инструкции. Для работы с комплектом реагентов SNP-экспресс-SHOT использовали следующие каналы: канал HEX/Yellow – Аллель 1 и канал FAM/Green – Аллель 2. Детекцию продуктов амплификации осуществляли с помощью прибора автоматически в каждом цикле амплификации. На основании полученных данных управляющая программа строила кривые накопления флуоресцентного сигнала по заданному для образцов каналу.

Качественный анализ наличия или отсутствия мутации в гене фибриногена (*FGB*) 455 G/A проводили с помощью комплекта реагентов для амплификации SNP-экспресс-PB (НПФ «Литех», Россия). Продукты ПЦР детектировали в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-Gene Q5. Анализ осуществляли по кривым накопления фонового сигнала от каждого образца. Для работы с реагентами использовали канал FAM в присутствии красителя SYBR Green I. Детекция продуктов амплификации осуществляли прибором Rotor-Gene Q5 автоматически в каждом цикле амплификации (приблизительное время работы – 1 ч). Результат считался положительным, если значение FAM_{ct} образца составляло менее 27, отрицательным – при его значении более 30. В общем случае неспецифические слабоинтенсивные кривые (амплификация с неспецифических праймеров, праймер-димеры) выходят на 6–10 циклов позже специфических. Для гетерозиготного образца с наследственной мутацией разница циклов выхода кривых накопления флуоресцентного продукта с нормальным и мутантным вариантами находилась в пределах 1–1,5 цикла.

Для выявления исследуемых полиморфизмов в тканях плаценты пациенток с ПНБ и здоровых лиц ДНК выделялась из срезов архивных тканей плаценты, фиксированных в формалине и залитых в парафиновые блоки, с использованием фирменного набора QIAamp® DNA FFPE Tissue (QIAGEN, Германия).

Полиморфные варианты генов *MMP-2* 735 C/T и *TIMP-2* 418 G/C выявляли методом ПЦР с определением длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Для поиска нуклеотидных последовательностей искомым генов использовали банк аннотированных нуклеотидных по-

следовательностей GenBank Национального Центра Биотехнологической Информации США (GenBank NCBI USA) (<http://www.t.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Установлен следующий нуклеотидный состав праймеров (GenBank NCBI, США) (<http://www.t.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>): для выявления полиморфизма *MMP-2* – ATAGGGTAAACCTCCCCACATT-for, и GGTA AAAATGACCCTGAGACCTG-rev; для выявления полиморфизма *TIMP-2* – CGTCTCTTGTGGCTGGTCA-for, CCTTCAGCTCGACTCTGGAG-rev.

Синтез олигонуклеотидов для проведения ПЦР осуществлялся в компании ОДО «Праймтех» (Беларусь). Полученные ПЦР-продукты подвергали рестрикционному анализу с использованием эндонуклеаз Aval (BsoBI) для *TIMP-2* (418 G/C) и HinfI для *MMP-2* (736 C/T) (Jena Bioscience, Великобритания). Для реакции амплификации использовали универсальную готовую реакционную смесь Quick-load Taq 2X Master Mix (ОДО «Праймтех», Беларусь).

Реакционная смесь для ПЦР-амплификации содержала 50 мМ KCl, 1,75 мМ MgCl₂, 0,1 % (масса/объем) Тритон X-100, 0,2 мг/мл BSA и 10 мМ Трис-HCl (pH 8,5), 10 мМ каждого из четырех дНТФ, 1 U Taq ДНК-полимеразы (Promega, США). Температуру отжига для каждого праймера определяли опытным путем.

Реакцию амплификации проводили в объеме 25 мкл, включая объем пробы ДНК – 2 мкл. Для приготовления реакционной смеси в отдельной пробирке из расчета на каждую реакцию смешивали по 1,5 мкл праймеров (прямой и обратный), по 12,5 мкл реакционной смеси Quick-load Taq 2X Master Mix («Праймтех», Беларусь) и по 7,5 мкл дионизированной воды (ddH₂O) (Jena Bioscience, Германия). Далее пробирки помещали в амплификатор-термоциклер 2720 Thermal Cycler (Applied Biosystems, США) и задавали соответствующую программу амплификации.

Продукт амплификации гена *MMP-2* 736 C/T предварительно денатурировали при 95 °С в течение 5 мин, затем повторяли 35 циклов при 94 °С в течение 45 с, при 62 °С в течение 45 с и при 72 °С в течение 1 мин для полимеразы-опосредованного удлинения затравки с одним последним циклом при 72 °С в течение 10 мин.

Продукт амплификации гена *TIMP-2* 418 G/C предварительно денатурировали при 94° в течение 2 мин, затем повторяли 35 циклов при 94 °С в течение 30 с, при 59 °С в течение 30 с и при 72 °С в течение 30 с для полимеразы-опосредованного удлинения затравки с одним последним циклом при 72 °С в течение 7 мин.

ПЦР-продукты гена *MMP-2* 736 C/T были подвергнуты рестрикционному анализу с использованием фермента рестрикции HinfI, для гена *TIMP-2* 418 G/C – Aval (Jena Bioscience, Германия). Рестрикционный анализ проводили в соответствии с инструкцией изготовителя (Jena Bioscience, Германия). К 15 мкл реакционной смеси, содержащей 2,5 мкл соответствующего 10-кратного буферного раствора, 12 мкл ddH₂O и 0,5 мкл 10 U рестрикционного фермента (Hinf I/Aval), добавляли 10 мкл продукта ПЦР (общий объем 25 мкл). Реакционную смесь инкубировали при 37 °С 3 ч. Реакцию останавливали путем воздействия высокой температуры – 80 °С в течение 20 мин (Hinf I) или 65 °С в течение 20 мин (Aval).

Продукты ферментации подвергали электрофорезу в 2 %-ном агарозном геле, приготовленном на 10-кратном трис-боратном буфере, с окрашиванием бромидом этидия с помощью системы гель-электрофореза Sub-Cell GT Agarose Gel (Bio-Rad, США). Пробы (по 10 мкл) вносили в лунки геля. По окончании электрофореза и окрашивания геля бромистым этидием на основании размеров фрагментов и расстояний их пробега в геле вычисляли размеры исследуемых фрагментов. Для оценки молекулярного веса фрагментов использовали маркеры молекулярного веса ДНК DNA Ladder 20 bp, 50 bp (Jena Bioscience, Германия). Результаты электрофореза визуализировали на трансиллюминаторе Sub-Cell GT Agarose Gel (Bio-Rad, США).

При анализе гена *MMP-2* 736 C/T выявлено три фрагмента длиной 300, 254 и 46 bp, соответствующих разным генотипам. О наличии генотипа C/C в исследуемом образце судили по наличию фрагмента длиной 300 bp. О наличии генотипа C/T в исследуемом образце судили по наличию трех фрагментов длиной 300, 254 и 46 bp. О наличии генотипа T/T в исследуемом образце судили по наличию фрагментов длиной 254 и 46 bp.

При анализе гена *TIMP-2* 418 G/C выявлено четыре фрагмента длиной 253, 230, 51 и 23 bp, соответствующих разным генотипам. О наличии генотипа C/C в исследуемом образце судили

по наличию фрагментов длиной 253 и 51 bp. О наличии генотипа G/C в исследуемом образце судили по наличию четырех фрагментов длиной 253, 230, 51 bp и 23 bp. О наличии генотипа G/G в исследуемом образце судили по наличию фрагментов длиной 230, 51 и 23 bp.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Результаты статистической обработки представлены в виде величины верхней (Q_{75}) и нижней (Q_{25}) квартилей и медианы (Me) – Me (Q_{25} – Q_{75}).

Результаты и их обсуждение. Сравнительная характеристика гистологического строения трофобласта и ворсин хориона у женщин с ПНБ и женщин без репродуктивных потерь (контрольная группа) представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Морфометрические показатели плацентарной ткани у женщин с ПНБ и у женщин без репродуктивных потерь

Table 1. Morphometric indicators of placental tissue in women with recurrent miscarriage and in women without reproductive loss

Показатель	Женщины с ПНБ	Контрольная группа	<i>p</i>
S ворсин, пикс.	515251,9 (431321,5–540834,5)	782152,6 (539505,0–1065996)	
S ворсин, %	39,4 (31,5–47,4)	40,4 (27,4–53,0)	0,04
S сосудов, %	1,95 (1,18–4,51)	1,56 (0,89–2,91)	
S трофобласта, пикс.	758382,7 (604627,5–910527,0)	154425,1 (130408,5–174700)	
S трофобласта, %	26,7 (22,5–28,2)	6,8 (4,6–9,0)	0,003
$S_{str}/S_{общ}$	0,32 (0,29–0,36)	0,30 (0,20–0,40)	
S_c/S_v	0,06 (0,04–0,10)	0,04 (0,03–0,08)	
S_c/S_{str}	0,08 (0,05–0,14)	0,06 (0,04–0,10)	
$S_{iv}/S_{общ}$	0,35 (0,261–0,41)	0,59 (0,44–0,72)	
S_{tr}/S_{tr}	0,26 (0,11–0,45)	0,23 (0,10–0,36)	
S_{tr}/S_v	0,23 (0,19–0,27)	0,20 (0,18–0,21)	
S_{tr}/S_{iv}	0,31 (0,21–0,52)	0,14 (0,10–0,24)	
S_c/S_{iv}	0,06 (0,03–0,13)	0,03 (0,01–0,05)	

Выявлены различия гистологического строения трофобласта и ворсин хорион у женщин с ПНБ в сравнении с контролем. Так, следует отметить преобладание площади трофобласта ($p < 0,003$) и снижение площади ворсин хориона ($p < 0,04$) в группе пациенток с ПНБ в сравнении с группой женщин без репродуктивных потерь в анамнезе.

При оценке морфологических изменений плацентарной ткани у пациенток с ПНБ острое полнокровие выявлено в 73,3 % случаев; интервиллезные кровоизлияния – в 60,0 %; синцитиальные почки – в 86,7 %; склероз ворсин хориона – в 20,0 %, тромбоз сосудов ворсин хориона – в 80,0 % ($p = 0,001$ по сравнению с контролем); отек и дистрофия ворсин – в 93,3 %; некроз – в 93,3 % ($p = 0,001$ по сравнению с контролем), кальцинаты – в 30,0 % ($p = 0,049$ по сравнению с контролем) случаев.

Острое полнокровие и интервиллезные кровоизлияния свидетельствуют об острых нарушениях маточно-плацентарного кровообращения, что могло явиться причиной спонтанного аборта с острой отслойкой плацентарной ткани в раннем сроке гестации. Тромбоз сосудов ворсин хориона с последующим некрозом, дистрофические изменения и отек ворсин хориона приводят к инволютивно-дистрофическим и воспалительным изменениям, а наличие склеротических изменений может свидетельствовать о нарастающей гипоксии.

Снижение площади ворсин хориона пациенток с ПНБ связано с замещением нормальной плацентарной ткани соединительной в результате ишемического повреждения, а также с отложением большого количества разнокалиберных кальцинатов. В свою очередь увеличение площади трофобласта можно рассматривать как структурное проявление компенсации обменных процессов между матерью и плодом.

При анализе морфологических характеристик плацентарной ткани пациенток с ПНБ и женщин без репродуктивных потерь в зависимости от полиморфных вариантов исследуемых генов в венозной крови и в плаценте (FV Лейден 1691 G/A, PAI-1 675 4G/5G, FGB 455 G/A, MMP-2 735 C/T, TIMP-2 418 G/C) установлено, что большинство ассоциаций отмечается между морфологическими показателями и аллелями полиморфизма 735 C/T гена MMP-2.

Формирование плаценты является инвазивным процессом и неотъемлемо связано с преобразованием базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса, в котором активное участие принимают матриксные металлопротеиназы. Децидуальные стромальные клетки при контакте с трофобластом экспрессируют очень большое количество MMP-2, оптимизируя инвазивный потенциал. В свою очередь успешная инвазия трофобласта обеспечивает нормальное развитие тканей плаценты и эмбриона. При мутациях гена MMP-2 в терминальных ворсинах происходит снижение содержания коллагена IV типа в базальных мембранах, что, вероятно, может приводить к нарушению формирования фетоплацентарного барьера.

Так, с мутантным гомозиготным генотипом T/T полиморфизма 735 C/T гена MMP-2 площадь трофобласта была достоверно ($p < 0,05$) больше, чем при диком гомозиготным C/C генотипе (рис. 1).

Кроме того, у женщин с ПНБ с мутантным гомозиготным генотипом T/T полиморфизма 735 C/T гена MMP-2 достоверно чаще встречались острое полнокровие ($p = 0,02$) и межворсинчатые кровоизлияния ($p = 0,02$), чем у носителей аллеля C (генотип C/C и C/T) этого гена (рис. 2, 3).

Таким образом, морфологические изменения плаценты, связанные с нарушением маточно-плацентарного кровообращения, чаще встречались у пациенток с ПНБ с мутантным гомозиготным генотипом T/T полиморфизма 735 C/T гена MMP-2, а увеличение площади трофобласта в этой группе женщин, вероятно, является компенсаторной реакцией на повреждение.

Отек и дистрофия ворсин хориона, некрозы достоверно чаще ($p = 0,02$) встречались у женщин с гетерозиготным C/T, чем с гомозиготным диким генотипом C/C полиморфизмом гена MMP-2 (рис. 4, 5).

Таким образом, признаки воспаления чаще встречались у пациенток с ПНБ с гетерозиготным генотипом C/T полиморфизма 735 C/T гена MMP-2.

Морфологическая оценка плацентарной ткани у женщин в зависимости от носительства аллеля полиморфизма 735 C/T гена MMP-2 и их сочетаний в увеличение риска ПНБ представлена в табл. 2.

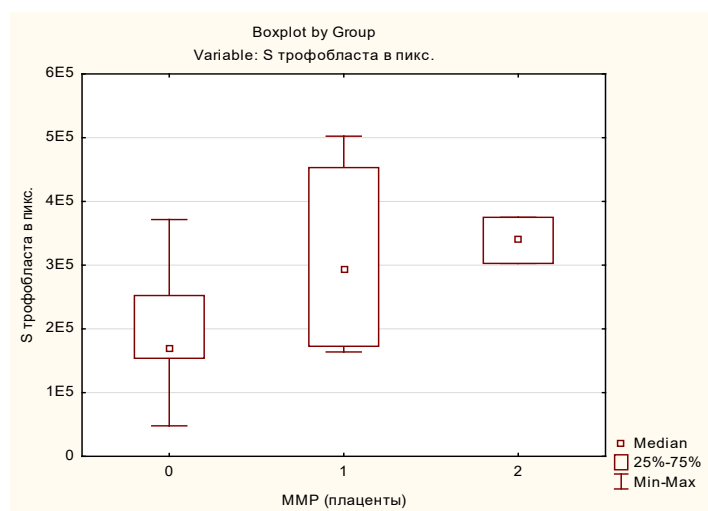


Рис. 1. Площадь трофобласта в зависимости от генотипа полиморфизма 735 C/T гена MMP-2 (0 – C/C, 1 – C/T, 2 – T/T)

Fig. 1. Dependence of trophoblast area on the genotype of polymorphism of the 735 C/T gene of the MMP-2 gene (0 – C/C, 1 – C/T, 2 – T/T)

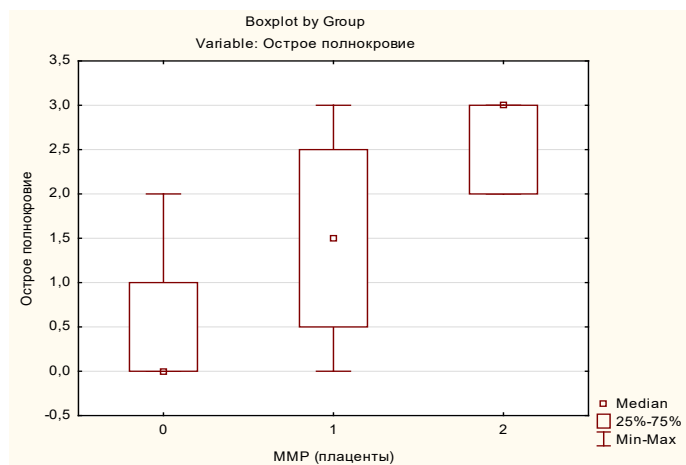


Рис. 2. Наличие острого полнокровия в зависимости от аллелей полиморфных вариантов гена *MMP-2*

Fig. 2. Dependence of the presence of acute plethora on alleles of polymorphic variants of the *MMP-2* gene

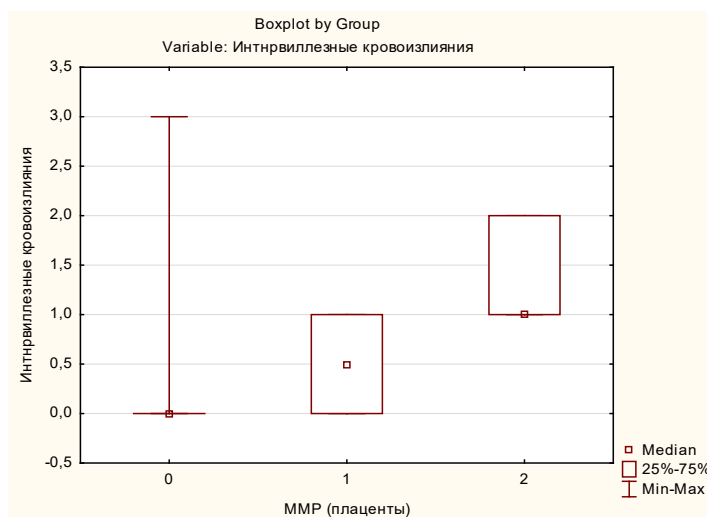


Рис. 3. Наличие межворсинчатых кровоизлияний в зависимости от полиморфных вариантов гена *MMP-2*

Fig. 3. Dependence of the presence of intervillous hemorrhages on polymorphic variants of the *MMP-2* gene

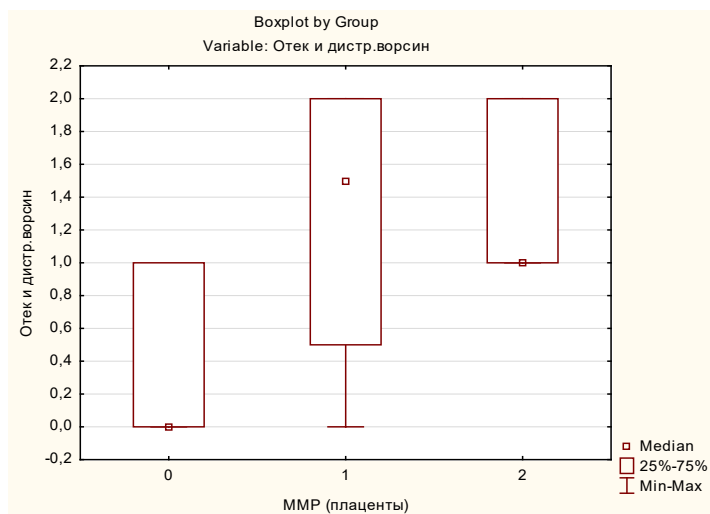
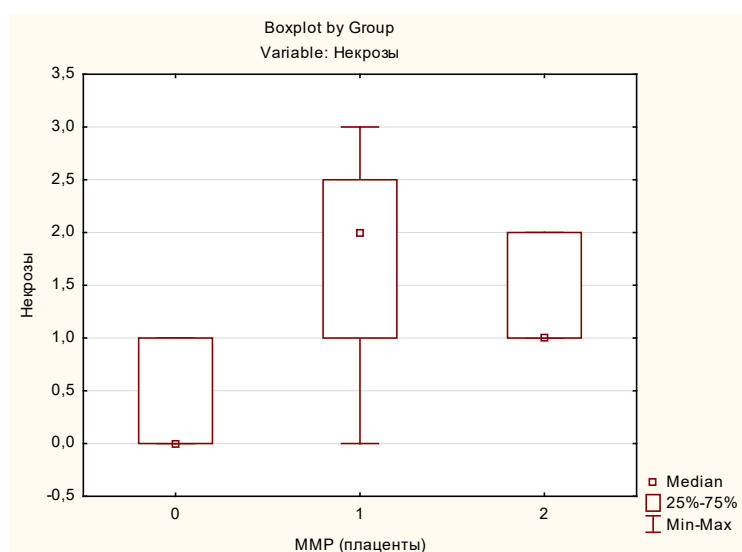


Рис. 4. Наличие отека и дистрофии ворсин хориона в зависимости от полиморфных вариантов гена *MMP-2*

Fig. 4. Dependence of the presence of edema and dystrophy of chorionic villi on polymorphic variants of the *MMP-2* gene

Рис. 5. Наличие некрозов в зависимости от полиморфных вариантов гена *MMP-2*Fig. 5. Dependence of the presence of necrosis on polymorphic variants of the *MMP-2* geneТаблица 2. Морфологическая оценка плацентарной ткани у женщин в зависимости от носительства аллеля полиморфизма (735 C/T) гена *MMP-2*Table 2. Morphological evaluation of placental tissue in women depending on the carriage of the polymorphism allele (735 C/T) of the *MMP-2* gene

Показатель	Аллель С			Аллель Т			p
	Генотип С/С			Генотипы С/Т и Т/Т			
	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	Me	Q ₂₅	Q ₇₅	
Тромбоз в межворсинчатом пространстве	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	2,00	0,06
Некрозы	0,00	0,00	1,00	2,00	1,00	2,00	0,01
Кальцинаты	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	–
S ворсин, %	41,16	32,83	49,01	49,68	43,77	55,56	–
S сосудов, %	1,95	1,18	3,23	1,79	0,89	4,51	–
S трофобласта, %	8,00	5,96	9,43	10,81	9,44	12,84	0,03
S прочего, %	2,86	2,58	7,84	2,08	1,85	3,46	–
$S_{str}/S_{общ}$	0,29	0,24	0,37	0,33	0,30	0,39	–
S_e/S_v	0,06	0,03	0,08	0,04	0,04	0,10	–
S_e/S_{str}	0,08	0,04	0,11	0,05	0,05	0,14	–
$S_{iv}/S_{общ}$	0,55	0,38	0,67	0,35	0,26	0,41	0,03
S_e/S_{tr}	0,31	0,10	0,38	0,14	0,11	0,42	–
S_{tr}/S_v	0,21	0,19	0,24	0,23	0,19	0,30	–
S_{tr}/S_{iv}	0,14	0,11	0,24	0,31	0,25	0,52	0,04
S_e/S_{iv}	0,04	0,02	0,05	0,06	0,02	0,13	–

У женщин – носительниц аллеля Т полиморфизма 735 C/T гена *MMP-2* в плаценте отмечалась тенденция к большей частоте тромбозов в межворсинчатом пространстве и достоверно чаще выявлялись некрозы, чем при генотипе С/С (табл. 2). Носительство аллеля Т было ассоциировано также с большими значениями относительной площади трофобласта и стромально-межворсинчатого соотношения, а также с меньшей величиной индекса $S_{iv}/S_{общ}$, что подтверждает вклад носительства аллеля Т (мутантный гомозиготный Т/Т и гетерозиготный С/Т генотипы) в увеличение риска ПНБ.

Выводы

1. У женщин с ПНБ площадь трофобласта плаценты значимо больше ($p < 0,003$), а площадь ворсин хориона меньше ($p < 0,04$), чем у представительниц контрольной группы.

2. Тромбоз сосудов хориона, некрозы и кальцинаты в плаценте при ПНБ выявлены в 80,0 % ($p = 0,001$), 93,3 % ($p = 0,001$) и 30,0 % ($p = 0,049$) случаев соответственно, что достоверно выше, чем в группе сравнения.

3. У пациенток с ПНБ с генотипом Т/Т полиморфизма 735 С/Т гена *MMP-2* площадь трофобласта значимо ($p < 0,05$) больше, чем у женщин с С/С генотипом, а также достоверно чаще встречаются острое полнокровие ($p = 0,02$) и межворсинчатые кровоизлияния ($p = 0,02$).

4. В группе пациенток с ПНБ и генотипом С/Т отек и дистрофические изменения ворсин хориона, некрозы плаценты определяются чаще ($p = 0,02$), чем у женщин с генотипом С/С полиморфизма 735 С/Т гена *MMP-2*.

5. У носительниц аллеля Т полиморфизма 735 С/Т гена *MMP-2* в плаценте достоверно чаще, чем при генотипе СС, встречаются некрозы. Носительство аллеля Т ассоциируется с большими значениями относительной площади трофобласта и стромально-межворсинчатого соотношения, а также с меньшей величиной соотношения площади межворсинчатого пространства и общей площади.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект № М17-184 от 18.04.2017).

Acknowledgements. This work was financially supported by the Belarusian Republican Foundation for Basic Research (project no. M17-184 of 04/18/2017).

Список использованных источников

1. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses / A. Alonso [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187, N 5. – P. 1337–1342. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.126849>
2. Kutteh, W. H. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss / W. H. Kutteh, D. A. Triplett // *Semin. Reprod. Med.* – 2006. – Vol. 24, N 01. – P. 054–066. <https://doi.org/10.1055/s-2006-931801>
3. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature / I. Krabbendam [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol. 118, N 2. – P. 143–153. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.07.019>
4. Пересада, О. А. Современные подходы к терапии невынашивания беременности / О. А. Пересада // *Мед. новости.* – 2015. – № 5. – С. 28–30.
5. Руководство по безопасному материнству / В. И. Кулаков [и др.]. – М. : Триада-Х, 1998. – 531 с.
6. Jordaan, D.-J. Thrombophilia screening in pregnancy / D.-J. Jordaan, M. G. Schoon, P. N. Badenhorst // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2005. – Vol. 60, N 6. – P. 394–404. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000165116.96026.4e>
7. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2015 г. / Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, упр. и экономики здравоохранения. – Минск : РНМБ, 2016. – 277 с.
8. Якутовская, С. Л. Невынашивание беременности (этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение): учеб.-метод. пособие / С. Л. Якутовская, В. Л. Силава, Л. В. Вавилова. – Минск : БелМАПО, 2004. – 44 с.
9. Агаджанова, А. А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности / А. А. Агаджанова // *Рус. мед. журн.* – 2003. – Т. 11, № 1. – С. 3–6.
10. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss / K. J. Farahmand [et al.] // *Mat.-Fet. Neonat. Med.* – 2016. – Vol. 29, N 8. – P. 1269–1273. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1044431>
11. Rebrikov, D. V. Real-time PCR: a review of approaches to data analysis / D. V. Rebrikov, D. Yu. Trofimov // *Appl. Biochem. Microb.* – 2006. – Vol. 42, N 5. – P. 455–463. <https://doi.org/10.1134/s0003683806050024>
12. Акушерство: учебник для акушер. отд-ний сред. спец. мед. учеб. заведений / И. А. Алеев [и др.] ; под ред. В. Е. Радзинского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 898 с.
13. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia / A. Many [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 98, N 6. – P. 1041–1044. <https://doi.org/10.1097/00006250-200112000-00010>
14. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности: рук. для практ. врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М. : Мед. информ. агентство, 2010. – 534 с.
15. Heit, J. A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management hematology / J. A. Heit // *Hematology.* – 2007. – Vol. 1. – P. 127–135. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2007.1.127>
16. Sergi, C. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association / C. Sergi, T. Al Jishi, M. Walker // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291, N 3. – P. 671–679. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3443-x>
17. Ren, A. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis / A. Ren, J. Wang // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 86, N 6. – P. 1716–1722. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.052>
18. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В. О. Бицадзе [и др.] // *Практ. медицина.* – 2012. – Т. 60, № 5. – С. 22–29.

19. Acquired thrombophilia / E. M. Armstrong [et al.] // J. Pharm. Pract. – 2014. – Vol. 27, N 3. – P. 234–242. <https://doi.org/10.1177/0897190014530424>
20. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias / C. Benedetto [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1205, N 1. – P. 106–117. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05674.x>
21. Belfort, M. A. Placenta accrete / M. A. Belfort // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 203, N 5. – P. 430–439. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.09.013>
22. Кравцова, Г. И. Клинико-морфологическое исследование последа: метод. рекомендации / Г. И. Кравцова, С. К. Клецкий. – Минск : Мин. гос. мед. ин-т, 1995. – 52 с.
23. Милованов, А. П. Патология системы мать–плацента–плод: рук. для врачей / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – 446 с.
24. Коржевский, Д. Э. Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 95 с.

References

1. Alonso A., Soto I., Urgellés M. F., Corte J. R., Rodríguez M. J., Pinto C. R. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2002, vol. 187, no. 5, pp. 1337–1342. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.126849>
2. Kutteh W. H., Triplett D. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2006, vol. 24, no. 01, pp. 054–066. <https://doi.org/10.1055/s-2006-931801>
3. Krabbendam I., Franx A., Bots M. L., Fijnheer R., Bruinse H. W. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2005, vol. 118, no. 2, pp. 143–153. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.07.019>
4. Peresada O. A. Modern approaches to the treatment of miscarriage. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2015, no. 5, pp. 28–30 (in Russian).
5. Kulakov V. I., Serov V. N., Barashnev Yu. I., Frolova O. G., Antonov A. G. *Safe motherhood guide*. Moscow, Triada-X Publ., 1998. 531 p. (in Russian).
6. Jordaán D.-J., Schoon M. G., Badenhorst P. N. Thrombophilia screening in pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 2005, vol. 60, no. 6, pp. 394–404. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000165116.96026.4e>
7. *Public health in the Republic of Belarus: official statistical compilation for 2015*. Minsk, Republican Scientific Medical Library Publ., 2016. 277 p. (in Russian).
8. Yakutovskaya S. L., Silyava V. L., Vavilova L. V. *Pregnancy miscarriage (etiology, pathogenesis, diagnosis, clinic, treatment)*. Minsk, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education Publ., 2004. 44 p. (in Russian).
9. Agadzhanova A. A. Modern methods of treatment of patients with recurrent miscarriage. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2003, vol. 11, no. 1, pp. 3–6 (in Russian).
10. Farahmand K., Totonchi M., Hashemi M., Sabet F. R., Kalantari H., Gourabi H., Meybodi A. M. Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2015, vol. 29, no. 8, pp. 1269–1273. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1044431>
11. Rebrikov D. V., Trofimov D. Yu. Real-time PCR: a review of approaches to data analysis. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 2006, vol. 42, no. 5, pp. 455–463. <https://doi.org/10.1134/s0003683806050024>
12. Radzinskii V. E. (ed.). *Obstetrics*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008. 898 p. (in Russian).
13. Many A., Schreiber L., Rosner S., Lessing J. B., Eldor A., Kupfermanc M. J. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstetrics and Gynecology*, 2001, vol. 98, no. 6, pp. 1041–1044. <https://doi.org/10.1097/00006250-200112000-00010>
14. Sidel'nikova V. M., Sukhikh G. T. *Miscarriage of pregnancy*. Moscow, Medical News Agency Publ., 2010. 534 p. (in Russian).
15. Heit J. A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management hematology. *Hematology*, 2007, vol. 1, pp. 127–135. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2007.1.127>
16. Sergi C., Al Jishi T., Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2015, vol. 291, no. 3, pp. 671–679. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3443-x>
17. Ren A., Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 2006, vol. 86, no. 6, pp. 1716–1722. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.052>
18. Bitsadze V. O., Makatsariya A. D., Khizroeva D. Kh., Makatsariya N. A., Yashenina E. V. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine], 2012, vol. 5, no. 60, pp. 22–29 (in Russian).
19. Armstrong E. M., Bellone J. M., Hornsby L. B., Treadway S., Phillippe H. M. Acquired thrombophilia. *Journal of Pharmacy Practice*, 2014, vol. 27, no. 3, pp. 234–242. <https://doi.org/10.1177/0897190014530424>
20. Benedetto C., Marozio L., Tavella A. M., Salton L., Grivon S., Giampaolo F. D. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, vol. 1205, no. 1, pp. 106–117. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05674.x>
21. Belfort M. A. Placenta accreta. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010, vol. 203, no. 5, pp. 430–439. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.09.013>

22. Kravtsova G. I., Kletskii S. K. *Clinical and morphological study of the placenta*. Minsk, Minsk State Medical Institute Publ., 1995. 52 p. (in Russian).

23. Milovanov A. P. *Pathology of the mother–placenta–fetus system: a guide for physicians*. Moscow, Meditsina Publ., 1999. 446 p. (in Russian).

24. Korzhevskii D. E., Gilyarov A. V. *The basics of histological technology*. St. Petersburg, SpetsLit Publ., 2010. 95 p. (in Russian).

Информация об авторах

Гриневиц Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, ст. преподаватель. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь). E-mail: tgrinevich@yandex.by

Ляликов Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь). E-mail: lalikov@tut.by

Басинский Виктор Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь). E-mail: basinsk@gmail.com

Штабинская Татьяна Тадеушевна – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь). E-mail: shtabik@list.ru

Бутолина Каролина Мирославовна – ассистент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь). E-mail: patan@grsmu.by

Максимов Денис Максимович – студент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, г. Гродно, 230015, Республика Беларусь). E-mail: tgrinevich@yandex.by

Information about the authors

Tatyana N. Grinevich – Ph. D. (Med.), Senior Lecturer. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: tgrinevich@yandex.by

Sergey A. Lyalikov – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: lalikov@tut.by

Victor A. Basinsky – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: basinsk@gmail.com

Tatyana T. Shtabinskaya – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: shtabik@list.ru

Caroline M. Butolina – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: patan@grsmu.by

Denis M. Maximov – Student. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: tgrinevich@yandex.by

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

UDC УДК 617.713:616-089.843-06

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-170-177>

Received 04.03.2020

Galina R. Semak

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY OF LOW MOLECULAR WEIGHT SODIUM HYALURONATE IN COMPLEX TREATMENT OF CORNEAL GRAFT DISEASE

Abstract. The results of corneal graft disease treatment using low molecular weight sodium hyaluronate are presented.

The study included 19 patients (20 eyes) aged 24 to 87 years, who developed graft disease after keratoplasty because of chronic dystrophic corneal diseases. The severity of symptoms during treatment was evaluated weekly during the course of therapy using the OSDI (Ocular Surface Disease Index). To assess the dynamics of objective signs of Dry eye disease in dynamics, visometry, biomicroscopy, Schirmer's test and LIPCOF test were performed weekly before the next injection. A follow-up study was carried out a week after the last injection, with a 1-year dynamic observation following the treatment.

Changes in objective indicators of the anterior eye surface were characterized by positive dynamics during therapy. The Schirmer test ($p < 0.00001$) increased most rapidly and significantly with a lasting effect for a month, demonstrating a beneficial therapeutic effect on both the aqueous and mucinous layer of the tear film. A decrease in the OSDI index was noted after the first injection and decreased progressively during the course of treatment and after its completion up to one month after the last injection ($p < 0.00001$).

Keywords: hyaluronic acid, dry eye disease, regeneration, corneal dystrophy

For citation: Semak G. R. Clinical study of the efficacy of low molecular weight sodium hyaluronate in complex treatment of corneal graft disease. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 170–177. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-170-177>

Г. Р. Семак

Белорусский государственный университет, Минск, Республика Беларусь

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГИАЛУРОНАТА НАТРИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТРАНСПЛАНТАТА РОГОВИЦЫ

Аннотация. Представлены результаты лечения заболеваний трансплантата роговицы с использованием низкомолекулярного гиалуроната натрия.

В исследование было включено 19 пациентов (20 глаз) в возрасте от 24 до 87 лет, у которых после кератопластики развилась трансплантатная болезнь из-за хронических дистрофических заболеваний роговицы. Степень выраженности симптомов во время лечения оценивали еженедельно в течение курса терапии с использованием OSDI (индекса поверхностных заболеваний глаз). Для оценки объективных признаков болезни сухого глаза в динамике еженедельно перед следующей инъекцией выполняли визометрию, биомикроскопию, тест Ширмера и тест LIPCOF. Последующее исследование было проведено через неделю после последней инъекции. Динамическое наблюдение осуществляли в течение 1 года после лечения.

Изменения объективных показателей состояния передней поверхности глаза характеризовались положительной динамикой в процессе терапии. Наиболее быстро и значительно увеличивалась проба Ширмера ($p < 0,00001$) со стойким эффектом в течение месяца, что свидетельствует о благоприятном влиянии терапии как на водный, так и на муциновый слой слезной пленки. Снижение индекса OSDI было отмечено после первой инъекции и постепенно уменьшалось в процессе лечения и в течение месяца после последней инъекции ($p < 0,00001$).

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, болезнь сухого глаза, регенерация, дистрофия роговицы

Для цитирования: Семак, Г. Р. Клиническое исследование эффективности низкомолекулярного гиалуроната натрия в комплексном лечении заболеваний трансплантата роговицы / Г. Р. Семак // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 170–177. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-170-177>

Introduction. Chronic dystrophic corneal diseases (CDCD) present a group of diseases characterized by impaired metabolic processes, leading to a decrease in corneal transparency. Primary dystrophies are rare and genetically determined. Secondary ones result from various conditions: bacterial and viral keratitis, burn disease, endothelial-epithelial dystrophy and after surgical intervention while taking eye drops containing preservatives.

Keratoleukoma leads to impaired visual function. According to the World Health Organization, 5 % of the world's population suffers from corneal blindness. Other symptoms that reduce the quality of life of patients with CDCD (photophobia, lacrimation, foreign body sensation, rapid visual fatigability) are the manifestations of dry eye disease (DED).

To date, dry eye is considered to be a multifactorial disease of the ocular surface characterized by the impaired homeostasis of the tear film and accompanied by ocular symptoms, in which tear film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage as well as neurosensory abnormalities play an etiological role [1].

Creating sufficient hydration is not an easy task. During the progression of dystrophy and the formation of leukoma, various types of keratoplasty with the donor cornea are performed.

DED not only exacerbates the course of CDCD, but can also cause it. Efficient treatment of CDCD, including keratoplasty, is impossible without elimination of xeroses in pre- and postoperative period. The implantation of donor tissue is not possible without creating special conditions for the graft and restoring the quality of the tear film. Without effective elimination of DED manifestations, corneal graft results in transparent engraftment in only 30 % of cases. In 20 % of cases repeated keratoplasty is necessary [2].

After repeated keratoplasty, CDCD patients with advanced inflammation are in the "high risk group" and the probability of an adverse outcome of allotransplantation can reach 70 %. The treatment of coarse vascularized keratoleukoma of 3–5 categories, formed as a result of burns, is a special problem. In 18–79 % of such cases, keratoplasty results in the graft's opacity or rejection [3].

There is a need to develop a method that would not only maintain the necessary level of hydration, but also contribute to the activation of regenerative processes in the ocular surface tissue.

Hyaluronic acid (HA) is a natural component of the tear film mucin layer. As an osmoactive substance, it retains water molecules, eliminating the main link in the DED pathogenesis – tear hyperosmolarity. The HA pool in tissues is rather heterogeneous. The polysaccharide chain synthesized on the cell surface under certain conditions can be split by hyaluronidases into fragments of different molecular weight: high-molecular weight hyaluronan (HM-HA) – >1000 kDa, medium-molecular weight hyaluronan (MM-HA) – 250–1000, low-molecular weight hyaluronan (LM-HA) – 10–250 and oligo-GA – <10 kDa.

MM – medium-molecular hyaluronan 250–1000 kDa, and LM-HA low-molecular hyaluronan (10–250 kDa) are often detected as a polydisperse fraction of molecules with overlapping molecular weights. This average fraction accumulates as a result of the presence of different concentrations of hyaluronidases, active oxygen forms, as well as different activity of HA elimination mechanisms in the extracellular matrix. This fraction also includes synthesized HA molecules that have not yet reached high molecular weight. It is not surprising that MM- and LM-HA exhibit the properties of both HM and Oligo-HA. It is reported that MM-HA is able to induce mesenchymal cells differentiation (chondrocytes, keratinocytes, fibroblasts, including the induction of the growth factor expression; endotheliocytes), mediating a normal response to the damage [4, 5]. LM-HA accelerates wound healing by inducing of CD44 expression and accumulating type III collagen [6] (Fig. 1).

Interacting with neutrophil receptors, NM-GA induces their apoptosis, limiting the inflammatory response, since the infection is no longer present, but the characteristic inflammatory process causes dry eye, which should be managed.

Effect of exogenous HA on the extracellular matrix (ECM):

1. In a study of synovial envelope fibroblast culture, it was shown that exogenous HA of different molecular weight is capable of inducing endogenous HA synthesis [7].

2. *In vitro* experiments have demonstrated that exogenous HA can enhance the synthesis of chondroitin and keratan sulfate, which affect corneal transparency [8].

3. Exogenous HA of any molecular weight *in vitro* inhibits the expression of TNF- α (tumor necrosis factor α), IL1 (interleukin 1) and MMR3 (matrix metalloproteinase 3) [8].

4. HA of any molecular weight can inhibit the release of arachidonic acid and products of its transformation *in vitro* [9].

5. HA of any molecular weight can inhibit polymorphonuclear lymphocytes migration, as well as free radicals generated by them.

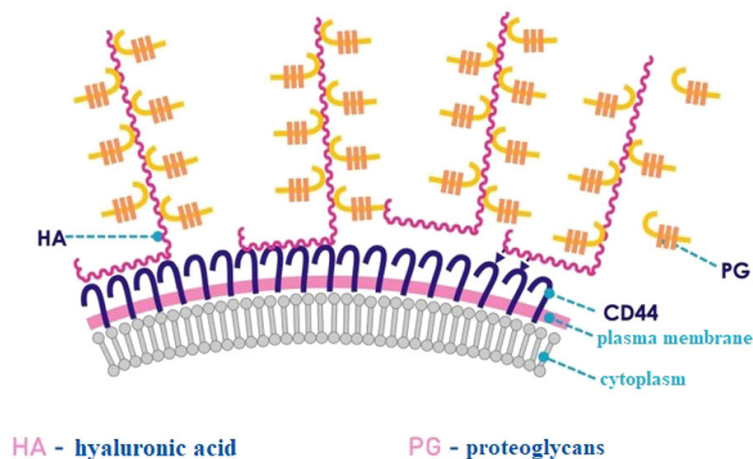


Fig. 1. Interaction between CD44 and hyaluronic acid molecules

Thus, the injection of exogenous HA in keratopathies may itself contribute to the regeneration and activation of metabolic processes in corneal tissues. The use of combined low and medium molecular weight HA fraction integrating the protective functions of high molecular weight hyaluronan and activating the effect of Oligo-GA on cells seems to be the most justified. An additional beneficial effect of the exogenous HA injection is activation of the endogenous HA synthesis, which in turn helps to restore homeostasis of the eye anterior segment for a long time after the course of treatment.

Drops with hyaluronic acid are effective at I–II degree DED. An example of medicine containing low-molecular hyaluronan [1] is Artelac Splash by Bausch and Lomb (Germany). It contains medium molecular weight hyaluronate (800 kDa molecule size and 0.24 % concentration), it is well tolerated by patients and contains no preservatives. Due to its high concentration, the preparation stays on the eye surface longer, allowing the effects of hyaluronate to be realized for a longer time.

In cases of the III–IV degree DED with a long course of the disease, the presence of complications (keratoleukoma, thinning, ectasias, corneal perforations), concomitant systemic and ophthalmologic pathology (especially, ophthalmic hypertension and glaucoma), the instillation therapy is not effective enough. Subconjunctival injection of low-molecular HA (allowed for injection) for treating graft disease with concomitant DED is seen as promising. The method of treating chronic degenerative-dystrophic diseases of soft tissues of the orbit and eye surface developed by us (Instruction on Application of the Ministry of Health of the Republic of Belarus no. 079-0519) has shown high efficacy for treating CDCD patients with advanced inflammation in endothelial-epithelial dystrophy and concomitant glaucoma.

The aim of the study is to establish the efficacy of low-molecular (500–700 kDa) hyaluronic acid in treating corneal graft disease.

Materials and research methods. 19 patients (20 eyes) aged 24 to 87 years, who underwent penetrating keratoplasty for various indications were included in the group “Graft disease”.

Before being included in this study, all patients were regularly monitored by an ophthalmologist and received suitable tear-substituting therapy using drops containing hyaluronic acid of different molecular weight in different concentrations.

The scope of ophthalmologic examinations included visometry, pneumotonometry, biomicroscopy, keratopachymetry, anterior segment OCT. DED diagnosing was obligatory, which included Schirmer test, the analysis of meibomium glands secretion and LIPCOF test.

Symptoms severity during treatment was assessed weekly using the OSDI (Ocular Surface Disease Index) test. The visometry, biomicroscopy, Schirmer test and LIPCOF test were conducted weekly before the next injection to assess DED objective features in dynamics. The follow-up study of a patient was conducted a week after the last injection. Upon completion of the therapy, patients were advised to continue using low or medium-molecular hyaluronate in the form of instillations. The dynamic observation was planned to be conducted in a year. Clinical and demographic characteristics of patients are given in Tab. 1.

Statistical analysis of the data was carried out using STATISTICA 10.0 software. The obtained results were statistically processed by calculating the median (Me), moda (Mo), interquartile range (25 % and 75 % percentiles) and 95 % confidence interval (MDIs), maximum and minimum values. The Shapiro–Wilk criterion was used to evaluate the distribution of the obtained data (statistical significance at $p < 0.05$). Comparison of independent samples by quantitative features was carried out using the dispersion analysis of non-parametric ANOVA data and the definition of Cruckett Wallis criteria (H -criterion) for 3 or more samples and Mann–Whitney criteria (U -criterion) for pairwise comparison of samples. The significance of differences for intragroup indicators was calculated using Wilcoxon criterion (Z) for paired comparisons and Friedman’s rank dispersion analysis for comparing several dependent variables.

Results and its discussion. Corneal graft rejection, considering its localization in the corneal layers and the degree of severity, can be classified as follows: epithelial, chronic stromal, acute stromal, chronic endothelial, combined stromal-endothelial [2].

The study group included 15 cases with the graft disease and opaque engraftment following the first operation, 5 of which had acute epithelial rejection, 7 – chronic combined rejection, 3 – graft inflammation.

5 cases were also included in this group after primary keratoplasty with delayed epithelization. The course of therapy with hyaluronic acid injections was carried out after the operation if no epithelization for 3–5 days and graft edema were observed.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in the Graft Disease group ($n = 20$)

Characteristics	Number of patients, Me [25 %–75 %]
Age, years	49.65 [29.5–62.0]
Symptoms duration, years	5.0 [4.0–7.0]
Duration of tear replacement therapy, years	5.0 [4.0–7.0]
Visual acuity	0.25 [0.35–0.2]
Photophobia, lacrimation, points	3.0 [3.0–3.0]
Intraocular pressure	Normal at palpation
Ocular surface disease index (OSDI), points	63.6 [43.75–77.0]

While taking sodium hyaluronate injections, in most cases a complete graft epithelialization was observed after the first injection with 100 % of defects epithelized after the second injection (Tab. 2, Fig. 2).

Table 2. The area of the graft deepithelialization site during therapy

Observation number	Area of deepithelialization site, mm ² , Me [25 %–75 %]
0 – before therapy	16.0 [9.0–30.25]
1 – after the 1st injection	0.0 [0.0–4.0]
2 – after the 2nd injection	0.0 [0.0–0.0]
Friedman analysis of variance	$\chi^2 = 8.37, p < 0.015$

Positive dynamics was also noted in young patients with a short period of DED according to LIP-COF test results. A decrease in the OSDI index has already been observed after the first injection ($p < 0.00001$) (Tab. 3).

Table 3. Change in the OSDI index during treatment in patients with delayed epithelization

Observation number	OSDI index in patients with delayed epithelization, Me [25%–75%]
0 – before therapy	75.0 [75.0–100.0]
1 – after the 1st injection	30.0 [25.0–35.0]
2 – after the 2nd injection	25.0 [12.78–35.63]
Friedman analysis of variance	$\chi^2 = 22.72, p < 0.00001$

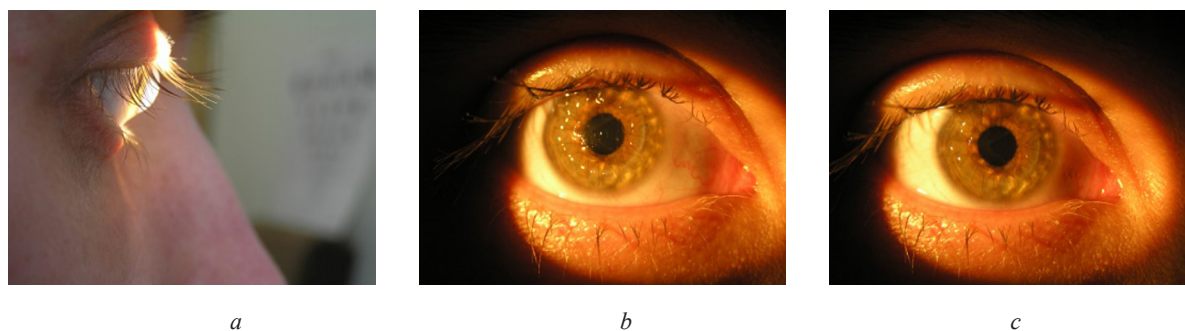


Fig. 2. Biomicroscopy of the anterior segment of the hyaluronate patient's eye with keratoconus: *a* – before surgery, *b* – one week after keratoplasty (deepithelialization site), *c* – after sodium hyaluronate injection. Case 4-2-6

In patients with the graft disease, who were taking low-molecular sodium hyaluronate, decreased edema and increased transparency of the corneal graft were observed, as well as a decrease in conjunctival injection (Fig. 3, 4).

Objective indicators of the anterior surface of the eye improved after the therapy. The Schirmer's sample ($p < 0.00001$) increased most rapidly and significantly with a lasting effect within a month (Tab. 4).

Table 4. Change in the parameters of Schirmer test during therapy in patients with delayed epithelialization

Observation number	Schirmer test index in patients with graft disease, Me [25%–75%]
0 – before the course of therapy	4.0 [2.0–7.0]
1 – after the 1st injection	8.0 [5.0–11.0]
2 – after the 2nd injection	10.0 [7.0–13.0]
c1 – 1 week after the 3rd injection	14.0 [4.0–15.0]
c2 – 1 month after the 3rd injection	12.0 [10.0–15.0]
Friedman analysis of variance	$\chi^2 = 26,94, p < 0.00002$

The effect of DED therapy was mainly assessed by subjective sensations of patients. A decrease in the OSDI index has already been observed after the first injection and continued to decline progressively during and after the course of therapy until a follow-up study in a month after the last injection ($p < 0.00001$) (Tab. 5).

Table 5. Changes in the OSDI Index during therapy in patients with graft disease

Observation number	OSDI Index in patients with graft disease, Me [25%–75%]
0 – before therapy	63.6 [43.75–77.0]
1 – after the 1st injection	45.45 [29.54–59.3]
2 – after the 2nd injection	29.2 [15.9–53.1]
c1 – 1 week after the 3rd injection	18.75 [8.3–43.75]
c2 – 1 month after the 3rd injection	6.8 [4.5–34.3]
Friedman analysis of variance	$\chi^2 = 54.13, p < 0.00001$

After performing therapeutic keratoplasty, while taking local hypotensive preparations, and with unstable intraocular pressure, 3 patients developed graft disease accompanied by edema, decreased visual functions and pain syndrome. In order to exclude hypotensive medicines containing preservatives, which produce a toxic effect on the eyeball anterior segment tissue, it was decided to perform an anti-glaucoma operation.

In case 3-22, a slow epithelialization after sinustrabeculectomy was noted. During palpation, IOP was determined as high even at maximum doses of hypotensive medications (beta-blockers and carboanhydrase inhibitors). Sinustrabeculectomy was performed, with corneal graft transparency increased on the next day (Fig. 5).

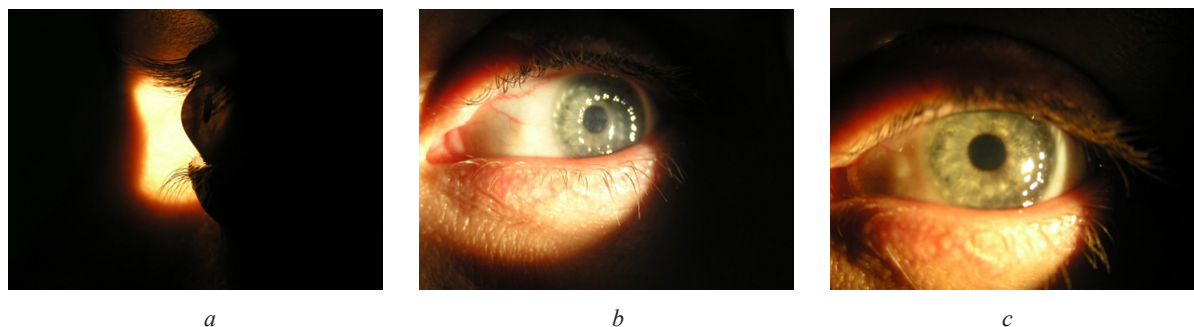


Fig. 3. Biomicroscopy of the anterior segment of a patient with keratoconus: *a* – before surgery, *b* – 3 months after keratoplasty (epithelial graft rejection developed, zone of epithelialization after acute appendicitis), *c* – complete epithelialization after a course of sodium hyaluronate injection

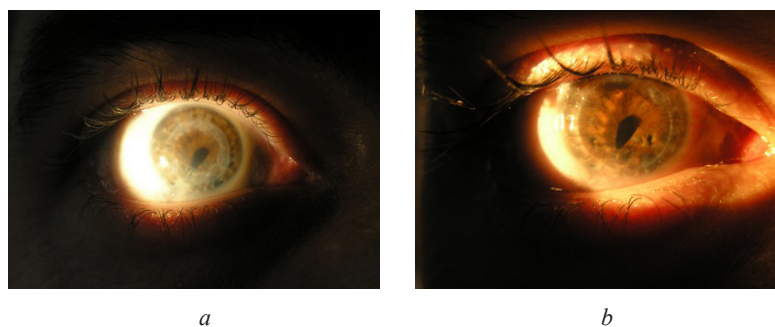


Fig. 4. Biomicroscopy of the anterior segment of the eye in a patient with chronic graft disease before (*a*) and after (*b*) a course of sodium hyaluronate injection and repeated keratoplasty

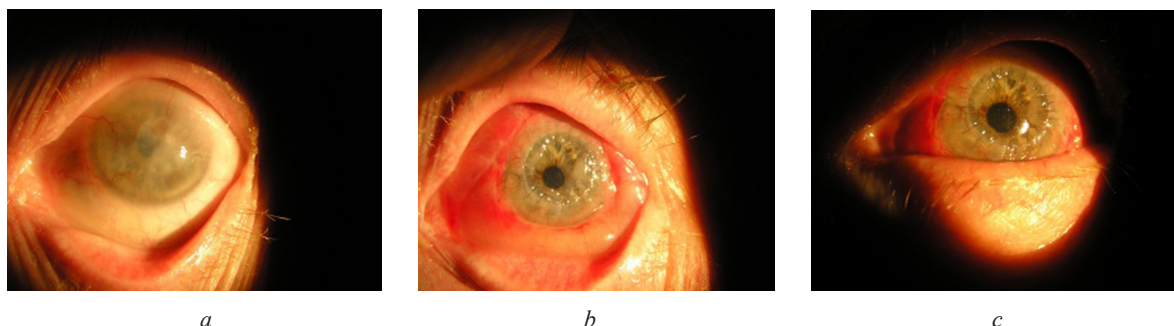


Fig. 5. Case 3-22, left eye: before treatment (*a*), a week after keratoplasty (*b*), after sinustrabulectomy (*c*)

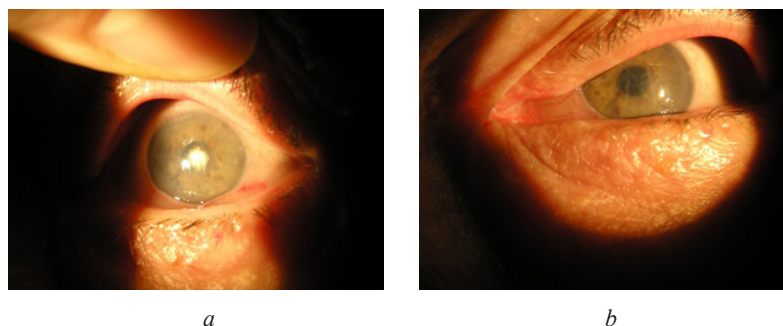


Fig. 6. Case 3-21, left eye: after a course of therapy (*a*), after sinustrabekulectomy (*b*)

Case 3-21. Diagnosis: EED, pseudophakia, reoperated open-angle IIIa glaucoma, DED IV of the left eye. Slow epithelialization, distinct photophobia and lacrimation were observed. After the course of treatment the condition improved, but complete epithelialization did not occur. It was decided to carry

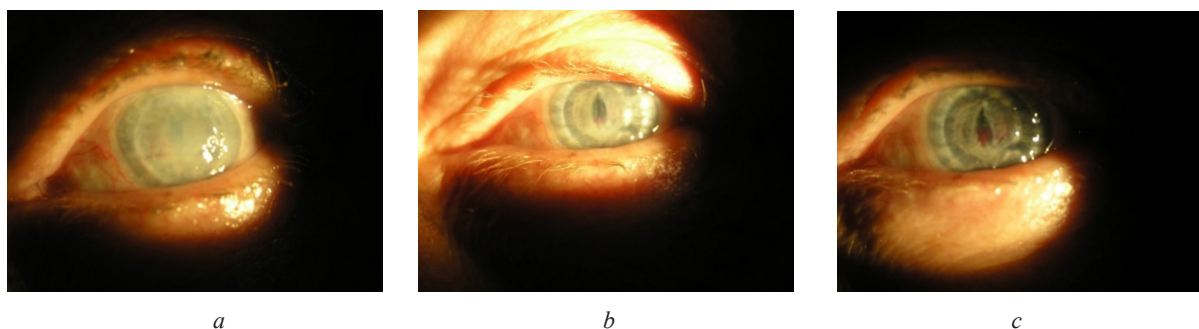


Fig. 7. Case 3-14, left eye: before treatment (a), after UPC (b), after sinustrabekulectomy (c)

out sinustrabulectomy to normalize IOP, to cancel hypotensive instillations with preservatives and to create better conditions for the eye surface restoration. After sinustrabulectomy, the corneal graft transparency increased a day later. A week later, we received a complete epithelization (Fig. 6).

Case 3-14. The repeated UPC was performed on the left eye after 1 % sodium hyaluronate no. 3 subconjunctival injections. In spite of the preoperative measures taken, slow epithelialization with the graft edema and increased IOP, while using beta-blocker instillations 2 times a day, were observed after UPC. In a month, a decision to perform a sinustrabekulectomy was made. The next day, the graft became more transparent, and after injecting of 1 % sodium hyaluronate, complete epithelization was achieved a week later (Fig. 7).

Such results prove the importance of normalizing intraocular pressure to maintain corneal transparency and improve the eye surface, especially in patients with corneal graft disease.

Conclusion. Patients with the corneal graft disease have increased risk of the graft rejection at repeated keratoplasty and therefore require special attention in the postoperative period. Complex treatment using weekly subconjunctival injection of low-molecular weight sodium hyaluronate (500–700 kDa) with the instillation of medicines containing low and medium-molecular weight hyaluronic acid allows not only to stop the manifestations of dry eye disease, but also has a positive effect on the graft's condition, potentially prolonging its lifetime.

Exclusion of instillations with benzalconium chloride is a prerequisite for the restoration of the corneal epithelium after surgical intervention, and reducing the pressure by means of surgery helps to avoid the use of local hypotensive medicines that produce toxic effects on the eye surface tissue.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

References

1. Nelson J. D., Craig J. P., Akpek E. K., Azar D. T., Belmonte C., Bron A. J. [et al.]. TFOS DEWS II Introduction. *The Ocular Surface*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.005>
2. Maeno A., Naor J., Lee H. M., Hunter W. S., Rootman D. S. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea*, 2000, vol. 19, no. 1, pp. 7–11. <https://doi.org/10.1097/00003226-200001000-00002>
3. Birnbaum F., Mayweg S., Reis A., Böhringer D., Seitz B., Engelmann K., Messmer E. M., Reinhard T. Mycophenolate mofetil (MMF) following penetrating high-risk keratoplasty: long-term results of a prospective, randomised, multicentre study. *Eye (Lond.)*, 2009, vol. 23, no. 11, pp. 2063–2070. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.402>
4. Franzmann E. J., Schroeder G. L., Goodwin W. J., Weed D. T., Fisher P., Lokeshwar V. B. Expression of tumor markers hyaluronic acid and hyaluronidase (HYAL1) in head and neck tumors. *International Journal of Cancer*, 2003, vol. 106, no. 3, pp. 438–445. <https://doi.org/10.1002/ijc.11252>
5. Lokeshwar V. B., Cerwinka W. H., Isoyama T., Lokeshwar B. L. HYAL1 yaluronidase in prostate cancer: a tumor promoter and suppressor. *Cancer Research*, 2005, vol. 65, no. 17, pp. 7782–7789. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-1022>
6. Simpson M. A., Lokeshwar V. B. Hyaluronan and hyaluronidase in genitourinarytumors. *Frontiers in Bioscience*, 2008, vol. 13, pp. 5664–5680. <https://doi.org/10.2741/3108>
7. Eissa S., Shehata H., Mansour A., Esmat M., El-Ahmady O. Detection of hyaluronidase RNA and activity in urine of schistosomal and non-schistosomal bladder cancer. *Medical Oncology*, 2012, vol. 29, no. 5, pp. 3345–3351. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0295-8>
8. Yoffou P. H., Edjekouane L., Meunier L., Tremblay A., Provencher D. M., MesMasson A.-M., Carmona E. Subtype specific elevated expression of hyaluronidase-1 (HYAL-1) in epithelial ovarian cancer. *PLoS ONE*, 2011, vol. 6, no. 6, p. e20705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020705>

9. Nykopp T. K., Rilla K., Tammi M. I., Tammi R. H., Sironen R., Hämäläinen K., Kosma V.-M., Heinonen S., Anttila M. Hyaluronan synthases (HAS1-3) and hyaluronidases (HYAL1-2) in the accumulation of hyaluronan in endometrioid endometrial carcinoma. *BMC Cancer*, 2010, vol. 10, no. 1, art. 512. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-512>

10. Salzillo R., Schiraldi C., Corsuto L., D'Agostino A., Filosa R., de Rosa M., la Gatta A. Optimization of hyaluronan-based eye drop formulations. *Carbohydrate Polymers*, 2016, vol. 153, pp. 275–283. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.106>

Information about the author

Galina R. Semak – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: semakgalina@mail.ru

Информация об авторе

Семак Галина Романовна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: semakgalina@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.311.2-073.756.8-08:602.9-092.4-036.8

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-178-190>

Поступила в редакцию 09.12.2019

Received 09.12.2019

**С. П. Рубникович¹, С. В. Сирак², Ю. Л. Денисова³, В. А. Андреева¹, Е. В. Кузьменко¹,
И. С. Хомич¹, И. Д. Волотовский⁴**

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

²Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

³Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

⁴Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ПЕРИОДОНТА У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Аннотация. В статье исследованы клиничко-рентгенологические изменения в тканях периодонта лабораторных животных при использовании мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

Цель исследования – разработать модель экспериментального периодонтита и установить характер клиничко-рентгенологических изменений в тканях периодонта при применении биомедицинского клеточного продукта на основе аллогенных МСК жировой ткани (МСК ЖТ).

В ходе исследования клиничко-рентгенологических изменений в тканях периодонта у экспериментальных животных, у которых сформированные дефекты костной ткани заполняли МСК ЖТ, установлено, что во всех основных группах животных сроки заживления слизистой оболочки в области операционного поля были сопоставимы между собой. При этом в контрольной группе наблюдали послеоперационную рецессию десны. В I–IV группах значимых различий в клиничко-рентгенологической картине на всех сроках наблюдений после оперативного вмешательства не выявлено. Однако обнаруженные при рентгенологическом исследовании признаки восстановительного процесса в области пострезекционного дефекта в группах, где применяли остеиндуцированные МСК, а также смесь культур мезенхимальных и остеиндуцированных стволовых клеток, были наиболее выраженными, что подтвердили показатели минеральной плотности костной ткани.

Разработана модель экспериментального периодонтита, позволяющая оценивать восстановительные процессы в костной ткани у лабораторного животного. Так, применение коллагеновых мембран с взвесью культур аллогенных остеиндуцированных МСК ЖТ, а также мембран с взвесью смеси культур аллогенных и аллогенных остеиндуцированных МСК ЖТ в соотношении 1:1 позволяет достичь более высоких показателей восстановления костной ткани.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, минеральная плотность костной ткани, конусно-лучевая компьютерная томография, периодонтит

Для цитирования: Клиничко-рентгенологическая оценка состояния тканей периодонта у лабораторных животных при применении мезенхимальных стволовых клеток / С. П. Рубникович [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 178–190. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-178-190>

**Sergey P. Rubnikovich¹, Sergey V. Sirak², Yuliya L. Denisova³, Vasilina A. Andreeva¹, Elena V. Kuzmenko¹,
Ilya S. Khomich¹, Igor D. Volotovskiy⁴**

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

³Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

⁴Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

CLINICAL AND ROENTGENOLOGICAL EVALUATION OF THE STATUS OF PERIODONTAL TISSUES IN LABORATORY ANIMALS IN THE APPLICATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS

Abstract. The article examines the clinical and roentgenological changes in the periodontal tissues of laboratory animals when mesenchymal stem cells (MSC) are used.

The aim of the study is to create a model of experimental periodontitis and identify the characteristics of clinical and radiological changes in periodontal tissues when applying a biomedical cell product based on allogeneic mesenchymal adipose stem cells (AT MSCs).

During the examination of the clinical and radiological changes in the periodontal tissues of experimental animals with formed bone defects filled with AT MSCs, it was found that the mucous membrane regeneration time in the surgical area was comparable in all main groups of animals. Postoperative gum recession was observed in the control group animals. The significant differences between the clinical pictures in groups I–IV during all observation periods after surgery were not

revealed. However, the restoration process signs in the post-resection area found during the roentgenological examination in the groups using osteoinduced MSCs, as well as a mixture of MSC cultures and osteo-induced MSCs, were most pronounced, which is confirmed by the bone mineral density.

The experimental periodontitis model, which could be used for assessing the bone tissue restoration processes of a laboratory animal, was developed. Thus, the use of collagen membranes with a suspension of allogeneic osteo-induced AT MSCs cultures, as well as membranes with a suspension of a mixture of allogeneic and allogeneic osteo-induced AT MSCs in the ratio of 1:1 allows achieving higher bone tissue recovery rates.

Keywords: mesenchymal stem cells, bone mineral density, cone beam computed tomography, periodontitis

For citation: Rubnikovich S. P., Sirak S. V., Denisova Yu. L., Andreeva V. A., Kuzmenko E. V., Khomich I. S., Volotovskiy I. D. Clinical and roentgenological evaluation of the status of periodontal tissues in laboratory animals in the application of mesenchymal stem cells. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 178–190 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-1-178-190>

Введение. Проблема успешного лечения болезней периодонта остается одной из наиболее значимых в стоматологии и требует дальнейшего поиска эффективных методов ее решения. Актуальность данного вопроса обусловлена тем, что болезни периодонта занимают лидирующие позиции в структуре стоматологической заболеваемости пациентов как зрелого (90–95 %), так и молодого (80–83 %) возраста [1, 2].

Особенности течения воспалительного процесса и недостаточная эффективность методов терапии приводят к развитию выраженных патологических изменений непосредственно в тканях периодонта и со стороны целого ряда органов и систем организма пациента [3, 4]. Социальная значимость проблемы обусловлена тем, что деструктивный характер воспалительного процесса в тканях периодонта сопровождается резорбцией костной ткани, потерей зубов, формированием хронических очагов инфекции с последующей сенсбилизацией организма, снижением иммунитета, возникновением общесоматической патологии, что в конечном итоге приводит к временной частичной потере трудоспособности пациента [5, 6].

Комплексный подход к лечению болезней периодонта, сочетающий в себе медикаментозный, физиотерапевтический, хирургический, ортодонтический и ортопедический методы, является относительно эффективным, однако не дает полной стабилизации, восстановления и сохранения в течение длительного времени утраченных тканей периодонта [2–5, 7, 8].

Перспективным направлением развития современной медицинской науки, в частности стоматологии, является применение биомедицинских клеточных продуктов. Проводимые исследования свидетельствуют о высокой способности мезенхимальных стволовых клеток (МСК) инициировать и ускорять восстановительные процессы в тканях периодонта, что значительно повышает эффективность проводимого лечения [4–7, 9].

В качестве оптимального источника МСК большинство исследователей рассматривает жировую ткань [10–12]. Представлены данные о дифференцировке МСК жировой ткани (МСК ЖТ) непосредственно в тканях периодонта, а также об их способности секретировать различные факторы, стимулирующие резидентные клетки-предшественники [7, 11–13].

Следует отметить, что в Республике Беларусь и в Российской Федерации проводится работа по совершенствованию методик получения стволовых клеток из жировой ткани и их последующего применения для лечения органов и тканей. В специальной литературе представлены результаты, свидетельствующие о высокой эффективности применения МСК в лечении рецессии десны [14–20].

Вместе с тем более глубокое понимание морфологических и патофизиологических процессов, происходящих в тканях периодонта, дает основание применять клеточные технологии в стоматологии и моделировать болезни периодонта у экспериментального животного (ЭЖ) с учетом необходимости создания максимально схожих с человеческими условий и параметров [12, 15]. Кроме того, целесообразна разработка эффективных методов лечения на основе экспериментальных исследований с выбором корректных методов объективной оценки полученных результатов [21–23].

Известно также, что использование конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) позволяет оценивать состояние костной ткани, ее максимальную и минимальную минеральную

плотность в диагностически значимой области на различных уровнях, а следовательно, осуществлять объективный контроль эффективности проводимой клеточной терапии [22].

Изложенное выше свидетельствует о целесообразности проведения экспериментально-клинических исследований по применению в стоматологии МСК с целью восстановления костной ткани, а следовательно, и повышения эффективности лечения пациентов с болезнями периодонта.

Цель исследования – разработать модель экспериментального периодонтита у лабораторных животных и установить характер клинических и рентгенологических изменений в тканях периодонта при применении биомедицинского клеточного продукта на основе мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани.

Объекты и методы исследования. Экспериментальная часть исследования выполнена на базе патофизиологической группы научно-исследовательской лаборатории Белорусской медицинской академии последипломного образования (БелМАПО) в условиях вивария с соблюдением санитарных правил и норм [12]. Проведение настоящего экспериментального исследования одобрено независимым этическим комитетом БелМАПО.

Объектами исследования являлись 45 кроликов обоего пола породы Шиншилла с массой тела 3500–3800 г. Животных содержали в стационарных условиях вивария в соответствии с ветеринарно-санитарными правилами, утвержденными в Республике Беларусь [12, 14]. Основной рацион ЭЖ соответствовал санитарно-гигиеническим нормативам, утвержденным в Республике Беларусь для содержания ЭЖ в условиях вивариев. Пищу для них хранили в специально отведенном месте и не подвергали дополнительной контаминации как при хранении, так и при раздаче. Животные потребляли водопроводную воду, соответствующую требованиям СанПИН 10-124 РБ 99 к питьевой воде, и имели свободный доступ к поилкам. Температура воздуха составляла +22–24 °С, влажность воздуха – 40–45 %. До начала эксперимента ЭЖ в течение 2 недель находились в виварии под карантинным наблюдением.

Для эксперимента были отобраны активные животные без видимых признаков заболеваний, с гладким и блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, охотно поедающие корм. После взвешивания на электронных весах ЭЖ были распределены на 5 групп – контрольную и 4 опытные. За 24 ч до испытания и во время его проведения ЭЖ находились в спокойной обстановке в отдельном, изолированном от шума помещении с постоянной температурой воздуха, не отличающейся более чем на 2,5 °С от температуры воздуха в помещении, в котором животных содержали до эксперимента.

В день начала эксперимента проведено дополнительное обследование и взвешивание ЭЖ. Принимая во внимание хронобиологическую зависимость большинства физиологических и биохимических процессов в организме животных, эксперименты проводили утром в одно и то же время суток.

Выделение и культивирование аллогенных МСК ЖТ ЭЖ, проведение контроля качества клеточной культуры, включавшего в себя подсчет количества и оценку жизнеспособности МСК, определение фенотипа клеток с использованием моноклональных антител, оценку и контроль контаминации микроорганизмами, а также проведение индукции развития клеток в остеогенном направлении, оценку дифференцировки и иммобилизации клеток на биодеградируемом носителе проводили в лабораторных условиях на базе государственного научного учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси». В качестве биодеградируемого носителя для иммобилизации клеток использовали пористую мембрану на основе костного коллагена I типа «Остеопласт» («Витаформ», Россия).

ЭЖ вводили в наркоз с помощью однократного внутримышечного введения раствора кетамина (50 мг/мл) в объеме 1 мл/кг массы тела животного. Далее наркоз углубляли и поддерживали по мере необходимости в течение операции смесью 0,05 %-ного раствора фентанила и 0,25 %-ного раствора дроперидола в соотношении 1:2.

Методика создания экспериментальной модели периодонтита у ЭЖ. При проведении операции животное укладывали на спину и фиксировали на предназначенном для крупных лабораторных животных операционном столе. После соответствующей подготовки операционного поля обеспечивали доступ к вестибулярной поверхности фронтального отдела нижней челюсти

ЭЖ. Местную анестезию проводили путем инфильтрации 4 %-ного раствора артикаина в слизистую оболочку в области центральных зубов.

Всем ЭЖ под действием наркоза в стерильных условиях после антисептической обработки слизистой оболочки проводили интрасулькулярный разрез с вестибулярной стороны фронтальных зубов нижней челюсти. Распатором скелетировали вестибулярную поверхность и удерживали рану в раскрытом состоянии с помощью гладилки. С целью подготовки костного ложа производили сверление пилотной фрезой и последующее формирование в области межкорневой перегородки центральных резцов костного дефекта шириной 2 мм, глубиной 4 мм, высотой 5 мм. У всех ЭЖ при помощи градуированного зонда измеряли высоту и глубину сформированного костного дефекта.

Далее в соответствии с запланированным методом лечения ЭЖ были разделены на 5 однородных групп: контрольную (9 ЭЖ) и 4 опытные группы (по 9 ЭЖ в каждой). Минимальное количество групп исследования и их численный состав определялись в соответствии с требованиями и рекомендациями к проведению экспериментальных исследований.

В *контрольной группе* подготовленное костное ложе заполняли кровяным сгустком, после чего операционную рану ушивали. При этом использовали отдельные узловые швы, а в качестве шовного материала – мононить из нейлона 5/0.

В *I группе* формировали костный дефект размером 5×5 мм в соответствии с описанной выше методикой и заполняли стерильным биоматериалом – пористой мембраной на основе костного коллагена. Мембрану пропитывали физиологическим раствором в соответствии с инструкцией производителя и адаптировали в дефекте, после чего края раны сближали и накладывали швы.

Во *II группе*, в отличие от I, на мембране иммобилизовали 50 тыс. аллогенных МСК ЖТ, после чего края раны сближали и ушивали (рис. 1).

В *III группе* на мембране иммобилизовали 50 тыс. аллогенных остеоиндуцированных МСК ЖТ, после чего рану ушивали.

В *IV группе* на мембране иммобилизовали смесь из 25 тыс. аллогенных и 25 тыс. аллогенных остеоиндуцированных МСК ЖТ, после чего края раны сближали и накладывали швы.

В послеоперационном периоде осуществляли наблюдение за общим состоянием ЭЖ: массой тела, состоянием видимых слизистых, шерстного покрова, двигательной активностью, поведенческими реакциями, потреблением пищи и воды.

Состояние лабораторных животных в первые несколько дней после операции было адекватным тяжести вмешательства. Нормализация потребления воды и пищи наступала на 2-е сутки после оперативного вмешательства.

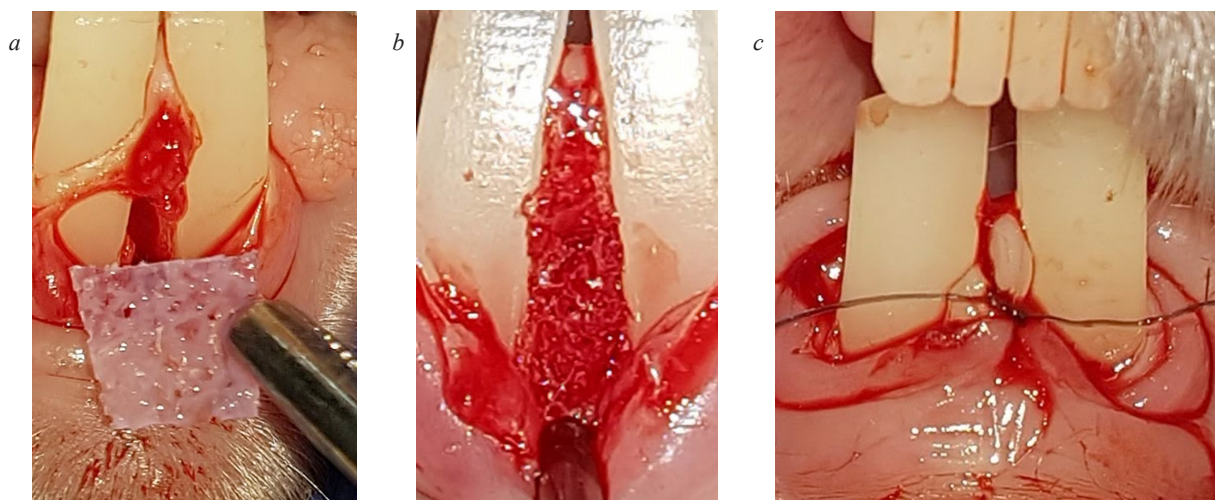


Рис. 1. Формирование костного дефекта у ЭЖ II группы: *a* – введение мембраны; *b* – адаптация мембраны в костном дефекте; *c* – наложение швов

Fig. 1. Bone defect formation in experimental group II animals II: *a* – membrane insertion; *b* – membrane adaptation inside a bone defect; *c* – wound suturing

Регистрацию клинических и рентгенологических показателей, оценку эффективности различных методов лечения экспериментального периодонтита осуществляли на 14-е сутки, спустя 1 и 2 мес. после оперативного вмешательства. Выбранные сроки послеоперационного наблюдения являются наиболее информативными для оценки клинической, рентгенологической и гистологической картин процесса восстановления костной ткани [7, 9, 12, 21].

По истечении срока наблюдения ЭЖ контрольной и опытных групп выводили из эксперимента с соблюдением принципов биоэтики в соответствии со стандартами GLP.

Рентгенологический контроль восстановления костной ткани осуществляли путем анализа изображений, полученных с помощью современного конусно-лучевого компьютерного томографа.

Качественный анализ и количественную оценку динамики уровней плотности трабекулярной костной ткани в области послеоперационного дефекта осуществляли с помощью трехмерной реконструкции полученного изображения. Для характеристики плотности костной ткани использовали коэффициент абсорбции Хаунсфилда [1]. Плотностные характеристики костной ткани выражали в условных единицах Хаунсфилда (HU).

Анализ плотности костной ткани проводили последовательно на трех томографических срезах (сагиттальном, аксиальном и коронарном) в точке их пересечения с «захватом» зоны костного дефекта, ранее сформированного в области межкорневой перегородки центральных резцов. Толщина анализируемых срезов во всех группах составляла 0,2 мм. Значение плотности костной ткани для исследуемой области определяли как среднее арифметическое от показателей минеральной плотности в каждом срезе.

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программ Statistica (Version 10, StatSoft Inc., США) и Excel.

Результаты и их обсуждение. Клиническая оценка восстановительного процесса. Клинические наблюдения в послеоперационном периоде позволили установить, что к 3-м суткам после вмешательства у ЭЖ всех групп в области операционной раны сохранялись отек и гиперемия слизистой оболочки, фибринозный налет. При этом швы у всех ЭЖ были сохранены.

На 14-е сутки после проведенных вмешательств отек и гиперемия слизистой оболочки у ЭЖ во всех группах исследования значительно уменьшились, послеоперационные раны эпителизировались первичным натяжением. В области межзубного сосочка сохранялись слабовыраженные отек и гиперемия. Клинические картины в группах исследования существенных различий не имели.

Через 1 мес. слизистая оболочка в области оперативных вмешательств у ЭЖ всех групп имела бледно-розовую окраску, гиперемия отсутствовала.

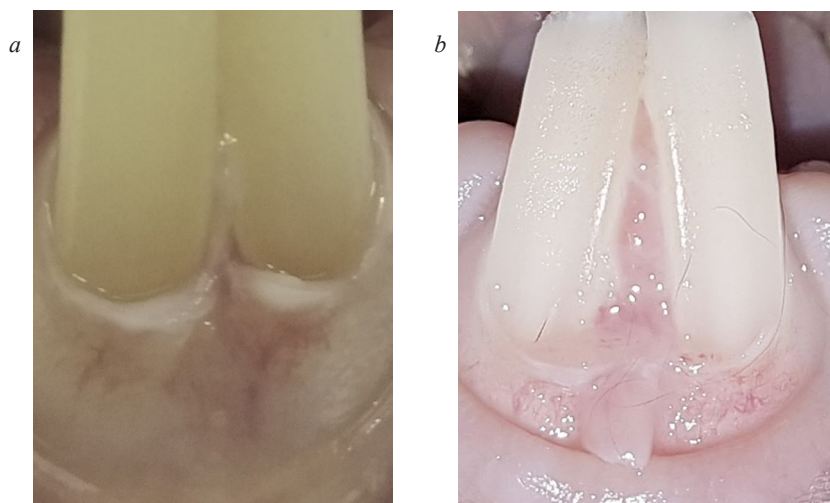


Рис. 2. Клиническая картина в области сформированного дефекта через 2 мес. после оперативного вмешательства у ЭЖ контрольной (а) и I (b) групп

Fig. 2. Clinical manifestation in the area of the formed defect 2 months after surgery in experimental animals in control group (a) and group I (b)

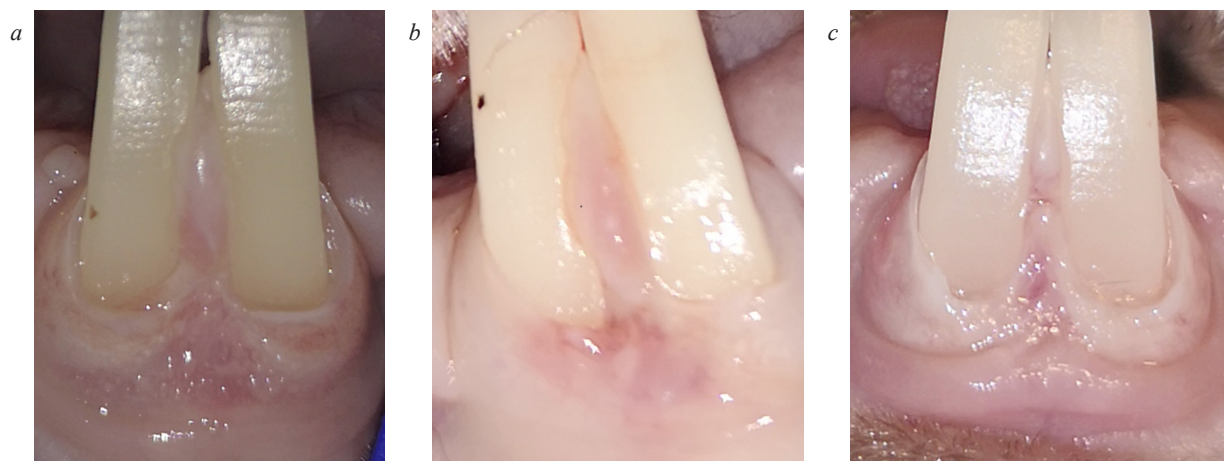


Рис. 3. Клиническая картина в области сформированного дефекта через 2 мес. после оперативного вмешательства у ЭЖ II (а), III (b) и IV (c) групп

Fig. 3. Clinical manifestation in the area of the formed defect 2 months after surgery in experimental animals in groups II (a), III (b) and IV (c)

Клиническая картина через 2 мес. после проведенных вмешательств в группах исследования представлена на рис. 2, 3. Следует отметить, что у ЭЖ контрольной группы (рис. 2, а) наблюдали рецессию десны, а в группах I–IV межзубный промежуток был заполнен тканью.

Клиническое наблюдение показало, что у животных всех групп исследования сроки эпителизации существенно не отличались, а послеоперационные раны через 2 недели после вмешательств эпителизовались первичным натяжением. У ЭЖ контрольной группы, в отличие от животных опытных групп, у которых дефект заполнялся мембраной на основе костного коллагена, наблюдалась послеоперационная рецессия десны. Через 2 мес. после оперативного вмешательства между клиническими картинами ЭЖ I–IV групп не выявлено значимых различий.

Рентгенологическая картина восстановления костной ткани на 14-е сутки после оперативного вмешательства. Результаты рентгенологического исследования, выполненного на 14-е сутки после оперативного вмешательства, показали, что в контрольной, а также в I группе, в которой пострезекционный дефект заполняли мембраной на основе костного коллагена, показатели ширины сформированных дефектов не имели достоверных различий и составляли $1,89 \pm 0,10$ и $1,86 \pm 0,08$ мм соответственно, а также достоверно не изменились по сравнению с первоначальными ($p > 0,05$) (табл. 1). В обоих случаях границы дефектов имели четкие и ровные контуры.

Т а б л и ц а 1. Динамика изменений показателей ширины дефектов костной ткани (мм) по данным КЛКТ

Т a b l e 1. Dynamics of change in the width of bone tissue defects (mm) according to the CBCT data

Сроки наблюдения	Группа исследования				
	Контрольная	I	II	III	IV
14 сут	$1,89 \pm 0,10$	$1,86 \pm 0,08$	$1,44 \pm 0,07^{**}$	$1,32 \pm 0,03^{***}$	$1,47 \pm 0,08^{**}$
1 мес.	$1,68 \pm 0,07$	$1,35 \pm 0,14^*$	$0,65 \pm 0,05^{***}$	$0,45 \pm 0,11^{***}$	$0,52 \pm 0,09^{***}$
2 мес.	$1,21 \pm 0,12$	$0,89 \pm 0,05^*$	$0,12 \pm 0,02^{***}$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий по сравнению с показателями у ЭЖ в контрольной группе: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$. То же в табл. 2.

Во II–IV группах ширина пострезекционных дефектов на 14-е сутки достоверно уменьшилась по сравнению с таковой в группе контроля (табл. 1): во II опытной группе – на 23,81 % ($p < 0,01$), в III – на 30,16 % ($p < 0,001$), в IV – на 22,23 % ($p < 0,01$). Границы костных дефектов в этих группах имели неровные и нечеткие контуры, что указывало на имевшие место процессы восстановления костной ткани.

Рентгенологический анализ костной ткани на 14-е сутки исследований позволил установить, что в контрольной и I опытной группах плотность костной ткани составила $231,63 \pm 19,81$ и $278,54 \pm 28,62$ НУ соответственно и данные показатели не имели достоверных различий ($p > 0,05$). Значения показателей минеральной плотности костной ткани у ЭЖ в II–IV опытных группах достоверно выше по сравнению с таковыми у ЭЖ контрольной группы. Наиболее значимый коэффициент абсорбции выявлен у ЭЖ III опытной группы, у которых показатель минеральной плотности костной ткани был на 61,04 % ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе. Показатели плотности костной ткани у ЭЖ II и IV опытных групп увеличились по сравнению с группой контроля на 59,77 и 58,76 % соответственно ($p < 0,01$) (табл. 2, рис. 4).

Т а б л и ц а 2. Динамика минеральной плотности костной ткани (усл. ед. Хаунсфилда (НУ)) по данным КЛКТ

Table 2. Dynamics of the bone mineral density (conventional units of Hounsfield (HU)) according to the CBCT data

Группа исследования	Сроки наблюдения		
	14-е сутки	через 1 мес.	через 2 мес.
Контрольная	$231,63 \pm 19,81$	$401,63 \pm 21,01$	$512,13 \pm 55,66$
I	$278,54 \pm 28,62$	$512,54 \pm 48,22^*$	$680,54 \pm 42,89^*$
II	$575,76 \pm 43,12^{**}$	$655,92 \pm 21,19^{**}$	$761,89 \pm 37,75^{***}$
III	$594,54 \pm 34,41^{***}$	$727,41 \pm 11,84^{***}$	$847,32 \pm 24,01^{***}$
IV	$561,71 \pm 39,30^{**}$	$712,42 \pm 45,78^{***}$	$859,73 \pm 16,12^{***}$

Таким образом, восстановительные процессы в костной ткани, наблюдаемые на 14-е сутки после оперативного вмешательства, в II–IV группах животных, которым замещение сформированных дефектов выполняли с использованием МСК ЖТ, были более выражены ($p < 0,01$ – $0,001$), чем в контрольной и I группах.

Рентгенологическая картина восстановления костной ткани через 1 мес. после оперативного вмешательства. Анализ компьютерных томограмм, полученных через 1 мес. после оперативного вмешательства, выявил неровность и нечеткость границ сформированных костных дефектов у образцов в группе исследования с использованием мембран на основе костного коллагена, что свидетельствовало об активизации восстановительных процессов у ЭЖ указанной группы. Средний показатель ширины дефектов в данной опытной группе достоверно снизился на 19,64 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателем в контрольной группе (см. табл. 1).

Процессы восстановления костной ткани, наблюдаемые во II–IV опытных группах, проходили достоверно более активно, чем в контрольной и I опытной группах, на что указывало значительное сокращение размеров сформированных костных дефектов на 61,31; 73,21 и 69,07 % соответственно ($p < 0,001$) и наличие признаков восстановления костной ткани непосредственно в зоне резекции (табл. 1).

Через 1 мес. после оперативного вмешательства плотность костной ткани в контрольной группе, по данным КЛКТ, составила $401,63 \pm 21,01$ НУ. В этот же период исследования в I опытной группе выявлено достоверное увеличение плотности костной ткани на 21,64 % ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля. Во II–IV опытных группах, в которых сформированные дефекты костной ткани заполняли коллагеновыми мембранами с взвесью культур МСК ЖТ, плотностные показатели вновь сформированной костной ткани были достоверно значимо выше – на 38,77 ($p < 0,01$), 44,78 ($p < 0,001$) и 43,62 % ($p < 0,001$) соответственно, чем в контрольной группе (табл. 2). Следует отметить, что коэффициенты абсорбции, наблюдаемые в III и IV группах исследования, были статистически достоверно выше, чем во II опытной группе (табл. 2, рис. 5) ($p < 0,001$).

Таким образом, процессы восстановления костной ткани через 1 мес. после оперативного вмешательства в группах исследования, в которых замещение сформированных дефектов выполняли с использованием МСК ЖТ, были более выраженными, чем в контрольной и I опытной группах ($p < 0,01$ – $0,001$). При этом плотностные характеристики вновь образованной костной

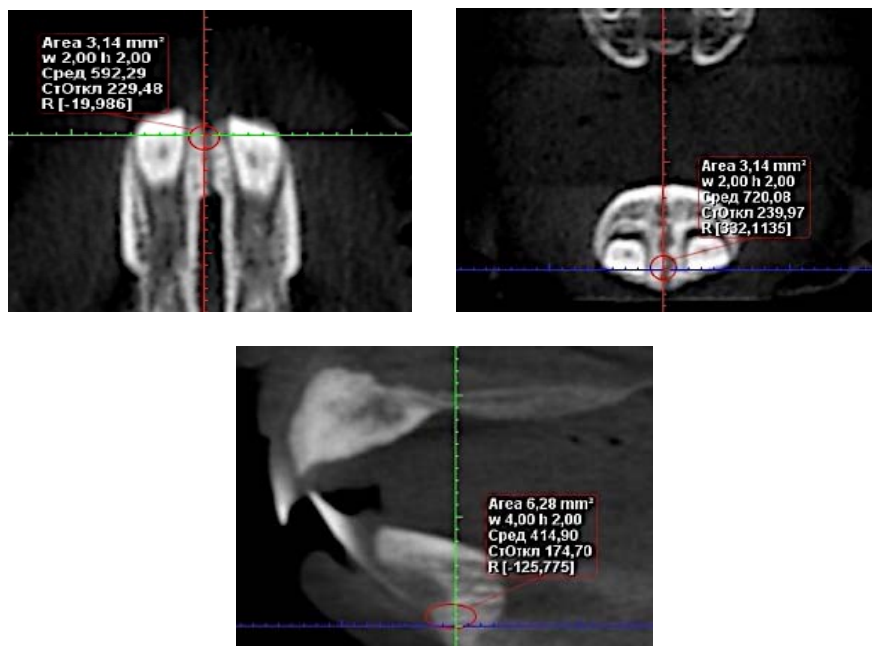


Рис. 4. КЛКТ дефекта костной ткани, заполненного коллагеновой мембраной с взвесью культур МСК ЖТ, на 14-е сутки после оперативного вмешательства: *a* – аксиальный срез (плотностные значения вновь сформированных структур костной ткани в зоне пострезекционного дефекта – 592,29 HU); *b* – коронарный срез (плотностные значения – 720,08 HU); *c* – сагитальный срез (плотностные значения – 414,9 HU)

Fig. 4. CBCT of a bone tissue defect filled in with a collagen membrane with a suspension of AT MSC cultures on the 14th day after surgery: *a* – axial section (the density value of the newly formed bone tissue structures in the area of the post-resection defect is 592.29 HU); *b* – coronary section (the density value – 720.08 HU); *c* – sagittal section (the density value – 414.9 HU)

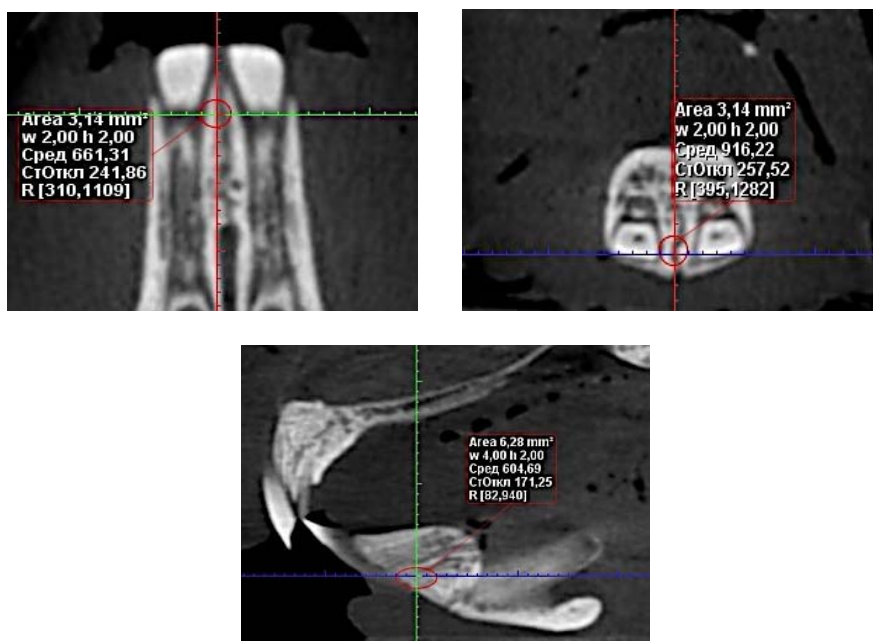


Рис. 5. КЛКТ дефекта костной ткани, заполненного коллагеновой мембраной с взвесью культур остеоиндуцированных МСК ЖТ, через 1 мес. после оперативного вмешательства: *a* – аксиальный срез (плотностные значения вновь сформированных структур костной ткани в зоне пострезекционного дефекта – 661,31 HU); *b* – коронарный срез (плотностные значения – 916,22 HU); *c* – сагитальный срез (плотностные значения – 604,69 HU)

Fig. 5. CBCT of the bone tissue defect filled with a collagen membrane with a suspension of osteo-induced AT MSC cultures 1 month after surgery: *a* – axial section (the density value of the newly formed bone tissue structures in the area of the post-resection defect is 661.31 HU); *b* – coronary section (the density value – 916.22 HU); *c* – sagittal section (the density value – 604.69 HU)

ткани в группах животных, которым применяли остеоиндуцированные МСК ЖТ, а также смесь культур МСК ЖТ и остеоиндуцированных МСК ЖТ, были значимо выше (на 43,62–44,78 %, $p < 0,001$), чем в группе, в которой использовали недифференцированные МСК ЖТ (ниже на 12,77 %, $p < 0,01$).

Рентгенологическая картина восстановления костной ткани через 2 мес. после оперативного вмешательства. Через 2 мес. после оперативного вмешательства в контрольной группе наблюдали сокращение размеров пострезекционных костных дефектов на 35,97 % ($p < 0,05$) по сравнению с первоначальными, наличие признаков перестройки костной ткани в зоне резекции (табл. 1). Однако выявленные изменения были менее выраженными, чем в опытных группах ($p < 0,01$).

В I группе исследования, где послеоперационные дефекты заполняли только мембранами на основе костного коллагена, ширина дефектов костной ткани уменьшилась на 26,44 % ($p < 0,05$) по сравнению с таковой в контрольной группе. Во II группе этот показатель превышал более чем на 70 % аналогичные показатели в I группе ($p < 0,001$). В III и IV опытных группах через 2 мес. после оперативного вмешательства наблюдали полное закрытие пострезекционных дефектов. Полученные данные указывают, что процессы восстановления костной ткани проходили более выражено в III и IV опытных группах, в которых помимо коллагеновых мембран применяли остеоиндуцированные МСК ЖТ и смесь культур аллогенных и остеоиндуцированных МСК ЖТ.

Минеральная плотность костной ткани через 2 мес. после оперативного вмешательства наиболее выраженной была в III и IV опытных группах, где показатели по своим значениям достигли физиологической нормы и составили $847,32 \pm 24,01$ и $859,72 \pm 16,12$ HU соответственно.

В I опытной группе показатель плотности костной ткани соответствовал $680,54 \pm 42,89$ HU, что на 24,75 % ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе, но был на 19,68–19,91 % ($p < 0,05$) ниже, чем в опытных группах, где сформированные дефекты костной ткани заполняли коллагеновыми мембранами с взвесью культур МСК ЖТ.

Значения коэффициентов абсорбции, наблюдаемые в III и IV опытных группах, достоверно выше, чем во II группе ($p < 0,001$) (табл. 2), и в 1,67–1,65 раза ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной. Однако статистически значимых отличий между показателями минеральной плотности вновь сформированной в области пострезекционного дефекта костной ткани в III и IV опытных группах не установлено ($p > 0,05$), что обосновывает необходимость последующего проведения морфологического исследования с целью анализа более тонких структур.

Таким образом, наиболее значимое влияние на процессы восстановления костной ткани оказывает применение остеоиндуцированных МСК ЖТ, а также сочетанное использование культур аллогенных и остеоиндуцированных МСК ЖТ, которые применяли в III и IV опытных группах (дисперсионный анализ, $p < 0,00532$ – $0,00237$) (рис. 6–8).

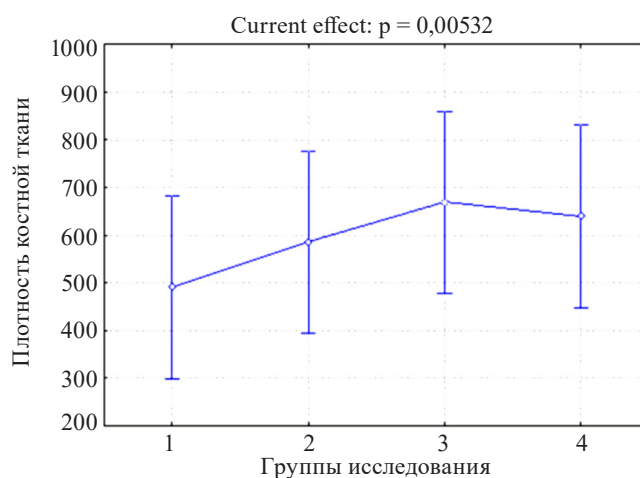


Рис. 6. Плотность костной ткани по результатам однофакторного дисперсионного анализа оценки значимости способов лечения в I–IV опытных группах, HU

Fig. 6. Bone tissue density based on the results of the one-factor analysis of variance for assessing the significance of treatment methods in experimental animal groups I–IV, HU

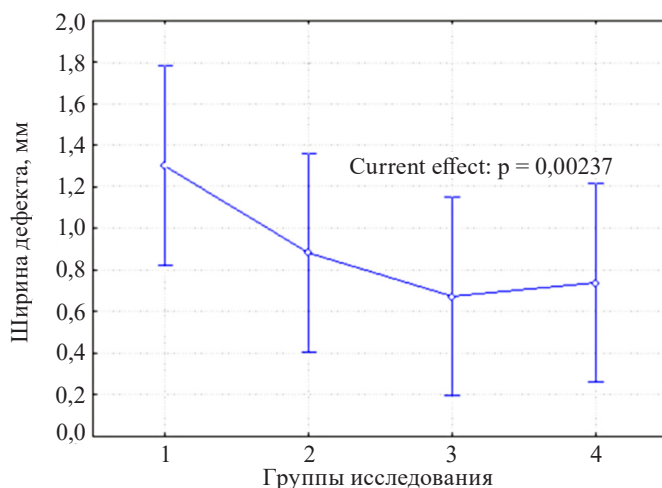


Рис. 7. Ширина дефекта костной ткани по результатам однофакторного дисперсионного анализа оценки значимости способов лечения в I–IV опытных группах, мм

Fig. 7. Bone defect width based on the results of the one-factor analysis of variance for assessing the significance of treatment methods in experimental animal groups I–IV, mm

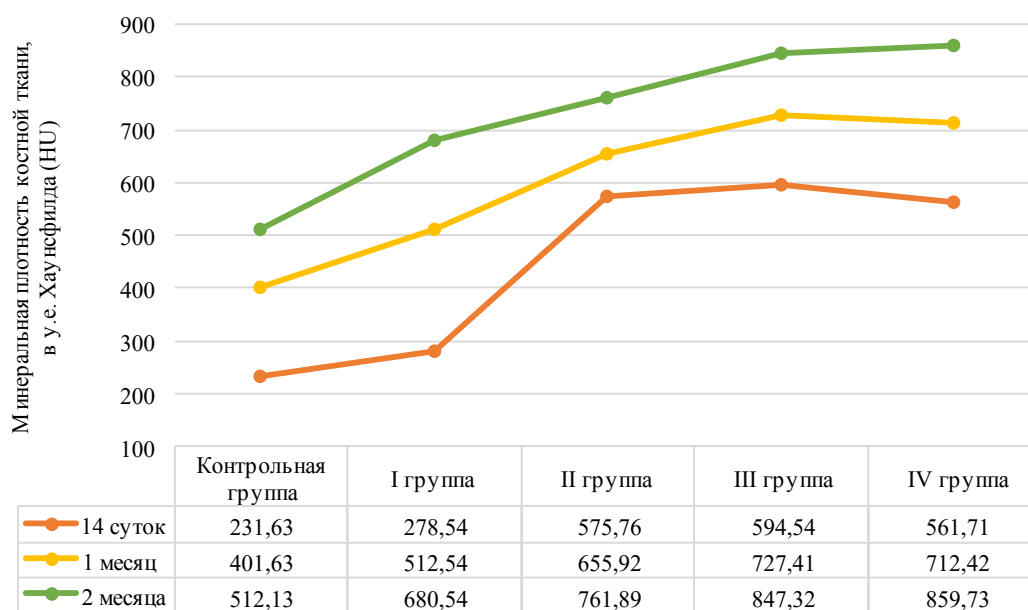


Рис. 8. Динамика восстановления костной ткани в зоне пострезекционного дефекта

Fig. 8. Dynamics of bone tissue regeneration in the post-resection defect area

Заключение. Разработанная нами модель экспериментального периодонтита у животных воспроизводит признаки патологии костной ткани с ее дефектом и демонстрирует возможность ее использования для оценки восстановительных процессов.

Сравнительная характеристика клинической эффективности применения МСК выявила достоверные различия уже на 14-е сутки эксперимента между контрольной группой, в которой костные дефекты были заполнены стерильным биоматериалом в виде мембран на основе костного коллагена, и основными опытными группами, в которых сформированные дефекты заполняли коллагеновыми мембранами с взвесью культур аллогенных МСК ЖТ, с взвесью аллогенных остеиндуцированных МСК ЖТ и с взвесью смеси культур аллогенных и аллогенных остеиндуцированных МСК ЖТ ($p < 0,01–0,001$).

Рентгенологический анализ минеральной плотности костной ткани показал, что применение на экспериментальной модели коллагеновых мембран с аллогенными остеоиндуцированными МСК ЖТ и мембран с взвесью смеси культур аллогенных и аллогенных остеоиндуцированных МСК ЖТ (1:1) позволяет получить значимые показатели восстановления костной ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Распространенность болезней пародонта, кариеса корня зуба, чувствительности дентина и зубочелюстных деформаций в Республике Беларусь по результатам обследования населения в возрастных группах 35–44, 45–54 и 55–64 года / Л. Н. Дедова [и др.] // *Стоматолог.* – 2016. – № 1. – С. 6–53.
2. Reich, E. Trends in caries and periodontal health epidemiology in Europe / E. Reich // *Int. Dental J.* – 2001. – Vol. 51, N S6. – P. 392–398. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595x.2001.tb00585.x>
3. The effect of magnetophototherapy on morphological changes of tissues of pathologically changed periodontium / S. P. Rubnikovich [et al.] // *Мед. вестн. Север. Кавказа.* – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 303–307.
4. Фомин, Н. А. Новые возможности исследования кровотока мягких тканей ротовой полости / Н. А. Фомин, С. П. Рубникович, Н. Б. Базылев // *Инж.-физ. журн.* – 2008. – Т. 81, № 3. – С. 508–517.
5. Иммуногистохимическая оценка изменений в тканях пародонта у экспериментальных животных с остеопорозом костного скелета / С. В. Сирак [и др.] // *Мед. вестн. Север. Кавказа.* – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 681–685.
6. Морфологические показатели репаративной регенерации костной ткани в условиях лекарственного ультрафонолиза гидрокортизоном и гиалуроновой кислотой / Е. В. Щетинин [и др.] // *Мед. вестн. Север. Кавказа.* – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 660–663.
7. Клинико-рентгенологическая оценка остеоинтеграции дентальных имплантатов после ремоделирования периимплантной зоны / М. М. Гарунов [и др.] // *Мед. вестн. Север. Кавказа.* – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 699–701.
8. Рубникович, С. П. Цифровые лазерные спекл-технологии в определении кровотока в биотканях и напряженно-деформированного состояния зубочелюстной системы / С. П. Рубникович, Ю. Л. Денисова, Н. А. Фомин // *Инж.-физ. журн.* – 2017. – Vol. 90, N 6. – С. 1588–1599.
9. Клеточные технологии в лечении пациентов с рецессией десны / С. П. Рубникович [и др.]. – Минск : Беларус. навука, 2019. – 199 с.
10. Murphy, M. B. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine / M. B. Murphy, K. Moncivais, A. I. Caplan // *Exp. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 45, N 11. – P. e54. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.94>
11. Применение клеточных биотехнологий в лечении рецессии десны / С. П. Рубникович [и др.] // *Стоматолог.* – 2019. – № 2. – С. 50–55.
12. Метод моделирования экспериментального периодонтита у животных / С. П. Рубникович [и др.] // *Мед. журн.* – 2011. – № 1. – С. 97–101.
13. Характеристика степени замещения пародонтальных дефектов разной топографии после аутоотрансплантации васкуляльно-стромальноклеточной фракции липоаспирата / М. Д. Перова [и др.] // *Кубан. науч. мед. вестн.* – 2013. – № 6. – С. 142–148.
14. Обоснование применения стволовых клеток в лечении рецессии десны / С. П. Рубникович [и др.] // *Докл. НАН Беларуси.* – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 476–484.
15. Использование стволовых клеток крови плода крысы при воспалительно-деструктивных процессах в тканях пародонта / В. В. Алямовский [и др.] // *Ин-т стоматологии.* – 2014. – № 1. – С. 103–105.
16. Применение клеточных технологий в лечении пациентов с рецессией десны / С. П. Рубникович [и др.] // *Мед. журн.* – 2019. – № 2. – С. 101–107.
17. Оценка эффективности комплексного применения мезенхимальных стволовых клеток и биопластического материала КОЛЛЮСТ на модели рецессии десны в эксперименте *in vivo* / С. П. Рубникович [и др.] // *Рос. стоматология.* – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 35–44.
18. Сысоева, В. Ю. Стволовые клетки в стоматологии / В. Ю. Сысоева, Ю. М. Тернова // *Совр. стоматология.* – 2012. – № 2. – С. 28а–30.
19. Стоматологические клеточные биотехнологии в лечении болезней пародонта / С. П. Рубникович [и др.] // *Стоматология. Эстетика. Инновации.* – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 136–143.
20. Рубникович, С. П. Применение стволовых клеток в стоматологии / С. П. Рубникович, Г. Ю. Панасенкова // *Стоматология. Эстетика. Инновации.* – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 144–155.
21. Регенеративные клеточные технологии в лечении рецессии десны / С. П. Рубникович [и др.] // *Совр. технологии в медицине.* – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 94–104.
22. Бондаренко, Н. Н. Измерение оптической плотности костной ткани альвеолярного отростка челюстей при заболеваниях пародонта с помощью трехмерной компьютерной томографии / Н. Н. Бондаренко, Е. В. Балахонцева // *Казан. мед. журн.* – 2012. – № 4. – С. 660–662.
23. Laser monitor for soft and hard biotissue analysis using dynamic speckle photography / N. Fomin [et al.] // *Laser Physics.* – 2003. – Vol. 13, N 5. – P. 786–795.

References

1. Dedova L. N., Denisova Yu. L., Kandrukevich O. V., Solomevich A. S., Rosenik N. I. The prevalence of periodontal disease, tooth root caries, dentin sensitivity and dentofacial deformities in the Republic of Belarus according to the results of a population survey in the groups aged 35–44, 45–54 and 55–64 years. *Stomatolog = Stomatologist*, 2016, no. 1, pp. 6–53 (in Russian).
2. Reich E. Trends in caries and periodontal health epidemiology in Europe. *International Dental Journal*, 2001, vol. 51, no. S6, pp. 392–398. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595x.2001.tb00585.x>
3. Rubnikovich S. P., Maizet A. I., Denisova Yu. L., Bykova N. I., Arutyunov A. V., Kopylova I. A., Avanesyan R. A. The effect of magnetophototherapy on morphological changes of tissues of pathologically changed periodontium. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of North Caucasus*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 303–307. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12095>
4. Fomin N. A., Rubnikovich S. P., Bazylev N. B. New possibilities of investigating blood flow in soft tissues of the mouth. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 2008, vol. 81, no. 3, pp. 533–543. <https://doi.org/10.1007/s10891-008-0065-9>
5. Sirak S. V., Rubnikovich S. P., Shchetinin E. V., Perikova M. G., Petrosyan G. G., Bykova N. I., Kobylkina T. L., Didenko M. O. Immunohistochemical evaluation of changes in periodontal tissues in experimental animals with bone skeleton osteoporosis. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of North Caucasus*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 681–685 (in Russian).
6. Shchetinin E. V., Sirak S. V., Rubnikovich S. P., Kochkarova Z. M., Andreev A. A., Muratova A. Yu., Perikova M. G., Petrosyan G. G. Morphometric parameters of reparative regeneration of the bone tissue in terms of medicinal phonophoresis with hydrocortisone and hyaluronic acid. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 660–663 (in Russian).
7. Garunov M. M., Sevbitov A. V., Dolgalev A. A., Sirak S. V., Solov'eva O. A., Remizova A. A., Dzgoeva M. G., Rubnikovich S. P. Clinical and radiographic assessment of osteointegration of dental implants after remodeling of the perimplant zone. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical news of North Caucasus*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 699–701 (in Russian).
8. Rubnikovich S. P., Denisova Y. L., Fomin N. A. Digital laser speckle technologies in measuring blood flow in biotissues and the stressed-strained state of the maxillo-dental system. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 2017, vol. 90, no. 6, pp. 1513–1523. <https://doi.org/10.1007/s10891-017-1713-8>
9. Rubnikovich S. P., Volotovskii I. D., Denisova Yu. L., Andreeva V. A., Panasenkova G. Yu., Kvacheva Z. B. *Cell technology in the treatment of patients with gum recession*. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2019. 199 p. (in Russian).
10. Murphy M. B., Moncivais K., Caplan A. I. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Experimental and Molecular Medicine*, 2013, vol. 45, no. 11, pp. 45–54. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.94>
11. Rubnikovich S. P., Volotovskii I. D., Denisova Yu. L., Dedova L. N., Andreeva V. A., Panasenkova G. Yu., Novik T. P. Application of cell biotechnologies in the treatment of gum recession]. *Stomatolog = Stomatologist*, 2019, no. 2, pp. 50–55 (in Russian).
12. Rubnikovich S. P., Vladimirskaia T. E., Shved I. A., Veyalkina N. N. Method for modeling experimental periodontitis in animals. *Meditsinskii zhurnal [Medical journal]*, 2011, no. 1, pp. 97–101 (in Russian).
13. Perova M. D., Gaivoronskaya T. V., Karpuyuk V. B., Tropina A. V. Characteristics of the degree of replacement of different topography periodontal defects after autotransplantation of vascular-stromal cell fraction of lipoaspirate. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik [Kuban scientific medical bulletin]*, 2013, no. 6, pp. 142–148 (in Russian).
14. Rubnikovich S. P., Volotovskii I. D., Denisova Yu. L., Andreeva V. A., Panasenkova G. Yu. The rationale for the use of stem cells in the treatment of gum recession. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 4, pp. 476–484 (in Russian).
15. Alyamovskii V. V., Shestakova L. A., Yarygin E. I., Schmidt P. A., Lazarenko L. I. The use of stem cells of the blood of a rat fetus in inflammatory and destructive processes in periodontal tissues. *Institut stomatologii [Institute of dentistry]*, 2014, no. 1, pp. 103–105 (in Russian).
16. Rubnikovich S. P., Volotovskii I. D., Denisova Yu. L., Andreeva V. A., Panasenkova G. Yu., Kvacheva Z. B. The use of cell technology in the treatment of patients with gum recession. *Meditsinskii zhurnal [Medical journal]*, 2019, no. 2, pp. 101–107 (in Russian).
17. Rubnikovich S. P., Denisova Yu. L., Andreeva V. A., Kvacheva Z. B., Panasenkova G. Yu., Khomich I. S. Clinical estimation of the efficacy mesenchymal stem cells and bioplastic material COLLOST for treating gingival recession in the experiment *in vivo*. *Rossiiskaya stomatologiya [Russian dentistry]*, 2018, vol. 11, no. 3, pp. 35–44 (in Russian).
18. Sysoeva V. Yu., Ternova Yu. M. Stem cells in dentistry. *Sovremennaya stomatologiya [Modern dentistry]*, 2012, no. 2, pp. 28a–30 (in Russian).
19. Rubnikovich S. P., Volotovskii I. D., Denisova Yu. L., Andreeva V. A., Panasenkova G. Yu., Novik T. P. Dental cell biotechnologies in the treatment of periodontal diseases. *Stomatologiya. Estetika. Innovatsii [Dentistry. Aesthetics. Innovations]*, 2019, vol. 3, no. 2, pp. 136–143 (in Russian).
20. Rubnikovich S. P., Panasenkova G. Yu. The use of stem cells in dentistry. *Stomatologiya. Estetika. Innovatsii [Dentistry. Aesthetics. Innovations]*, 2019, vol. 3, no. 2, pp. 144–155 (in Russian).

21. Rubnikovich S. P., Denisova Yu. L., Vladimirskaia T. E., Andreeva V. A., Kvacheva Z. B., Panasenkova G. Yu., Volotovskii I. D. Regenerative cell technology in the treatment of gum recession. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* [Modern technologies in medicine], 2018, no. 4, pp. 94–104 (in Russian).

22. Bondareno N. N., Balakhontseva E. V. Measurement of the optical density of bone tissue of the alveolar ridge of the jaw in periodontal diseases using three-dimensional computed tomography. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan medical journal], 2012, no. 4, pp. 660–662 (in Russian).

23. Bazylev N., Fomin N., Fuentes C., Hirano T., Lavinskaja E., Martemianov S., Mizukaki T., Nakagawa A., Rubnikovich S., Saulnier J.-B., Takayama K., Tuhault J.-L. Laser monitor for soft and hard biotissue analysis using dynamic speckle photography. *Laser Physics*, 2003, vol. 13, no. 5, pp. 786–795.

Информация об авторах

Рубникович Сергей Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubnikovichs@mail.ru

Сирак Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Ставропольский государственный медицинский университет (ул. Мира, 310, 355017, г. Ставрополь, Российская Федерация). E-mail: sergejsirak@yandex.ru

Денисова Юлия Леонидовна – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: denisova-yul@mail.ru

Андреева Василина Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: vasilinastomatolog@tut.by

Кузьменко Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: elena-stom@yandex.ru

Хомич Илья Станиславович – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ilya.khomich@gmail.com

Волотовский Игорь Дмитриевич – академик, д-р биол. наук, профессор. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: volot@biobel.bas-net.by

Information about the authors

Sergey P. Rubnikovich – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubnikovichs@mail.ru

Sergey V. Sirak – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Stavropol State Medical University (310, Mir Str., 355017, Stavropol, Russian Federation). E-mail: sergejsirak@yandex.ru

Yuliya L. Denisova – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: denisova-yul@mail.ru

Vasilina A. Andreeva – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vasilinastomatolog@tut.by

Elena V. Kuzmenko – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: elena-stom@yandex.ru

Ilya S. Khomich – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus).

Igor D. Volotovskiy – Academician, D. Sc. (Biol.), Professor. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: volot@biobel.bas-net.by

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.728.3-089.28:616.151.5]-007.24-092

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-191-202>

Поступила в редакцию 21.01.2020

Received 21.01.2020

**Б. В. Малюк¹, М. А. Герасименко¹, О. Л. Эйсмонт¹,
В. А. Змачинский², А. Б. Деменцов¹**

¹Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии,
Минск, Республика Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Республика Беларусь

ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ В УСЛОВИЯХ ВЫРАЖЕННЫХ ОСЕВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ

Аннотация. Проанализированы результаты лечения 23 пациентов с гемофилией (30 коленных суставов, в том числе с гемофилией А – 22 (73,3 %), с гемофилией В – 8 (26,7 %)). Обследуемым с III–IV стадией гемофилической артропатии, комбинированной нестабильностью и выраженной осевой деформацией (варусной – в 8 случаях, вальгусной – в 11, рекурвацией – в 2, «компенсированной» вальгус-варусной – в 3) выполнено 30 тотальных эндопротезирований коленного сустава (ТЭКС). У 7 (30,4 %) пациентов прооперированы оба коленных сустава (ТЭКС справа – у 16 (53,3 %), ТЭКС слева – у 14 (46,7 %)): со сгибательной контрактурой – 6 суставов, со смешанной – 20, с ригидностью – 4. В 19 (63,3 %) случаях отклонение конечности от биомеханической оси составляло более 10°.

Для оценки ортопедического статуса использовали: рентгенографию коленного сустава в двух стандартных проекциях, топограмму, рентгеновскую компьютерную томографию.

Для оценки коагулологического статуса использовали тесты скрининговой коагулограммы, уровня дефицитного фактора свертывания крови (FVIII, FIX), уровня ингибитора фактора свертывания крови (FVIII, FIX).

Функцию сустава оценивали до и через 1–9 лет после операции с использованием шкал KSS, Oxford и ВАШ.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0, $p < 0,05$.

Комплексный подход к лечению пациентов, включая предоперационное планирование, применение приемов хирургической техники, подбор эндопротеза необходимой конструкции и разработанную нами персонализированную программу гемостазиологического обеспечения операции в периоперационном периоде, спустя 1 год после операции позволил получить по шкале оценки KSS отличные результаты в 26 (86,7 %) случаях, хорошие – в 3 (10 %), удовлетворительные – в 1 (3,3 %). По шкале оценки Oxford отличные результаты отмечались в 25 (83,3 %) случаях, хорошие – в 4 (13,3 %), удовлетворительные – в 1 (3,3 %). Через 1–9 лет статистически значимых достоверных различий с результатами, полученными в срок 1 год после операции, не выявлено ($p > 0,05$).

Разработанная тактика заместительной гемостатической терапии и лабораторного контроля обеспечивает удовлетворительный гемостаз в периоперационном периоде.

Ключевые слова: тотальное эндопротезирование, коленный сустав, осевая деформация, нестабильность, гемофилическая артропатия

Для цитирования: Тотальное эндопротезирование коленного сустава у пациентов с гемофилией в условиях выраженных осевых деформаций и комбинированной нестабильности / Б. В. Малюк [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 191–202. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-191-202>

**Bahdan V. Maliuk¹, Mihail A. Gerasimenko¹, Oleg L. Eismont¹,
Vladimir A. Zmachinsky², Andrey B. Dzemiantsou¹**

¹Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

TOTAL KNEE REPLACEMENT IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA WITH SEVERE AXIAL DEFORMATION AND COMBINED INSTABILITY

Abstract. We have analyzed results of treatment of 23 (30 knee joints) patients, including Hemophilia A – 22 cases (73.3 %) and Hemophilia B – 8 (26.7 %), with III–IV stages of hemophilic arthropathy, who were operated on for severe combined instability and various types of deformations: varus – 8, valgus – 11, recurvation – 2, “compensated” valgus-varus – 3; totally 30 TKRs. In 7 patients (30.4 %) both knee joints were operated on. TKR of the right knee joint – 16 (53.3 %), left – 14 (46.7 %). With flexion contracture – 6 cases, mixed – 20, rigidity – 4. In 19 cases (63.3 %) deviation of the lower limb axis was >10°.

We used: X-ray, topogram of lower extremities, CT.

For coagulation status assessment we used: screening coagulation test, levels of scarce coagulation factors (FVIII, FIX), inhibitor of coagulation factor (FVIII, FIX) level.

Function was evaluated before and at 1–9 years postoperatively using KSS, Oxford and VAS scales.

Statistical analysis – STATISTICA 6.0, $p < 0.05$.

An integrated approach to patients' management by the use of preoperative planning, surgical techniques, selection of an endoprosthesis of the necessary design and a personalized program of hemostasiological support in the perioperative period that we developed allowed us to obtain excellent results in 1-year period after the operation according to the KSS rating scale in 26 (86.7 %) cases, good in 3 (10 %) cases, satisfactory – in 1 (3.3 %). On the Oxford scale, excellent results were obtained in 25 (83.3 %) cases, good in 4 (13.3 %) cases, satisfactory in 1 (3.3 %). 1–9 years after the operation, no statistically significant differences were obtained in the results with data of 1 year ($p > 0.05$).

The developed tactics of hemostatic replacement therapy and laboratory control provided satisfactory hemostasis in the perioperative period.

Keywords: total endoprosthesis, knee joint, axial deformation, instability, hemophilic arthropathy

For citation: Maliuk B. V., Gerasimenko M. A., Eismont O. L., Zmachinsky V. A., Dzemiantsou A. B. Total knee replacement in patients with hemophilia with severe axial deformation and combined instability. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 191–202 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-191-202>

Введение. Гемофилия является одной из наиболее часто встречаемых наследственных геморрагических гемостазиопатий. Частота заболевания в общей популяции составляет 1:10 000 для гемофилии А и 1:60 000 для гемофилии В [1–4].

По данным Республиканского регистра, на сентябрь 2007 г. в Республике Беларусь на учете находились 463 пациента с гемофилией А и 96 пациентов с гемофилией В [5].

Социально-экономическая значимость проблемы гемофилии обусловлена высокой стоимостью лечения этой патологии (заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови), высоким уровнем инвалидизации пациентов с детства в связи с поражением опорно-двигательного аппарата, особенно крупных суставов, гемофилическими артропатиями [6, 7]. Это является причиной социальной дезадаптации пациентов трудоспособного возраста (невозможность получать образование и работать). Данная проблема в развитых странах решается за счет первичной профилактики гемофилических гемартрозов и артропатий, а также путем регулярного профилактического введения антигемофильных препаратов пациентам с тяжелой формой заболевания начиная с детского возраста [8–10].

В нашей стране заместительная терапия, т. е. ранняя профилактика кровотечений у детей, больных гемофилией, начала внедряться с 2008 г. (в связи с высокой стоимостью такого лечения). Такая ситуация стала причиной инвалидизации пациентов с тяжелой формой гемофилии: около 200 пациентов с гемофилией, состоящих на учете, являются инвалидами I–II группы с нарушением функций опорно-двигательного аппарата.

Основным методом хирургического лечения этих пациентов является эндопротезирование крупных суставов (коленных, тазобедренных) [11].

Поскольку данные высокотехнологичные и травматичные хирургические вмешательства выполняются у пациентов с тяжелым дефектом системы гемостаза, возникает необходимость в гемостатическом обеспечении операции, индивидуальной профилактике тромбообразования в послеоперационном периоде, медикаментозной профилактике кровотечений и медицинской реабилитации в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Ортопедическое лечение пациентов с гемофилией сравнительно новая отрасль медицины. В мире она стала развиваться в 1960-х годах. В России операции таким пациентам впервые были проведены Ю. Н. Андреевым в начале 1970-х годов, а в 1975 г. им были опубликованы первые результаты лечения [12].

Преобладающие в те годы ортопедические операции (синовэктомии, артропластики, корригирующие остеотомии) у пациентов с гемофилией и тяжелыми деформирующими изменениями не позволяли радикально менять качество жизни этих пациентов и имели большой процент осложнений, что было обусловлено, как правило, низкой эффективностью проводимой гемостатической терапии из-за отсутствия в арсенале врачей необходимых лекарственных средств.

Еще 40 лет назад протезирование суставов у пациентов с нарушениями в системе свертывания крови вызывало определенный скептицизм. Это было связано с опасностью развития геморрагических осложнений как во время операции, так и в послеоперационном периоде [13].

Ортопедическое лечение пациентов с гемофилией вышло на качественно новый уровень благодаря прогрессу в патогенетическом подходе к гемофилии (от переливания цельной крови до применения концентратов факторов VIII и IX свертывания крови) [14–16].

В настоящее время вопрос о возможности применения при гемофилии плановых операций на опорно-двигательном аппарате в целом решается положительно [17, 18], однако роль эндопротезирования суставов изучена еще недостаточно [19, 20]. Во многом это связано с небольшим количеством таких вмешательств, поскольку обеспечить безопасность пациентов с такой патологией гораздо труднее, чем при других заболеваниях. Как правило, данные литературы базируются на единичных публикациях по этому вопросу, что свидетельствует о сравнительно небольшом опыте отдельных ведущих клиник мира.

На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют единые общепринятые рекомендации по выполнению данного вида оперативных вмешательств у пациентов с гемофилией и по их гемостазиологическому и реабилитационному обеспечению. В связи с высокой степенью риска для жизни пациента и высокой стоимостью таких операций актуальной является разработка рациональных подходов к их проведению.

Цель исследования – улучшение результатов тотального эндопротезирования коленного сустава у пациентов с гемофилией А и В путем применения конструкций эндопротезов различных типоразмеров и оценка эффективности гемостазиологического обеспечения периоперационного периода.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты лечения 23 пациентов (30 случаев) с гемофилией тяжелой степени, с гемофилической артропатией III–IV стадии, выраженной комбинированной (связочной и мышечковой) нестабильностью, в 5 случаях (16,7%) с большими дефектами костной ткани суставных поверхностей мышечков бедренной или большеберцовой костей и различными видами деформаций: (варусной – в 8 случаях, вальгусной – в 11, рекурвацией – в 2, «компенсированной» вальгус-варусной – в 3), которым в РНПЦ травматологии и ортопедии с 2009 по 2018 г. было выполнено 30 тотальных эндопротезирований коленных суставов (ТЭКС), в том числе у пациентов с гемофилией А – 22 (73,3 %), с гемофилией В – 8 (26,7 %). У 7 (30,4 %) пациентов были прооперированы оба коленных сустава (ТЭКС справа – 16 (53,3 %), ТЭКС слева – 14 (46,7 %)). Со сгибательной контрактурой – 6 суставов, со смешанной – 20, с ригидностью – 4. В 19 (63,3 %) случаях отклонение нижней конечности от биомеханической оси составляло более 10°.

Используемая нами классификация степени тяжести гемофилии А и В основана на активности дефицитного фактора свертывания крови: тяжелая форма – менее 1 %, форма средней тяжести – более 1 и менее 5 %, легкая форма – от 5 до 40 % [21–24].

Ортопедический статус оценивали при помощи рентгенографического метода обследования. Этот метод применяли для диагностики, определения локализации и рентгенографической стадии патологического процесса. На базе РНПЦ травматологии и ортопедии использовали рентгеновские аппараты Bucky Diagnost TH (Philips Medizin Systeme) и D 800-S (SIEMENS). Выполняли рентгенографии коленного сустава в двух стандартных проекциях, в ряде случаев, при выраженной деформации и подвывихе или полном вывихе надколенника, – «аксиальные» рентгенограммы при угле сгибания 30 и 45° [25–27], топограммы обеих нижних конечностей в переднезадней проекции. При выраженной рекурвации или деформации в смежных суставах в боковой проекции дополнительно использовали рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ).

РКТ применяли с целью анализа результатов обследования пациентов на односрезовом спиральном рентгеновском компьютерном томографе Somatom Emotion фирмы Siemens с толщиной среза от 1 до 3 мм и реконструкцией с зернами Кёрнеля 70–80. Выбор оптимального среза осуществляли с помощью программы мультипланарной реконструкции (MPR). При ис-

следовании коленного сустава строили следующие реконструкции: корональную, сагиттальную, аксиальную. Процессы измерения, выбора необходимых срезов и их обработку выполняли с помощью E-FILM, ROGAN и других программ, позволяющих обрабатывать данные поглощения рентгеновского излучения. Программное обеспечение позволяло выполнять объемные 3D реконструкции изображения коленного сустава для более четкой визуализации различного размера дефектов и дефицита костной ткани суставных поверхностей мыщелков бедренной или большеберцовой кости, подвывиха костей голени, локализации и положения надколенника при его нестабильности в случаях, когда рентгенологические данные не давали полноценного представления.

Контрольную рентгенографию выполняли сразу после операции, а затем в сроки 3, 6, 12 мес. после операции и для оценки отдаленного результата.

Расчет осей конечности производили согласно общепринятым методикам с использованием компьютерной графики.

Функцию коленного сустава оценивали до и через 1–9 лет после операции с использованием шкал KSS, Oxford и ВАШ.

Коагулологический статус определяли с помощью тестов скрининговой коагулограммы, уровня дефицитного фактора свертывания крови (FVIII, FIX), уровня ингибитора фактора свертывания крови (FVIII, FIX). Каждому пациенту перед операцией проводили фармакокинетическое исследование с определением индивидуального ответа на введение препарата фактора свертывания крови (FVIII, FIX), скорости элиминации в течение 24 ч по 6 контрольным точкам (базовый уровень дефицитного фактора и его уровень через 30 мин и через 1, 2, 6 и 24 ч после введения). Пациентам с уровнем ингибитора, превышавшим 0,6 БЕ/мл или имевшим признаки ингибиторного ответа, оперативное вмешательство не проводили. Начало заместительной гемостатической терапии препаратом фактора свертывания крови в день операции выполняли за 30 мин до анестезиологических мероприятий. Лабораторный контроль уровня дефицитного фактора свертывания крови проводили ежедневно до стабилизации, а затем по показаниям.

Профилактическое лечение (заместительная терапия) препаратами факторов свертывания крови VIII и IX продолжали в течение 1 года после операции.

Статистическую обработку материалов исследования осуществляли с помощью программы Statsoft STATISTICA 6.0.

Для описания количественных показателей использовали статистические показатели в виде медианы и ее стандартного отклонения ($Me \pm SD$) и квартилей Me (25 %–75 %). При расчетах и сравнениях результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. С целью изучения возможностей несцепленных, частично сцепленных и сцепленных конструкций эндопротезов коленного сустава различных типоразмеров с точки зрения обеспечения необходимой степени коррекции осевых деформаций в зависимости от стадии и характера поражения коленного сустава применяли следующие модели эндопротезов: бикондилярные несцепленные – 25 (83,3 %), частично сцепленные – 1 (3,3 %) и сцепленные (шарнирные или петлевые) – 4 (13,3 %).

Комплексный подход к лечению пациентов, включая предоперационное планирование, применение приемов хирургической техники, подбор эндопротеза необходимой конструкции и разработанную нами персонифицированную программу гемостазиологического обеспечения операции в периоперационном периоде, в срок 1 год после операции позволил получить (по шкале оценки KSS) отличные результаты в 26 (86,7 %) случаях, хорошие – в 3 (10 %), удовлетворительные – в 1 (3,3 %). По шкале оценки Oxford отличные результаты отмечались в 25 (83,3 %) случаях, хорошие – в 4 (13,3 %), удовлетворительные – в 1 (3,3 %). Через 1–9 лет статистически значимых достоверных различий с результатами, полученными в срок 1 год после операции, не выявлено ($p > 0,05$).

Большинство выполненных операций были проведены при помощи метода управляемой гипотензии, позволяющей снизить интраоперационную кровопотерю [28, 29].

Для уменьшения интраоперационной кровопотери во всех случаях ТЭКС у пациентов с гемофилией А и В использовали пневмоманжету, которую во время операции накладывали на область с/3-в/3 бедра. Во время операции пневмоманжету использовали до момента имплантации компонентов эндопротеза и застывания специального костного цемента, затем манжету «сдували» и производили тщательный поэтапный гемостаз интраоперационной раны.

С целью гемостаза в интраоперационном периоде для остановки кровотечения из опиленных, просверленных или расщепленных краев костной ткани путем механического закупоривания костных каналов, содержащих кровоточащие капилляры, локально применяли стерильный костный воск. Для остановки кровотечения из рассеченных мягких тканей (капсулы сустава, синовиальной оболочки и подкожно-жировой клетчатки) раневую поверхность очищали от крови с помощью специальной гемостатической губки «ТАХОКОМБ» желтого цвета, содержащей фибриноген 5,5 мг и тромбин 2,0 МЕ, прижимая ее к ране покрытой активными веществами стороной в течение 3–5 мин. При более массивном кровотечении после снятия пневмоманжеты применяли гемостатическую коллагеновую губку, содержащую коллаген субстанцию-раствор 2 % – 49 г (0,98 г сухого коллагена), фурацилин – 0,0075 г, борную кислоту – 0,0125 г как средство для местного применения. Последнюю накладывали на кровоточащую рану и прижимали к ней около 1–2 мин или осуществляли плотную тампонаду раневой поверхности. В качестве уменьшения раневой кровоточивости в раннем послеоперационном периоде, во время ушивания поверхностного слоя послеоперационной раны применялся погружной шов с использованием рассасывающегося шовного материала, не требующий впоследствии его снятия.

Кроме того, практически после каждой операции эндопротезирования коленного сустава с целью восполнения кровопотери применяли системы для сбора и реинфузии дренажной крови (РДК) Redax или HandyVaC ATS, которые позволяют вернуть в раннем послеоперационном периоде (до 6 ч после операции) дренажную кровь. Реинфузия крови раневого отделяемого содержит свободный гемоглобин, фрагменты эритроцитов, костные отломки, большое количество жира, миоглобина и продуктов фибринолиза. Данный метод показал свою высокую эффективность [30–34].

Основываясь на доказательной базе зарубежных авторов [35, 36], в последние годы в ряде случаев при проведении операции ТЭКС у пациентов с гемофилией в качестве вспомогательной терапии для локального гемостаза применяли антифибринолитические препараты, такие как транексамовая кислота Tranexamic acid или Транексам® Tranexam, действующее вещество – транексамовая кислота. Кровоостанавливающее и кровосберегающее действие транексамовой кислоты заключается в ее способности замедлять активацию плазминогена с формированием плазмина и придавать стабильность сгустку. В раннем послеоперационном периоде при невозможности РДК в область операционной раны через дренаж однократно вводили 1000 мг (4 ампулы по 5 мл) 5 %-ного раствора транексамовой кислоты.

Тромбопрофилактику проводили всем без исключения оперированным пациентам с гемофилической артропатией посредством введения в периоперационном периоде низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [37–39]. Данная методика включала в себя введение через 12 ч после операции подкожно фраксипарина, клексана или фрагмина, в одном случае – арикстры в профилактической дозировке, прямо пропорционально соответствующей массе тела (0,3; 0,4; 0,5 или 0,6 мл в соответствии с утвержденными протоколами для профилактики тромбоэмболических осложнений при ортопедических операциях), с последующим введением лекарственного средства 1 раз в сутки в послеоперационном периоде.

Объем интраоперационной и послеоперационной кровопотери, а также динамику гематологических показателей определяли на протяжении интраоперационного, послеоперационного и реабилитационного периодов.

При оценке уровня FVIII в крови у пациентов с гемофилией А через 24 ч после выполнения ТЭКС и определения объема кровопотери после операции и суммарной кровопотери получены следующие результаты.

Медиана уровня FVIII в крови составила $62 \pm 34,6$ %, т. е. у большинства пациентов наблюдалось значительное снижение уровня FVIII после операции (все пациенты перед оперативным вмешательством имели уровень FVIII больше 100 %). Медиана объема кровопотери после операции составила $700 \pm 347,8$ мл, медиана суммарного объема кровопотери – $1100 \pm 443,0$ мл. Не выявлено зависимости объема послеоперационной кровопотери от уровня фактора FVIII после операции (коэффициент корреляции (r) составил $-0,35$ и $-0,3$ соответственно). Величина кровопотери после ТЭКС зависела только от объема и длительности оперативного вмешательства, в редких случаях – также от возникающих послеоперационных геморрагических осложнений. Отсутствие зависимости объема кровопотери после ТЭКС от уровня FVIII объясняется тем, что у всех пациентов он находился в пределах референтных значений, что соответствовало уровню FVIII у пациентов без гемофилии. Факт снижения уровня FVIII в крови после выполнения ТЭКС предполагает необходимость пересмотра тактики заместительной терапии (в плане повышения дозы или частоты введения препарата FVIII) и более тщательного лабораторного контроля.

При оценке уровня FIX в крови у пациентов с гемофилией В через 24 ч после выполнения ТЭКС и определения объема кровопотери после операции и суммарной кровопотери получены следующие результаты.

Медиана уровня FIX в крови через 24 ч после операции составила $65,5 \pm 33,9$ %, т. е. у большинства пациентов наблюдалось значительное снижение уровня FIX после операции (все пациенты перед оперативным вмешательством имели уровень FIX больше 100 %). После операции медиана объема кровопотери составила $635 \pm 346,4$ мл, медиана суммарного объема кровопотери – $860 \pm 344,6$ мл. Не выявлено зависимости объема послеоперационной кровопотери от уровня фактора FIX после операции ($r = -0,008$ и $r = -0,04$ соответственно). Так, уровни фактора IX находились в пределах референтных значений, что соответствовало уровню FIX у пациентов без гемофилии.

Не выявлено достоверных различий между объемом кровопотери после операции и суммарным объемом кровопотери у пациентов с гемофилией А и В ($p > 0,05$).

Осложнение в виде неокклюзионного тромбоза *v. tibialis posterior*, *vv. tibiales anteriores*, *v. poplitea* с переходом на *v. femoralis superficialis* (до уровня $n/3$ бедра) было отмечено у одного пациента с гемофилией В, который имел высокий послеоперационный уровень FIX (более 200 %), что предполагало своевременную коррекцию дозы заместительной терапии и более частый лабораторный контроль.

Таким образом, комплексное применение в периоперационном периоде анестезиологического пособия в виде управляемой гипотензии, использование пневмоманжеты до момента имплантации компонентов эндопротеза, местное применение гемостатического костного воска, гемостатической губки, транексамовой кислоты, дренирование раны системами Redax или HandyVaC ATS с последующей послеоперационной реинфузией РДК, а также тромбопрофилактика посредством применения НМГ позволили более чем на 20,3 % сократить объем кровопотери на всех этапах исследования; общая медиана суммарного объема кровопотери при гемофилии А и В в 30 случаях ТЭКС составила в группе наблюдения (пациенты без гемофилии с остеоартритом и артропатиями других этиологий, подверженные ТЭКС (376 случаев)) $1025 \pm 450,415$ мл, в группе сравнения за этот же период времени – $1285 \pm 434,427$ мл.

Разработанная тактика заместительной гемостатической терапии и лабораторного контроля обеспечивала удовлетворительный гемостаз в периоперационном периоде. Предложенный подход является эффективным и достаточно безопасным средством профилактики кровотечений и тромбоземболических осложнений после операций эндопротезирования коленных суставов. Кровопотеря у пациентов с гемофилией в ходе операции и послеоперационном периоде в среднем не отличалась от кровопотери у пациентов без гемофилии.

Приведем клинические примеры.

Пример 1. Пациент Я., 40 лет, и/б. № 8601. Клинический диагноз: гемофилия А, тяжелая форма; гемофилическая артропатия; вторичный остеоартрит III–IV стадии правого коленного су-



Рис. 1. Коленный сустав пациента Я., 40 лет: до (a) и через 5 лет 6 мес. после (b) хирургического лечения
 Fig. 1. Knee joint of 40 year old patient Y.: before (a) and after 5 years and 6 months after (b) surgical treatment



Рис. 2. Коленный сустав пациента Д., 42 года: до (a) и через 2 года 4 мес. после (b) хирургического лечения
 Fig. 2. Knee joint of 42 year old patient D.: before (a) and after 2 years and 4 months after (b) surgical treatment

става; смешанная (внутренняя мышечковая и внутренняя боковая связочная) нестабильность правого коленного сустава. Представлена предоперационная топограмма нижних конечностей, где механическая ось справа проходит кнутри от центра коленного сустава, угол варусной деформации составляет 7° , зона прохождения оси конечности, по D. Paley [40], – «-1» (рис. 1, a). 11.04.2013 г. пациенту произведено ТЭКС справа с использованием бикондиллярной модели эндо-

протеза. Результат после хирургического лечения через 5 лет 6 мес. (топограмма и рентгенограммы): механическая ось проходит через центр коленного сустава [40] (рис. 1, *b*).

Пример 2. Пациент Д., 42 года, и/б. № 860. Клинический диагноз: гемофилия А, тяжелая форма; гемофилическая артропатия; вторичный остеоартрит III–IV стадии правого коленного сустава; «компенсированная» вальгус-варусная деформация правого коленного сустава; смешанная (наружная мышечковая и внутренняя боковая связочная) нестабильность правого коленного сустава; рекурвация правого коленного сустава. Представлена предоперационная топограмма нижних конечностей, где механическая ось справа проходит кнутри от центра коленного сустава, угол варусной деформации – 12°, зона прохождения оси конечности, по D. Paley [40], – «–2» (рис. 2, *a*). 13.02.2017 г. пациенту произведено ТЭКС справа с использованием сцепленной модели эндопротеза. В данном случае для стабилизации надколенника во время операции у пациента с «компенсированной» вальгус-варусной деформацией коленного сустава и полным латеральным вывихом надколенника нами дополнительно применен доказавший свою эффективность способ комплексного хирургического лечения деформирующего артроза коленного сустава у пациентов с врожденным латеральным вывихом надколенника и приобретенной вальгусной деформацией коленного сустава, который ранее применялся только при выраженной вальгусной деформации (пат. ВУ 19251). Через 2 года 4 мес. после хирургического лечения (топограмма и рентгенограммы) механическая ось проходит через зону «–1» коленного сустава [40] (рис. 2, *b*).

Выводы

1. Выбор модели эндопротеза коленного сустава (бикондилярный несцепленный, частично сцепленный, сцепленный) должен основываться на осевых взаимоотношениях нижней конечности, состоянии капсульно-связочного аппарата, оценке мышечного баланса бедра и голени, качестве костной ткани.

2. Выявленная корреляция между разработанной нами схемой гемостазиологического обеспечения операции и количеством кровопотери в периоперационном периоде позволила снизить последнюю на 20,3 %.

3. Разработанный нами комплексный подход к ТЭКС у пациентов с гемофилией А и В с выраженной осевой деформацией и комбинированной нестабильностью позволил восстановить физиологическую ось, получить достаточную стабильность сустава и значительно увеличить объем движений в колене.

4. Лечение гемофилической артропатии осуществляется посредством комплексного хирургического и терапевтического подходов к обеспечению безопасности и эффективности протезирования крупных суставов. Мониторинг состояния пациента включает: оценку риска развития тромботических осложнений; персонифицированную коррекцию гемостаза в периоперационном периоде; проведение анестезиологического пособия в виде управляемой гипотензии; использование пневмоманжеты; безопасную технологию хирургического вмешательства с применением костного воска, гемостатической губки, транексамовой кислоты и погружного внутрикожного шва; дренирование раны системами Redax или HandyVaC ATS с последующей послеоперационной реинфузией дренажной крови; индивидуальные алгоритмы медицинской реабилитации пациентов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Андреева, Т. А. Гемофилия / Т. А. Андреева // Гематология: новейший справочник / под общ. ред. К. М. Абдулкадырова. – М. ; СПб., 2004. – С. 373–389.
2. Чернов, В. М. Актуальные проблемы гемофилии в исследованиях российских ученых (аналитический обзор литературы) / В. М. Чернов, А. Г. Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 5–16.
3. Hoyer, L. W. Hemophilia A / L. W. Hoyer // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330, N 1. – P. 38–47. <https://doi.org/10.1056/nejm199401063300108>

4. Ironside J. W. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies // *Haemophilia*. – 2006. – Vol. 12, N 1. – P. 8–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01195.x>
5. Гемофилия / И. П. Данилов [и др.] // *Мед. новости*. – 2008. – № 13. – С. 20–23.
6. Aledort, L. M. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient hemophiliacs / L. M. Aledort, R. H. Haschmeyer, H. Pettersson // *J. Inter. Med.* – 1994. – Vol. 236, N 4. – P. 391–399. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb00815.x>
7. Сравнительная оценка эффективности медицинской реабилитации опорно-двигательного аппарата у пациентов с тяжелой формой гемофилии / Е. Н. Кабаева [и др.] // *Мед. новости*. – 2014. – № 4. – С. 59–61.
8. Волкова, Л. И. Рифампицин в лечении рецидивирующих гемартрозов при хроническом синовите / Л. И. Волкова, И. Э. Шпилевский // *Рецепт*. – 2006. – Т. 47, № 3. – С. 115–117.
9. Hemophilic arthropathy / J. V. Jr. Luck [et al.] // *J. Amer. Acad. Orthop. Surg.* – 2004. – Vol. 12, N 4. – P. 234–245. <https://doi.org/10.5435/00124635-200407000-00004>
10. Чемис, А. Г. Экспериментальное изучение безопасности синовиортеза с рифампицином / А. Г. Чемис, Л. С. Рощина, Н. В. Проскура // *Гематология и трансфузиология*. – 2010. – Т. 55, № 2. – С. 30–32.
11. Total knee replacement in patients with hemophilia in a pronounced axial strain and instability / M. Bahdan [et al.] // *Abstracts of WFH 15th International musculoskeletal congress, Seoul, Republic of Korea, 5–7 May, 2017*. – Seoul, 2017. – P. 34.
12. Андреев, Ю. Н. Хирургическое лечение тяжелых изменений опорно-двигательного аппарата у больных гемофилией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.29 / Ю. Н. Андреев ; Центр. ин-т гематологии и переливания крови. – М., 1975. – 19 с.
13. The role of synovectomy in the management of recurrent hemarthrosis in hemophilia / L. Kay [et al.] // *Brit. J. Haematol.* – 1981. – Vol. 49, N 1. – P. 53–60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1981.tb07196.x>
14. Баркаган, З. С. Трансфузионная терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган // *Клин. трансфузиология / ред. А. Г. Румянцев, В. А. Аграненко*. – М., 1998. – С. 417–444.
15. Баркаган, З. С. Современные методы терапии и реабилитации больных гемофилией с иммунными ингибиторами антигемофилических факторов / З. С. Баркаган, Е. И. Бувич // *Гематология и трансфузиология*. – 1996. – № 5. – С. 8–11.
16. Kaufman, R. J. Regulation of factor VIII expression and activity by von Willebrand factor / R. J. Kaufman, S. W. Pipe // *J. Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 82, N 08. – P. 201–208. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615834>
17. Андреев, Ю. Н. Актуальные проблемы хирургического лечения опорно-двигательной системы у больных гемофилией / Ю. Н. Андреев // *Гематология и трансфузиология*. – 2001. – Т. 46, № 3. – С. 65–74.
18. Андреев, Ю. Н. Многоликая гемофилия / Ю. Н. Андреев. – М. : Ньюдиамед, 2006. – 215 с.
19. Каземирский, А. В. Компенсация остеонекротических дефектов мышечков при эндопротезировании коленного сустава / А. В. Каземирский, К. А. Новоселов, Т. А. Куляба // *Эндопротезирование в России : Всерос. монотем. сб. науч. ст. / под общ. ред. И. Ф. Ахтямова, Р. М. Тихилова*. – Казань, 2006. – Вып. 2. – С. 197–206.
20. Silva, M. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia / M. Silva, J. Luck // *J. Bone Joint Surg.* – 2005. – Vol. 87, N 1. – P. 85–91. <https://doi.org/10.2106/jbjs.c.01609>
21. Протокол ведения больных «Гемофилия» // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2006. – № 3. – С. 18–74.
22. Руководство по гематологии : в 3 т. / под ред. А. И. Воробьева. – 3-е изд. – М. : Ньюдиамед, 2005. – Т. 3. – 416 с.
23. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007 [Electronic resource] / Canadian Hemophilia Standards Group. – Mode of access : <https://www.ahcdc.ca/storage/files/comprehensivecarestandards-en.pdf>. – Date of access : 23.03.2020.
24. Guidelines for the management of hemophilia / Srivastava A. [et al.] // *Hemophilia*. – 2013. – Vol. 19, N 19. – P. e1–e47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
25. Laurin, C. The tangential X-ray investigation of the patellofemoral joint / C. Laurin, R. Dussault, H. Levesque // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1979. – N 144. – P. 16–26. <https://doi.org/10.1097/00003086-197910000-00004>
26. Merchant, A. C. Patellofemoral disorders: biomechanics, diagnosis, and nonoperative treatment / A. C. Merchant // *Operative Arthroscopy* / ed. J. B. McGinty. – New York, 1990. – P. 261–275.
27. Roentgenographic analysis of patellofemoral congruence / A. Merchant [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 1974. – Vol. 56, N 7. – P. 1391–1396. <https://doi.org/10.2106/00004623-197456070-00007>
28. Cardiovascular and respiratory effects of Subarachnoid block in the presence of acute blood loss / W. Kennedy [et al.] // *Anesthesiology*. – 1968. – Vol. 29, N 1. – P. 29–35. <https://doi.org/10.1097/00000542-196801000-00012>
29. Flordal, P. A. Blood loss in total hip replacement. A retrospective study / P. A. Flordal, G. Neander // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 1991. – Vol. 111, N 1. – P. 34–38. <https://doi.org/10.1007/bf00390191>
30. Объективная оценка внутрисосудистых тромботических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / И. Ю. Ежов [и др.] // *Травматология и ортопедия России*. – 2009. – № 3 (53). – С. 133–135.
31. Об аутогемотрансфузиях в ортопедической практике / А. А. Корж [и др.] // *Ортопедия, травматология и эндопротезирование*. – 1971. – № 10. – С. 32–34.
32. Корнилов, Н. В. Жировая эмболия как реальная опасность при эндопротезировании суставов нижних конечностей / Н. В. Корнилов, В. И. Карпов, В. М. Кустов // *Травматология и ортопедия России*. – 1996. – № 4. – С. 40–42.
33. Geographic variations in rate of THR in the USA / M. G. E. Petersen [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1990. – P. 59.
34. Тихилов, Р. М. Реинфузия дренажной крови после эндопротезирования крупных суставов / Р. М. Тихилов, В. М. Кустов, В. С. Казарин // *Травматология и ортопедия России*. – 2007. – Т. 2, № 44. – С. 5–11.

35. Niskanen, R. O. Tranexamic acid reduces blood loss in cemented hip arthroplasty: a randomized, double-blind study of 39 patients with osteoarthritis / R. O. Niskanen, O. L. Korkala // *Acta Orthop.* – 2005. – Vol. 76, N 6. – P. 829–832. <https://doi.org/10.1080/17453670510045444>
36. Does intraoperative hetastarch administration increase blood loss and transfusion requirements after cardiac surgery? / J. E. Knutson [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 9, N 4. – P. 801–807. <https://doi.org/10.1097/00000539-200004000-00006>
37. Zakarija, A. How we treat: venous thromboembolism prevention in hemophilia patients undergoing major orthopaedic surgery / A. Zakarija, L. Aledort // *Hemophilia.* – 2009. – Vol. 15, N 6. – P. 1308–1310. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02060.x>
38. Deep vein thrombosis in a patient with severe hemophilia A / R. Kashyap [et al.] // *Hemophilia.* – 2006. – Vol. 12, N 1. – P. 87–89. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01179.x>
39. Single intravenous administration of TB-402 for the prophylaxis of venous thromboembolism after total knee replacement: a dose-escalating, randomized, controlled trial / P. Verhamme [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 9, N 4. – P. 664–671. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04221.x>
40. Paley, D. Normal lower limb alignment and joint orientation // *Principales of deformity correction* / D. Paley. – Berlin, 2002. – P. 1–18.

References

1. Andreeva T. Hemophilia. *Hematology: the newest handbook*. Moscow, Saint Petersburg, 2004, pp. 373–389 (in Russian).
2. Chernov V. M., Rumyantsev A. G. Topical problems of hemophilia in research of Russian scientists (analytical review of literature). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* [Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics], 2008, vol. 7, no. 1, pp. 5–16 (in Russian).
3. Hoyer L. W. Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 1994, vol. 330, no. 1, pp. 38–47. <https://doi.org/10.1056/nejm199401063300108>
4. Ironside J. W. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies. *Haemophilia*, 2006, vol. 12, no. s1, pp. 8–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01195.x>
5. Danilov I. P., Zmachinskii V. A., Tsvirko D. G., Potapnev M. P., Dashkevich E. V. Hemophilia. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2008, no. 13, pp. 20–23 (in Russian).
6. Aledort L. M., Haschmeyer R. H., Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient hemophiliacs. *Journal of Internal Medicine*, 1994, vol. 236, no. 4, pp. 391–399. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb00815.x>
7. Kabaeva E. N., Zmachinskii V. A., Khamko K. M., Tsvirko D. G., Maslo V. I. Comparative assessment of the effectiveness of medical rehabilitation of the musculoskeletal system in patients with severe hemophilia. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2014, no. 4, pp. 59–61 (in Russian).
8. Volkova L. I., Shpilevskii I. E. Rifampicin in the treatment of recurrent hemarthrosis in chronic synovitis. *Retsept* [Prescription], 2006, vol. 47, no. 3, pp. 115–117 (in Russian).
9. Luck J. V. Jr., Silva M., Rodriguez-Merchan C. E., Ghalambor N., Zahiri C. A., Finn R. S. Hemophilic arthropathy. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2004, vol. 12, no. 4, pp. 234–245. <https://doi.org/10.5435/00124635-200407000-00004>
10. Chemis A. G., Roshchina L. C., Proskurina N. V. Experimental study of safety of synoviorthesis with rifampicin. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and transfusiology], 2010, vol. 55, no. 2, pp. 30–32 (in Russian).
11. Maliuk B., Eismont O., Biletsky A., Zmachinsky V., Dzemiantsou A. Total knee replacement in patients with hemophilia in a pronounced axial strain and instability. *Abstracts of WFH 15th International musculoskeletal congress. Seoul, Republic of Korea, 5–7 May, 2017*. Seoul, 2017, p. 34.
12. Andreev Yu. N. *Surgical treatment of severe changes of musculoskeletal system in patients with hemophilia. Abstract of Ph. D. diss.* Moscow, 1975. 19 p. (in Russian).
13. Kay L., Stainsby D., Burrard B., Fearn M., Hamilton P. J., Owen P., Jones P. The role of synovectomy in the management of recurrent hemarthrosis in hemophilia. *British Journal of Haematology*, 1981, vol. 49, no. 1, pp. 53–60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1981.tb07196.x>
14. Barkagan Z. S. Transfusion therapy of hemostasis disorders. *Clinical transfusion*. Moscow, 1998, pp. 417–444 (in Russian).
15. Barkagan Z. S., Buevich E. I. Modern methods of therapy and rehabilitation of patients with hemophilia with immune inhibitors of anti-hemophilic factors. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and transfusiology], 1996, no. 5, pp. 8–11 (in Russian).
16. Kaufman R. J., Pipe S. W. Regulation of factor VIII expression and activity by von Willebrand factor. *Thrombosis and Haemostasis*, 1999, vol. 82, no. 08, pp. 201–208. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615834>
17. Andreev Yu. N. Topical problems of surgical treatment of musculoskeletal system in patients with hemophilia. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and transfusiology], 2001, vol. 46, no. 3, pp. 65–74 (in Russian).
18. Andreev Yu. N. *Multiple hemophilia*. Moscow, N'yudiamed Publ., 2006. 215 p. (in Russian).

19. Kazemirskii A. V., Novoselov K. A., Kulyaba T. A. Compensation of osteonecrotic defects of condyles in knee endoprosthesis. *Endoprotezirovanie v Rossii: vserossiiskii monotematicheskii sbornik nauchnykh statei. Vypusk 2* [Endoprosthetics in Russia: All-Russian monothematic collection of scientific articles. Issue 2]. Kazan, 2006, pp. 197–206 (in Russian).
20. Silva M., Luck J. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 2005, vol. 87, no. 1, pp. 85–91. <https://doi.org/10.2106/jbjs.c.01609>
21. Protocol of management of patients “Hemophilia”. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneniі* [Standardization problems in health care], 2006, no. 3, pp. 18–74 (in Russian).
22. Vorob'ev A. I. (ed.). *Guide to hematology. Vol. 3*. Moscow, N'yudiamed Publ., 2005. 416 p. (in Russian).
23. Canadian Hemophilia Standards Group. *Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007*. Available at: <https://www.ahcdc.ca/storage/files/comprehensivecarestandards-en.pdf> (accessed 23.03.2020).
24. Srivastava A., Brewer A. K., Mauser-Bunschoten E. P., Key N. S., Kitchen S., Llinas A., Ludlam C. A., Mahlan-gu J. N., Mulder K., Poon M. C., Street A. Guidelines for the management of hemophilia. *Hemophilia*, 2013, vol. 19, no. 1, pp. 1–47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
25. Laurin C., Dussault R., Levesque H. The tangential X-ray investigation of the patellofemoral joint. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1979, no. 144, pp. 16–26. <https://doi.org/10.1097/00003086-197910000-00004>
26. Merchant A. C. Patellofemoral disorders: biomechanics, diagnosis, and nonoperative treatment. *Operative arthroscopy*. New York, 1990, pp. 261–275.
27. Merchant A. C., Mercer R. L., Jacobsen R. H., Cool C. R. Roentgenographic analysis of patellofemoral congruence. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1974, vol. 56, no. 7, pp. 1391–1396. <https://doi.org/10.2106/00004623-197456070-00007>
28. Kennedy W. F., Bonica J. J., Akamatsu T. J., Ward R. J., Martin W. B., Grinstein A. Cardiovascular and respiratory effects of Subarachnoid block in the presence of acute blood loss. *Anesthesiology*, 1968, vol. 29, no. 1, pp. 29–35. <https://doi.org/10.1097/00000542-196801000-00012>
29. Flordal P. A., Neander G. Blood loss in total hip replacement. A retrospective study. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 1991, vol. 111, no. 1, pp. 34–38. <https://doi.org/10.1007/bf00390191>
30. Ezhov I. Yu., Zagrekov V. I., Korytkin A. A., Levin G. Ya., Shebashev A. V., Belousov B. Yu. Objective assessment of intracascular thrombotic complications in hip endoprosthesis. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopaedics of Russia], 2009, no. 3 (53), pp. 133–135 (in Russian).
31. Korzh A. A., Pashchuk A. Yu., Buklei P. A., Pushkarenko I. G. On autohemotransfusion in orthopaedic practice. *Ortopediya, travmatologiya i endoprotezirovanie* [Orthopaedia, traumatology and endoprosthesis], 1971, no. 10, pp. 32–34 (in Russian).
32. Kornilov N. V., Karpov V. I., Kustov V. M. Fat embolism as a real danger in endoprosthesis of lower extremity joints. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopaedics of Russia], 1996, no. 4, pp. 40–42 (in Russian).
33. Peterson M. G. E., Hollenberg J. P., Johanson N. A., Charlson M. E. Geographic variations in rate of THR in the USA. *Arthritis & Rheumatology*, 1990, p. 59.
34. Tikhilov R. M., Kustov V. M., Kazarin V. S. Reinfusion of drainage blood after endoprosthesis of large joints. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopaedics of Russia], 2007, no. 2 (44), pp. 5–11.
35. Niskanen R. O., Korkala O. L. Tranexamic acid reduces blood loss in cemented hip arthroplasty: a randomized, double-blind study of 39 patients with osteoarthritis. *Acta Orthopaedica*, 2005, vol. 76, no. 6, pp. 829–832. <https://doi.org/10.1080/17453670510045444>
36. Knutson J. E., Deering J. A., Hall F. W., Nuttall G. A., Schroeder D. R., White R. D., Mullany C. J. Does intraoperative hetastarch administration increase blood loss and transfusion requirements after cardiac surgery? *Anesthesia & Analgesia*, 2000, vol. 9, no. 4, pp. 801–807. <https://doi.org/10.1097/00000539-200004000-00006>
37. Zakarija A., Aledort L. How we treat: venous thromboembolism prevention in hemophilia patients undergoing major orthopaedic surgery. *Haemophilia*, 2009, vol. 15, no. 6, pp. 1308–1310. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02060.x>
38. Kashyap R., Sharma L., Gupta S., Saxena R., Srivastava D. N. Deep vein thrombosis in a patient with severe hemophilia A. *Haemophilia*, 2006, vol. 12, no. 1, pp. 87–89. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01179.x>
39. Verhamme P., Tangelder M., Verhaeghe R., Ageno W., Glazer S., Prins M., Jacquemin M., Büller H. Single intravenous administration of TB-402 for the prophylaxis of venous thromboembolism after total knee replacement: a dose-escalating, randomized, controlled trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011, vol. 9, no. 4, pp. 664–671. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04221.x>
40. Paley D. Normal lower limb alignment and joint orientation. *Principales of deformity correction*. Berlin, 2002, pp. 1–18.

Информация об авторах

Малюк Богдан Валентинович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: bonyu-mal@yandex.by

Герасименко Михаил Александрович – д-р мед. наук, профессор, директор. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кижеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ortoped@mail.belpak.by

Information about the authors

Bahdan V. Maliuk – Ph. D. (Med.), Senior researcher. Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevato Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bonyu-mal@yandex.by

Mihail A. Gerasimenko – D. Sc. (Med.), Professor, Director. Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevato Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ortoped@mail.belpak.by

ватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь).
E-mail: ortoped@mail.belpak.by

Эйсмонт Олег Леонидович – д-р мед. наук, доцент, заместитель директора. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кизhevатова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь).
E-mail: oleismont@mail.ru

Змачинский Владимир Арнольдович – д-р мед. наук, профессор. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: vladimir_zm@mail.ru

Деменцов Андрей Борисович – канд. мед. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кизhevатова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь).
E-mail: rnpcto@tut.by

Oleg L. Eismont – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Deputy Director. Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevato Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: oleismont@mail.ru

Vladimir A. Zmachinsky – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vladimir_zm@mail.ru

Andrey B. Dzemiantsov – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Leading researcher. Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevato Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: andi_d@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

UDC 616.718.4-002.4:616.728.2-089.28

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-203-210>

Received 03.02.2020

Alyaksandr E. Murzich¹, Nikolai S. Serdiuchenko², Victor A. Rabtsevich³

¹*Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus*

²*Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

³*Belarus State Economic University, Minsk, Republic of Belarus*

TOTAL HIP REPLACEMENT IN FEMORAL HEAD OSTEONECROSIS

Abstract. The experience of hip replacement in young patients with osteonecrosis of the femoral head was analyzed in the article. The results of operations in the osteonecrosis group and osteoarthritis group in 3 years and 7 months after operations were compared. In 97.5 % of cases, cementless fixation implants with a ceramic on ceramic friction pair (45 %) and ceramic on polyethylene friction pair (45 %) were used. Surgical approaches by Moore, Hardinge and AMIS technique were applied. The clinical results of operations in the studied groups were similar, but the survival rate of endoprostheses in the osteonecrosis group was 91.5 %, and in the osteoarthritis group 97.2 %. In the osteonecrosis group an increased frequency of complications (dislocation of the endoprosthesis head, periprosthetic fracture, periprosthetic infection) and revision operations were observed. Our results show the influence of risk factors, concomitant diseases, the level of activity of young patients on the long-term total hip arthroplasty result.

Keywords: total hip arthroplasty, femoral head necrosis, osteoarthritis

For citation: Murzich A. E., Serdiuchenko N. S., Rabtsevich V. A. Total hip replacement in femoral head osteonecrosis. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 203–210. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-203-210>

А. Э. Мурзич¹, Н. С. Сердюченко², В. А. Рабцевич³

¹*Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь*

²*Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

³*Белорусский государственный экономический университет, Минск, Республика Беларусь*

ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ОСТЕОНЕКРОЗЕ ГОЛОВКИ БЕДРА

Аннотация. В статье проанализирован опыт эндопротезирования тазобедренного сустава у молодых пациентов при остеонекрозе головки бедра. Проведено сравнение результатов операций в группах остеонекроза и остеоартрита через 3 года и 7 мес. В 97,5 % случаев использовали эндопротезы бесцементной фиксации с парой трения керамика–керамика (45 %) и керамика–полиэтилен (45 %). Применялись хирургические доступы Moore, Hardinge, методика AMIS.

Клинические результаты операций в изученных группах были схожи, однако «выживаемость» эндопротезов в группе остеонекроза составила 91,5 %, а в группе остеоартрита – 97,2 %. В группе остеонекроза наблюдалась повышенная частота осложнений (вывих головки эндопротеза, перипротезный перелом, перипротезная инфекция) и ревизионных операций. Это свидетельствует о влиянии факторов риска, сопутствующих заболеваний, уровня активности молодых пациентов на отдаленный результат эндопротезирования.

Ключевые слова: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, некроз головки бедренной кости, остеоартрит

Для цитирования: Мурзич, А. Э. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при остеонекрозе головки бедра / А. Э. Мурзич, Н. С. Сердюченко, В. А. Рабцевич // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 203–210. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-203-210>

Introduction. Total hip arthroplasty (THA) is the method of choice for the treatment of late stages of femoral head necrosis (FHN) [1]. Today there are about one million performed replacements per year in the world in total. In particular, there are more than 370 thousand in the USA in 2014 [2]. Among all nosologies in which arthroplasty is performed, FHN takes 5–18 % [3, 4], and sometimes 50–60 % [5]. However, using of THA in young patients is not always justified, as it is combined with an increased risk of negative consequences. This is due to the fact that patients with FHN have metabolic disorders in

bone structure of the femur due to an increase in the resorption rate, leading to osteolysis and increasing risk of instability of the endoprosthesis components [6]. High functional requirements, the presence of concomitant comorbid diseases, and frequent alcohol dependence in patients with cardiomyopathic hypertension increase the risk of postoperative complications and worsen the results of THA [7, 8]. There are dislocations of the endoprosthesis head, periprosthetic fractures, periprosthetic infection among the complications [9]. These all lead to an inevitable increase in the number of revision surgeries, which makes up 10–15 % of the number of initially THA annually, according to world statistics [10]. Unfortunately, in some cases the problem is solved only by removal of the implant.

THA for femoral head osteonecrosis has been used for more than 25 years, in the Republic of Belarus. However, studies on its long-term results in young patients have not been carried out. Existing world registries show varying survival rates for THA. In the 90s, the level of unsuccessful results of THA reached 37–53 % [1]. At that time, cemented fixation prostheses with old design were used. Over time, the quality of the implants has undoubtedly improved. New friction pairs, anatomical stems, endoprotheses with modern metal structure, and coating to enhance osseointegration have appeared [11, 12]. However, reports of existing failures and high risk of revision operations in patients with FHN are continuing to appear in modern literature [13]. Therefore, the use of our experience in endoprosthesis in young patients in preparing for the consideration of the causes of complications and long-term results is very important. A clear algorithm for selecting patients, determining contraindications, and choosing the types of implants is becoming relevant.

Materials and research methods. Due to the similarity of the diseases structure in which THA is carried out from year to year, we were analyzing cases during 2016. The total number of operations taking into account bilateral THA was 469. 307 (65.5 %) operations were performed for idiopathic coxarthrosis, 77 (16.4 %) for displaced femoral neck fracture, 44 (9.4 %) for non-traumatic FHN, 24 (5 %) for post-traumatic coxarthrosis, 14 (3 %) for the false joint of the femoral neck, 3 (0.7 %) for the tumor of the femur.

The measure for inclusion of patients in the main study group (40 patients) was the non-traumatic nature of osteonecrosis. Exclusion measures were secondary head necrosis on the background of coxarthrosis, post-traumatic osteonecrosis, hip dysplasia, surgery on the hip joint, rheumatoid diseases. The comparison group consisted of 40 patients with idiopathic coxarthrosis who also underwent THA. The main group and the comparison group were comparable by gender, age, and time of hospitalization.

Gender analysis showed that there were 37 (92.5 %) male patients and 3 (7.5 %) female patients among the operated patients, the average age of them was 43.7 [41.2; 46.2] years. People of working age 25–55 years old were prevailed among patients with FHN in the study group. The age peak was 25–44 years, which corresponds to a relatively young age. Bilateral osteonecrosis of the femoral heads occurred in 34 (85 %) patients, and only 6 (15 %) had one of the sides affected.

In 37 (92.5 %) patients before THA conservative treatment was the main method (Fig. 1); in 3 (7.5 %) cases, decompression of the necrosis focus with bone grafting was previously performed.

Clinical assessment of patients before and after surgery was carried out on the basis of the Harris Hip Score [14]. To analyze the radiological results of the treatment, X-ray of the hip joint was performed in the direct and lateral projections with the capture of the middle third of the thigh. The characteristics of the FHN stages in the study group are presented in Tab. 1. In our work we used the ARCO classification of femoral head necrosis, taking into account the magnitude of the femoral head lesion and degree of its impression [15].

Table 1. Stages of osteonecrosis at the time of THA

ARCO Stage	Number of THA	%
0	–	–
I	–	–
II	1	2.5
III	22	55
IV	17	42.5
Total	40	100

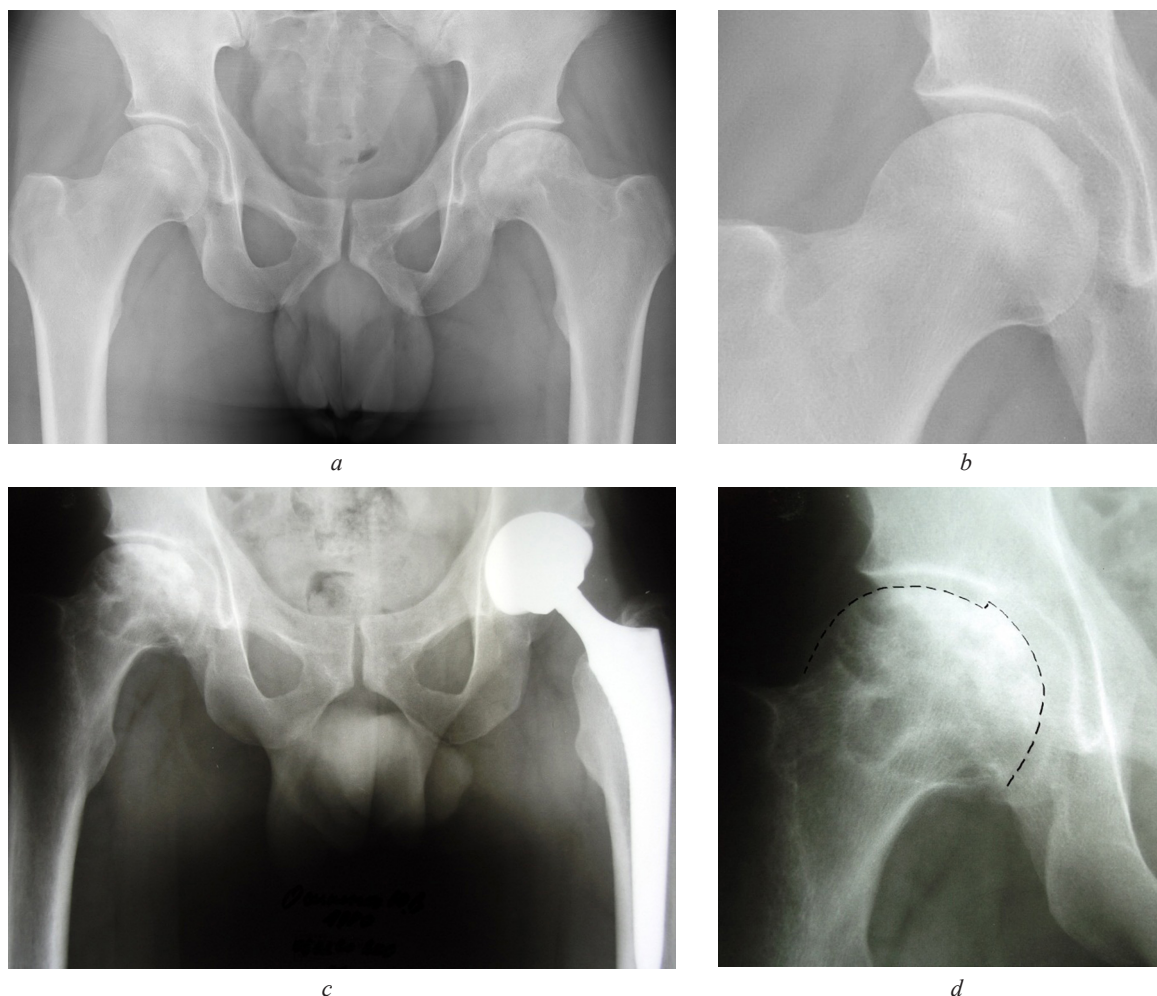


Fig. 1. Radiography of patient O., 38 years old, with FHN. Progression of osteonecrosis within 1 year after conservative treatment: *a* – both hips in 2018: stage ARCO II on the right, ARCO III on the left; *b* – right hip, stage ARCO II on the right, no collapse; *c* – both hips in 2019: left hip – THA, right hip – stage ARCO III, collapse 2 mm (*d*)

The analysis of the data revealed a late diagnosis. Osteonecrosis was diagnosed from 4 months to 1 year and 8 months from the onset of the first symptoms of the disease. In 57 % of cases, the diagnosis was established radiologically, i. e. already at a late stage, when the radiological manifestations of osteonecrosis were visually noticeable. In 33.3 % of cases, the diagnosis was confirmed using magnetic resonance imaging, and in 9.7 %, the diagnosis was established after computed tomography. On average, THA operations were performed after 2.5 years [1.5; 3.5] after diagnosis.

The disability group had 20 (50 %) operated patients, 1 (2.5 %) of which had the first disability group, 12 (30 %) – the second, 7 (17.5 %) – the third. 12 (30 %) patients did not work at the time of the surgery, 28 (70 %) had a permanent job.

Types of implants. The key to successful hip replacement is careful operation planning and selection of endoprosthesis components. The final decision is made by the surgeon intraoperatively and may even differ from the previously planned due to the discovery of the anatomical features of the operated joint and technical difficulties. The selection of the implant should take into account both the anatomical features of the hip joint, the structure and density of bone tissue, as well as the individual characteristics of the patient, his age, level of activity, the risk of complications associated with concomitant diseases. In addition to the relief of pain, endoprosthesis implies the elimination of the difference in the length of the limbs, lameness, restoration of range of motion. The restoration of the total femoral offset through the selection of components of the endoprosthesis for the correction of biomechanical disorders is the paramount importance [16]. The types of used implants are presented in Tab. 2.

Table 2. Types of implants

Components of the endoprosthesis	<i>n</i>	%
Acetabular component (type of fixation):		
screwed	–	
pressfit	40	100
cemented	–	
Femoral component: (type of fixation)		
pressfit	39	9.8
cemented	1	0.2
Insertion:		
standard	33	82.5
asymmetric	3	7.5
dual mobility	4	10
Friction pair:		
metal on polyethylene	4	10
ceramic on polyethylene	18	45
ceramic on ceramic	18	45

In 39 (97.5 %) patients with FHN we used cementless THA with a ceramic on ceramic (45 %) and ceramic on polyethylene (45 %) friction pair.

A cemented stem was used only in one case with severe osteoporosis of the femur. An asymmetric anti-dislocation plastic insertion was used in 3 (7.5 %) cases with overweight to prevent dislocations of the endoprosthesis head. A dual mobility system was used in 4 (10 %) cases.

The types of approaches that were applied are presented in Fig. 2.

Both the posterior Moore approach and the anterior transgluteal approach by Hardinge were used for implantation of standard cementless endoprosthesis in patients with body mass index less than 30 [17]. Moore approach was used in cases with body mass index more than 35, which allowed to manipulate more carefully with soft tissues without injuring the gluteal muscles (Fig. 3). The AMIS technique with special console to the operating table was used in some cases for implantation a dual mobility endoprosthesis [18]. In these cases, the minimized approach by Hueter modification was applied [19]. This technique made it possible to perform a gentle intermuscular approach to the hip joint, which is considered a less traumatic option for THA on condition of good skills [20].

THA were performed according to standard approaches; the volume of acetabulum and femur bone tissue resection depended on the type of implants and bone quality. In some cases with a good quality of the femur, we preferred to use anatomical stems with a minimum level of femoral neck resection, as well as legs with a hydroxyapatite coating for improving osseointegration. Particular attention was paid

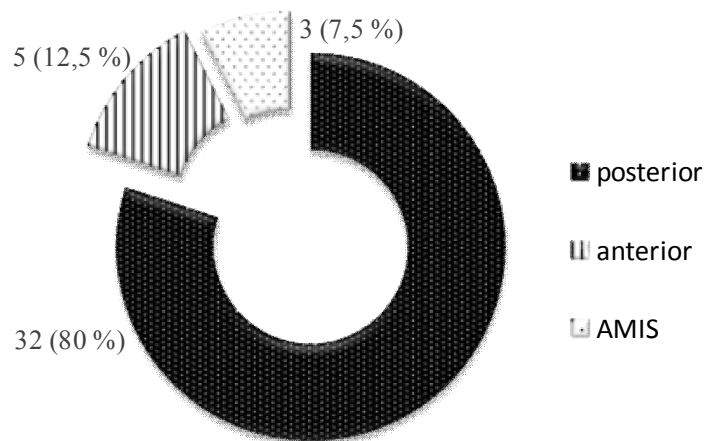


Fig. 2. Variants of surgical approaches

to observing the angle of cup inclination and the depth of its implantation in the acetabulum, the landing height and the correct antetorsion of the prosthesis stem relative to the femoral canal, the offset restoration, the strength of the primary fixation of the implant and the resistance of the endoprosthesis head to dislocation. In some cases, asymmetric anti-dislocation inserts were used to prevent head dislocation.

In 3 (7.5 %) cases, due to the presence of acetabulum osteoporosis, the pressfit cups were fitted with 6.5 mm spongy screws, which improved the primary fixation. Simultaneous bilateral THA was performed in 1 (2.5 %) case, due to bilateral lesion and severe pain. The average duration of the THA from the moment of anesthesia to the end of the operation was 1 h 43 min [1 h 37 min; 1 h 48 min].

During the first days after THA, the patients were in the intensive care unit. Using crutches and walking with a metered load on the operated limb was allowed after removing drainage from the wound on the 2nd day. Drug treatment, thromboprophylaxis, antibiotic prophylaxis, exercise therapy were carried out. 22 (55 %) patients were transferred to rehabilitation centers for further rehabilitation treatment. The average number of hospital days in the main group was 17.8 [16.3; 19.4].

Results and its discussion. We conducted a comparative assessment of the THA results in operated patients in osteonecrosis and osteoarthritis groups. The treatment results were studied in 35 patients in the osteonecrosis group and 36 patients in the osteoarthritis group (Tab. 3). The average follow-up was 3 years and 7 months.

Table 3. Comparative characteristics of clinical and demographic data in FHN and osteoarthritis groups

Indicator	FHN group	Osteoarthritis group	<i>p</i>
The number of patients (joints)	40	40	
Age, years	44 [41; 46]	46 [43; 49]	0.16
Male/female	37/3	36/4	1/0
Average follow-up, months	43 [42; 45]	43 [42; 45]	0.83
Harris hip score before surgery	54.5 [53.4; 55.6]	55.1 [53.6; 56.6]	0.73
Harris hip score after surgery	88.4 [84.7; 92.1]	88.6 [85.7; 91.4]	0.70
Complications			
Cup instability	–	1	
Stem instability	1	–	
Dislocation	2	1	
Infection	1	–	
Acetabular fracture	1	–	
Hip fracture	1	–	

Note. Comparison of independent samples by the Mann–Whitney criterion.

In the FHN group the average Harris hip score before THA was 54.5 [53.4; 55.6] out of the maximum possible 100, in the osteoarthritis group – 55.1 [53.6; 56.6]. After THA, the average Harris hip score in the main group was 88.4 [84.7; 92.1], and in the comparison group 88.6 [85.7; 91.4]. Evaluation of THA results in patients with osteonecrosis and osteoarthritis showed that in the main group the clinical results were slightly better than in the comparison group, but this was not statistically confirmed ($p > 0.05$) (Fig. 3).

In the postoperative period, 26 (74.3 %) patients from FHN group had a good and excellent clinical treatment outcome (the number of points from 80 to 100 by Harris scale). It consisted of decrease or absence in pain, an increase in the range of motion in the hip joint, and improvement of joint function.

An unsatisfactory result (<70 points) was obtained in 5 (14.3 %) cases of THA, in three of which, during the observation period, patients underwent revision surgery. In two cases there was pain and contracture. In 3 (9.4 %) cases out of 32, without revision surgery, lameness remained in patients at the time of examination.

Analysis of the THA results in both groups showed that the clinical condition of patients, assessed according to the Harris scale, was better in people in the age range from 24 to 40 years. The clinical results of THA among female patients were also better than among male patients.

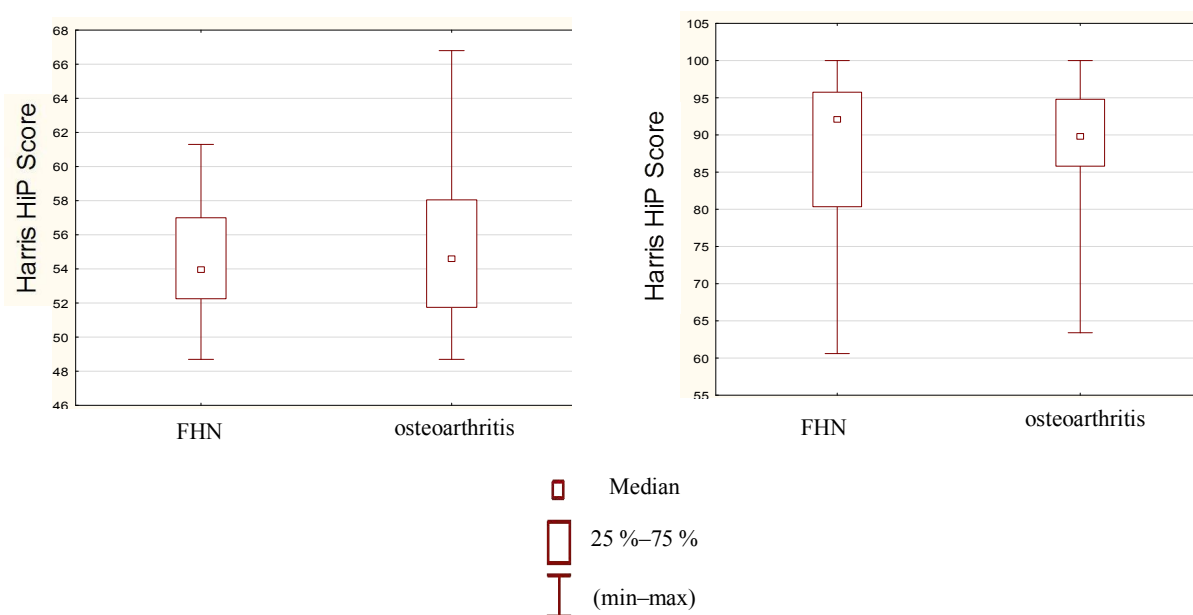


Fig. 3. Assessment of the patients clinical condition on a Harris scale before and after THA in the osteonecrosis and osteoarthritis groups

The *X-ray* assessment of the THA results was carried out on the basis of *X-ray* data of the hip joint in the direct and lateral projections. The initial sign of instability of the femoral component was the appearance of a “double line” around the stem, especially in zones 3–5 according to Gruen [21]. The “double line” arose due to the internal *X-ray* negative zone (bone resorption) adjacent directly to the implant, and the external *X-ray* positive (osteosclerosis). Obvious signs of instability were the prosthesis stem sagging down the femoral canal over 2 mm or its inclination relative to the initial position after primary implantation.

Signs of instability of the acetabular component were a “double line” around the cup, determined in the zones according to DeLee and Charnley [22], a change in the position of the cup (medialization, varus, valgus) relative to the initial setting. An additional confirmation of components instability was a displacement of the implants edges position revealed on the *X-ray* relative to the bone landmarks (apex of the greater or lesser trochanter, figure of a tear, iliac-ischial line).

In cases of polyethylene liner wear, an asymmetric arrangement of the prosthesis head relative to the edges of the cup, lysis of the bone tissue of the proximal femur and pelvic bone around the implants was noted. Among the complications in the osteonecrosis group, there were two (5 %) cases of prosthesis head dislocation, one case of deep periprosthetic infection, two cases of periprosthetic fractures that did not require osteosynthesis (fracture of the medial wall of the acetabulum and fracture of the greater trochanter of the femur).

Periprosthetic infection occurred in patient N., 41 years old. THA was carried out in 2015 regarding chlamydia-induced FHN. Antimicrobial treatment of chlamydial infection in this case was not carried out.

During the observation period, revision operations were performed in three cases for FHN patients: in one case an open reduction and replacement of the prosthesis head was performed with its stale dislocation; in the second – removal of prosthesis with deep periprosthetic infection; in the third case the cemented stem during aseptic instability was replaced with a modular revision leg.

Heterotopic hip joint ossification, degree I–II, according to the Brooker classification [23], was detected in 2 cases after anterior approach and in 5 cases after posterior approach.

Among the complications in the osteoarthritis group was one case of prosthesis head dislocation, treated with closed reduction. An audit operation was performed in one case for a patient with aseptic instability of a cementless endoprosthesis cup and wear of a polyethylene liner. A modular acetabular component based on a reconstructive ring has been installed.

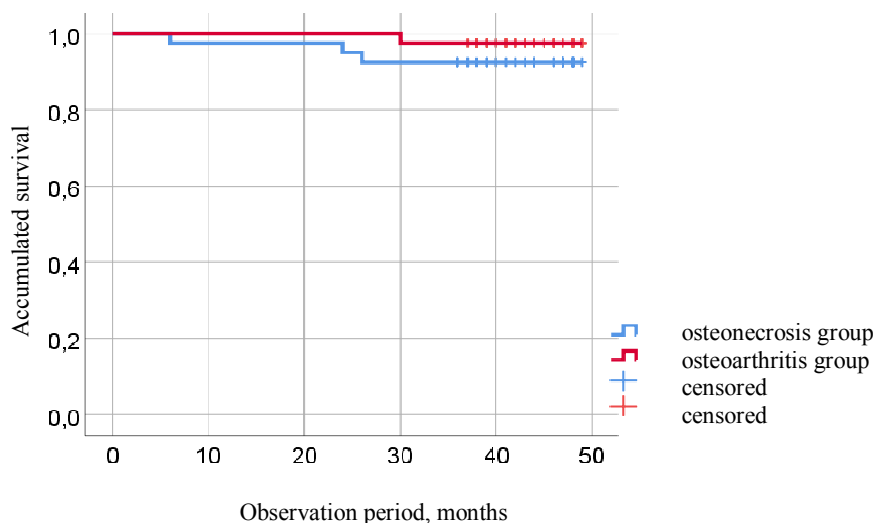


Fig. 4. Analysis of the survival rate of endoprostheses in groups of FHN and osteoarthritis

The revision of any component was the endpoint for determining the overall survival period of the endoprosthesis. Thus, the “survival” of endoprostheses in the osteonecrosis group during 43 months after surgery was 91.5 %, and in the osteoarthritis group 97.2 % (Fig. 4).

The results of THA operations were analyzed among all the evaluated cases in both groups depending on the installed friction pair (prosthesis head/insert). The clinical results obtained in patients with a ceramic on polyethylene friction pair and in patients with a ceramic on ceramic friction pair did not differ significantly ($p > 0.05$).

Conclusion. The analysis of the diseases structure in hip joint replacement showed that the share of non-traumatic femoral head osteonecrosis was 9.4 % among all nosologies. Young and able-bodied people age prevailed, the peak of which was 25–44 years old. For most of them, initially conservative treatment was the main one, which indicates a high probability of disease progression with this approach. In 57 % of cases, the diagnosis was established radiologically in the presence of obvious manifestations of osteonecrosis, which confirms the untimely diagnosis of the disease.

The clinical results of THA in young patients with femoral head osteonecrosis were similar to the results of THA for hip joint osteoarthritis. However, the endoprostheses survival rate in the osteonecrosis group during 43 months after surgery was 91.5 %, and in the osteoarthritis group 97.2 %.

The increased frequency of complications and revision operations in the osteonecrosis group indicates the influence of risk factors, concomitant diseases, the level of activity of young patients on the long-term THA results.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

References

1. Issa K., Pivec R., Kapadia B. H., Banerjee S., Mon M. A. Osteonecrosis of the femoral head: the total hip replacement solution. *Bone and Joint Journal*, 2013, vol. 95-B, no. 11, suppl. A, pp. 46–50. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.95b11.32644>
2. Sloan M., Premkumar A., Sheth N. P. Projected volume of primary total joint arthroplasty in the U. S., 2014 to 2030. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 2018, vol. 100, pp. 1455–1460. <https://doi.org/10.2106/jbjs.17.01617>
3. Lavernia C. J., Sierra R. J., Grieco F. R. Osteonecrosis of the femoral head. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 1999, vol. 7, no. 4, pp. 250–261. <https://doi.org/10.5435/00124635-199907000-00005>
4. Hungerford D. S., Jones L. C. Asymptomatic osteonecrosis: should it be treated? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2004, no. 429, pp. 124–130. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000150275.98701.4e>
5. Kim S. Y., Rubash H. E. Avascular necrosis of the femoral head: the Korean experience. *The Adult Hip. 2nd ed.* Philadelphia, 2006, vol. 2, pp. 1078–1086.
6. Calder J. D., Pearse M. F., Revell P. A. The extent of osteocyte death in the proximal femur of patients with osteonecrosis of the femoral head. *Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 2001, vol. 83-B, no. 3, pp. 419–422. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.83b3.0830419>

7. Mont M. A., Einhorn T. A., Sponseller P. D., Hungerford D. S. The trapdoor procedure using autogenous cortical and cancellous bone grafts for osteonecrosis of the femoral head. *Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 1998, vol. 80-B, no. 1, pp. 56–62. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.80b1.0800056>
8. Fyda T. M., Callaghan J. J., Olejniczak J., Johnston R. C. Minimum ten-year follow-up of cemented total hip replacement in patients with osteonecrosis of the femoral head. *Iowa Orthopedic Journal*, 2002, vol. 22, pp. 8–19.
9. Healy W. L., Iorio R., Clair A. J., Pellegrini V. D., Valle C. J. D., Berend K. R. Complications of total hip arthroplasty: standardized list, definitions, and stratification developed by the hip society. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2016, vol. 474, no. 2, pp. 357–364. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4341-7>
10. Mont M. A. Uncemented total hip arthroplasty in young adults with osteonecrosis of the femoral head: a comparative study. *Journal of Bone and Joint Surgery (American)*, 2006, vol. 88, suppl. 3, pp. 104–109. <https://doi.org/10.2106/jbjs.f.00451>
11. Kim Y. H., Choi Y., Kim J. S. Cementless total hip arthroplasty with alumina-on-highly cross-linked polyethylene bearing in young patients with femoral head osteonecrosis. *Journal of Arthroplasty*, 2011, vol. 26, no. 2, pp. 218–223. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2010.03.010>
12. Min B.-W., Lee K.-J., Song K.-S., Bae K.-C., Cho C.-H. Highly cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: a minimum 5-year follow-up study. *Journal of Arthroplasty*, 2013, vol. 28, no. 3, pp. 526–530.
13. Bergh C., Fenstad A. M., Furnes O., Garellick G., Havelin L. I., Overgaard S. [et al.]. Increased risk of revision in patients with non-traumatic femoral head necrosis. *Acta Orthopaedica*, 2014, vol. 85, no. 1, pp. 11–17. <https://doi.org/10.3109/17453674.2013.874927>
14. Harris W. H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1969, vol. 51, no. 4, pp. 737–755. <https://doi.org/10.2106/00004623-196951040-00012>
15. ARCO (Association Research Circulation Osseous): committee on terminology and classification. *ARCO News*, 1992, no. 4, pp. 41–46.
16. Filippenko V. A., Klimovitskii R. V., Tyazhelov A. A., Karpinskii M. Yu., Karpinskaya Ye. D., Goncharova L. D. Selection of endoprosthesis components and value of general femoral offset after hip replacement (X-ray study). *Tramva [Injury]*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 17–23 (in Russian).
17. Masquelet A. C., McCullough C. J., Tubiana R., Fyfe I. S., Klenerman L., Letournel E. *An atlas of surgical exposures of the lower extremity*. London, Lippincott Williams & Wilkins, 1993. 424 p.
18. Muller D. A., Zingg P. O., Dora C. Anterior minimally invasive approach for total hip replacement: five-year survivorship and learning curve. *HIP International*, 2014, vol. 24, no. 3, pp. 277–283. <https://doi.org/10.5301/hipint.5000108>
19. Siguier T., Siguier M., Brumpt B. Mini-incision anterior approach does not increase dislocation rate: a study of 1037 total hip replacements. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2004, vol. 426, pp. 164–173. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000136651.21191.9f>
20. Langlois J., Delambre J., Klouche S., Faivre B., Hardy Ph. Direct anterior Hueter approach is a safe and effective approach to perform a bipolar hemiarthroplasty for femoral neck fracture outcome in 82 patients. *Acta Orthopaedica*, 2015, vol. 86, no. 3, pp. 358–362. <https://doi.org/10.3109/17453674.2014.1002987>
21. Gruen T. A., McNeice G. M., Amstutz H. C. “Modes of failure” of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1979, no. 141, pp. 17–27. <https://doi.org/10.1097/00003086-197906000-00002>
22. DeLee J. G., Charnley J. Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1976, no. 121, pp. 20–32. <https://doi.org/10.1097/00003086-197611000-00003>
23. Brooker A. F., Bowerman J. W., Robinson R. A., Riley L. H. Ectopic ossification following total hip replacement: incidence and a method of classification. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1973, vol. 55, no. 8, pp. 1629–1632. <https://doi.org/10.2106/00004623-197355080-00006>

Information about the authors

Alyaksandr E. Murzich – Ph. D. (Med.), Head of the Laboratory. Republican Scientific-Practical Center of Traumatology and Orthopedics (60/4, Kizhevato Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mae77@list.ru

Nikolai S. Serdiuchenko – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus. Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Victor A. Rabtsevich – Ph. D. (Phys. and Math.), Assistant Professor. Belarus State Economic University (26, Partizanski Ave., 220070, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: victsan62@rambler.ru

Информация об авторах

Мурзич Александр Эдуардович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Кизжеватова, 60/4, 220024, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mae77@list.ru

Сердюченко Николай Сергеевич – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь Отделения медицинских наук НАН Беларуси. Президиум НАН Беларуси (пр. Скорины, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

Рабцевич Виктор Александрович – канд. физ.-мат. наук, доцент. Белорусский государственный экономический университет (Партизанский пр., 26, 220070, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: victsan62@rambler.ru

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 578.822.2.083.24:578.5: 616-036.22(476)

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-211-220>

Поступила в редакцию 11.02.2020

Received 11.02.2020

**М. А. Ермолович¹, В. В. Хрусталева², Т. А. Хрусталева³,
В. В. Побойнев², Е. О. Самойлович¹**

¹*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии
и микробиологии, Минск, Республика Беларусь*

²*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

³*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕНОВАРИАНТА 1A2 ПАРВОВИРУСА B19, ДОМИНИРУЮЩЕГО ВО ВРЕМЯ ПОДЪЕМОМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В БЕЛАРУСИ

Аннотация. Среди штаммов парвовируса человека B19 (B19P) субгенотипа 1a известно два геноварианта – 1a1, 1a2, из которых преимущественное распространение в период подъема заболеваемости в Беларуси получил 1a2. Целью данного исследования являлся сравнительный анализ аминокислотной изменчивости и направления мутационного давления в разных участках генома штаммов B19P, относящихся к геновариантам 1a1 и 1a2.

Результаты изучения консенсусных аминокислотных последовательностей геновариантов B19P и моделей трехмерного строения фрагментов белков показали, что в области главного неструктурного белка NS1 у геноварианта 1a2 имеются две уникальные аминокислотные замены – I181M и E114G, одна из которых (E114G) находится в непосредственной близости к ДНК-связывающему домену, ответственному за прикрепление к участку начала репликации (OBD), и может влиять на скорость репликации и транскрипции вируса. В структурном полипептиде VP геноварианта 1a2 найдено три уникальные аминокислотные замены: V30L, S98N, N533S. Две из них располагаются в наиболее иммуногенном фрагменте VP1u, что позволяет геноварианту 1a2 уходить от иммунного ответа. Изучение направления мутационного давления выявило снижение частоты возникновения трансверсий G на T во второй рамке считывания у геноварианта 1a2, что отражает более высокую скорость транскрипции вследствие аминокислотной замены в белке OBD.

Выявленные различия в структуре антигенных сайтов и системе репликации и транскрипции между различными геновариантами B19P субгенотипа 1a могут обеспечить повышенный «фитнес» геноварианта 1a2 и его преимущественное распространение в период подъема заболеваемости.

Ключевые слова: эритропарвовирус приматов 1, парвовирус B19, геновариант, аминокислотная изменчивость, направление мутационного давления

Для цитирования: Биохимические особенности геноварианта 1a2 парвовируса B19, доминирующего во время подъема заболеваемости в Беларуси / М. А. Ермолович [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 211–220. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-211-220>

**Marina A. Yermalovich¹, Vladislav V. Khrustalev², Tatyana A. Khrustaleva³, Victor V. Poboinev²,
Elena O. Samoilovich¹**

¹*Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

³*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus*

BIOCHEMICAL FEATURES OF PARVOVIRUS B19 GENOVARIANT 1A2 DOMINATING DURING THE INCIDENCE RISE IN BELARUS

Abstract. Two genovariants (1a1 and 1a2) are distinguished among Human parvovirus B19 (B19P) of subgenotype 1a, of which 1a2 was predominantly distributed during the incidence rise in Belarus. The aim of this study was a comparative analysis of the amino acid variability and of the mutational pressure directions in different parts of the genome between genovariants 1a1 and 1a2.

The analysis of the consensus amino acid sequences of two genovariants and the three-dimensional structure models of protein fragments was carried out. In total, two unique amino acid substitutions in the main non-structural protein NS1 of 1a2 were found (I181M and E114G), one of which E114G is close to the DNA-binding domain (OBD) responsible for attachment to the replication origin site and can affect the rate of virus replication and transcription. Three unique amino acid substitutions were found in the structural polypeptide VP of 1a2: V30L, S98N, and N533S. Two of them are located in the most immunogenic region VP1u and can contribute to the escape from immune response. The investigation of the mutational pressure direction revealed a decrease in the frequency of G to T transversions in the second reading frame of 1a2, which reflects a higher transcription rate as a result of amino acid substitution in the OBD protein.

The differences revealed between the genetic variants of subgenotype 1a B19P both in the antigenic sites and in the replication and transcription system can provide an increased “fitness” for the genetic variant 1a2 and explain its predominant distribution during the incidence rise.

Keywords: primate erythroparvovirus 1, parvovirus B19, genovariant, amino acid variability, mutational pressure direction

For citation: Yermalovich M. A., Khrustalev V. V., Khrustaleva T. A., Poboinev V. V., Samoilovich E. O. Biochemical features of parvovirus B19 genovariant 1a2 dominating during the incidence rise in Belarus. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 211–220 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-211-220>

Введение. Возбудитель парвовирусной инфекции человека, эритропарвовирус приматов 1 (общепринятое наименование – парвовирус человека B19 (B19P)), принадлежит к роду *Erythroparvovirus* подсемейства Parvovirinae семейства Parvoviridae [1]. Геном B19P представлен однонитевой линейной ДНК. В составе вирионов обнаруживаются как ДНК-плюс, так и ДНК-минус цепи длиной 5 596 нуклеотидов. Кодированная часть генома длиной 4 830 н. о. с обеих сторон окружена инвертированными повторяющимися последовательностями длиной 383 н. о. каждая [2]. Репликация ДНК B19P происходит по механизму «катящейся шпильки». В ходе синтеза ДНК образуются промежуточные репликативные формы, содержащие два полных генома и две комплементарные нити, которые затем полимеризуются в тетрамерные структуры, из которых вырезается вирионная ДНК [3].

Геном B19P имеет две длинные открытые рамки считывания: левая кодирует регуляторные белки (NS), необходимые для репликации вируса, правая – структурные белки (VP), формирующие капсид [4]. Единственный промотор P6, расположенный на 3'-конце генома, используется для экспрессии всех вирусных белков [5]. Функциональный анализ вирусного генома показывает, что транскрипция и репликация взаимосвязаны, и геном B19P может считаться их единой функциональной единицей [6, 7]. Поскольку создание системы репликации ДНК B19V, функционирующей *in vitro*, представляет существенные трудности (из-за сложности культивирования вируса и отсутствия инфекционных клонов), современные знания о репликации ДНК B19P были в значительной степени получены при анализе аденоассоциированных вирусов, геном которых имеет сходную структуру [8].

Крупный неструктурный белок NS1 играет ключевую роль в репликации вирусного генома B19P [8], участвует в сборке капсида, а также обладает цитотоксическим свойством и инициирует апоптоз в инфицированной клетке [9, 10]. Структурные белки VP1 и VP2 идентичны по своему составу, за исключением участка длиной 227 аминокислот, который располагается в N-терминальной области VP1 и получил название уникального (unique) – VP1u [11]. N-терминальный регион VP1u (аминокислотные остатки 1–123) содержит большое количество антигенных сайтов, ответственных за выработку вируснейтрализующих антител. Наиболее значимые из них расположены в области 30–42, 46–67 и 62–83 аминокислот [12–14]. Регион VP1u, включающий аминокислоты 130–195, обладает активностью фосфолипазы A2 и является высококонсервативным [15], мутации в этом регионе приводят к значительному снижению инфекционности вируса [16], а вирусы, у которых отсутствует фрагмент VP1u, полностью ее утрачивают [17].

Основной структурный белок VP2 представляет интерес с точки зрения его строения: в основании его лежит бета-структура из нескольких антипараллельных β -тяжей, а снаружи располагаются петли, преимущественно лишенные вторичной структуры. Капсидные белки в собранном вирионе сцеплены друг с другом. На N-терминальном участке молекулы VP2 расположена значительная часть эпитопов, которые распознаются нейтрализующими вирус антителами [11, 18].

Филогенетический анализ позволил идентифицировать три генотипа B19P – 1, 2 и 3 [19]. Все B19P представлены одним серотипом, однако в сравнении с генотипом 1 генотип 2 имеет две замены (N68S и N72D), а генотип 3 – одну замену (N68S) в области VP1u. В каждом генотипе позднее было выделено по два субгенотипа – а и b [20–22]. Субгенотип 1a в настоящее время получил наиболее широкое распространение в мире и является основным вариантом B19P, циркулирующим в Европе. Анализ штаммов 1a позволил идентифицировать среди них два геноварианта – 1a1 и 1a2, коциркуляция которых подтверждена в разных странах мира [23–25].

Проводимый в Беларуси в течение 14 лет (2005–2018 гг.) молекулярно-генетический мониторинг парвовирусной инфекции показал, что все изученные В19Р, за исключением одного завозного штамма субгенотипа 3b, относились к субгенотипу 1a [26]. В течение всех лет наблюдения в стране циркулировали В19Р двух известных геновариантов субгенотипа 1a, при этом геновариант 1a2 имел преимущественное распространение в период подъема заболеваемости и 1–2 последующих лет, в то время как геновариант 1a1 доминировал в годы стабильно низкой заболеваемости [26].

Учитывая наибольшую распространенность одного из геновариантов В19Р в разные периоды эпидемического процесса парвовирусной инфекции в Беларуси, представляло интерес оценить различия в структуре геновариантов, для того чтобы определить молекулярные основы, обеспечивающие преимущества одному из них. Как показало изучение основных направлений мутагенеза, причинами улучшения «фитнеса» вируса могут быть как модификации в области антигенных сайтов (иммунологические), так и изменения в системе репликации и транскрипции вируса (биохимические).

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ аминокислотной изменчивости структурных и неструктурных белков и направлений мутационного давления в разных участках генома В19Р, относящихся к геновариантам 1a1 и 1a2.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служили нуклеотидные последовательности первой и второй длинных открытых рамок считывания парвовируса В19Р. Нуклеотидные последовательности референсного генома парвовируса В19Р (NC_000883) были использованы для проведения BLAST анализа (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), а все последовательности с покрытием не менее 95 % – для дальнейшего филогенетического анализа. На филогенетических деревьях, построенных по методу UPGMA с помощью программы MEGA X на основании нуклеотидных эволюционных дистанций, вычисленных по методу LogDet, последовательности разделяли на соответствующие типы и подтипы вируса. После удаления представителей всех остальных типов и подтипов, кроме подтипа 1a, филогенетическое дерево представляло собой две крупные ветви.

Для первой длинной рамки считывания, кодирующей неструктурный полипептид (NS), было найдено 67 последовательностей геноварианта 1a1 и 51 последовательность геноварианта 1a2. Для второй длинной рамки считывания, кодирующей структурный полипептид (VP), было найдено 153 последовательности геноварианта 1a1 и 73 последовательности геноварианта 1a2. Для NS и VP полипептидов каждого из геновариантов была создана консенсусная последовательность. Аминокислотные замены, по которым отличаются друг от друга белки вирусов разных геновариантов, находили путем сравнения соответствующих консенсусных последовательностей.

На основании консенсусных последовательностей полипептидов были получены модели трехмерного строения их фрагментов с помощью сервера SWISS MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>) [27]. В качестве шаблона для построения модели белка OBD (origin binding domain – белок, связывающий сайт начала репликации, N-концевой фрагмент NS) сервер выбрал известную структуру гомологичного белка аденоассоциированного вируса второго типа (AAB2) с идентификатором 5DCX в Банке данных белков PDB (Protein Data Bank). С помощью сервера DB-bind [28] были предсказаны сайты связывания с ДНК для OBD каждого из двух изучаемых геновариантов В19Р, а также для OBD AAB2 и аденоассоциированного вируса пятого типа (AAB5). На приведенных в тексте аминокислотных мотивах сайты связывания с ДНК отмечены подчеркнутым курсивом.

Для каждого из геновариантов количество последовательностей оказалось достаточным для определения в них преимущественного направления нуклеотидных мутаций. Такой анализ предполагает наличие в последовательностях только одной рамки считывания. По этой причине фрагменты последовательностей с перекрывающимися альтернативными рамками считывания были удалены. Далее каждая выборка была разбита на группы по 10 последовательностей в каждой.

К каждой группе был применен оригинальный метод определения преимущественного направления нуклеотидных замен в форме алгоритма VVTAK VarInvar (<http://chemres.bsmu.by/>) [29]. Суть метода заключается в сравнении частот использования нуклеотидов в инвариантных сайтах

и в стабильных сайтах выравнивания – отдельно в четырехкратно вырожденных сайтах, отдельно в двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов. Инвариантный сайт содержит один и тот же нуклеотид во всех последовательностях выравнивания. Стабильный сайт может содержать разные нуклеотиды в разных последовательностях выравнивания, но при этом во всех последовательностях должен оставаться или четырехкратно вырожденным, или двукратно вырожденным. Если частота использования нуклеотида в инвариантных сайтах достоверно превышает таковую в стабильных сайтах, данный нуклеотид не склонен к мутациям. Если же частота использования нуклеотида в инвариантных сайтах достоверно ниже, чем в стабильных, он признается мутабельным. Другими словами, в инвариантных сайтах накапливаются нуклеотиды, которые не склонны к мутациям.

В четырехкратно вырожденных сайтах все три возможные нуклеотидные мутации являются синонимичными. В двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов синонимична только транзиция. По результатам изучения мутабельности нуклеотидов в двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов можно сделать вывод о преимущественном направлении транзиций. На частоту использования нуклеотидов в четырехкратно вырожденных сайтах в большей степени будет влиять частота возникновения трансверсий.

После расчета показателей частоты использования нуклеотидов в инвариантных и стабильных сайтах в каждой группе последовательностей эти величины были сравнены с помощью парного *t*-теста.

Результаты и их обсуждение. Замены в белке NS. При сравнении полученных консенсусных последовательностей неструктурных полипептидов геновариантов 1a1 и 1a2 B19P найдено только две аминокислотные замены. Первая замена E114G (глутаминовая кислота у 1a1 и глицин у 1a2) отличается значительной радикальностью, так как отрицательно заряженный гидрофильный аминокислотный остаток уступает место остатку без боковой цепи. Вторая замена I181M (изолейцин замещается метионином) кажется более консервативной, так как оба остатка являются гидрофобными. Однако метионин (серосодержащий остаток) в большей степени склонен к формированию альфа-спирали, а изолейцин – бета-тяжей [30].

Обе обнаруженные аминокислотные замены находятся в области NS, которая гомологична белку Rep68 AAB. N-концевая часть Rep68 представляет собой домен, ответственный за связывание с участком начала репликации – OBD. Замена E114G находится в непосредственной близости от ДНК-связывающей петли, распознающей мотив GCTC [31], а замена I181M – в длинной альфа-спирали, которая ответственна за образование димеров OBD во время репликации [31]. Полученные данные дают основание предположить, что процесс репликации, в частности его скорость, у геновариантов 1a1 и 1a2 B19P имеет некоторые отличия.

Как видно на рис. 1, вторичная и третичная структуры белка OBD AAB5 и модели OBD B19P обладают достаточным сходством.

Внутренняя часть белка представлена бета-структурой, снаружи располагаются альфа-спирали, что характерно для белков класса «альфа/бета». При этом на модели белка B19P бета-структура представлена только четырьмя бета-тяжами, а у AAB формируются пять бета-тяжей. Отсутствующий на модели OBD B19P бета-тяж располагается в непосредственной близости от ДНК-связывающего участка OBD AAB (рис. 1, *a*). Такие различия во вторичной и третичной структурах вызваны тем, что первичные аминокислотные последовательности ДНК-связывающих участков белка OBD этих родственных вирусов значительно отличаются друг от друга.

Собственно, с ДНК у OBD AAB5 взаимодействует богатый остатками лизина мотив «KVKKGGANK» (на 3D-структуре, доступной в PDB с идентификатором 1RZ9), а у AAB2 – мотив «KTRNGAGGGNK» (на 3D-структурах, доступных в PDB с идентификаторами 4ZQ9 и 5BYG). Как указывалось выше, соответствующая область белка OBD B19P обладает низкой степенью сходства с ДНК-связывающей областью AAB. У B19P внедрение глицина в последовательность «ENVKLFKFLPGMTTKGK» вместо остатка глутаминовой кислоты (выделен жирным шрифтом) может существенно повысить мобильность расположенного через два остатка за ним фрагмента «KLLK», который несет положительный заряд. Структурное выравнивание

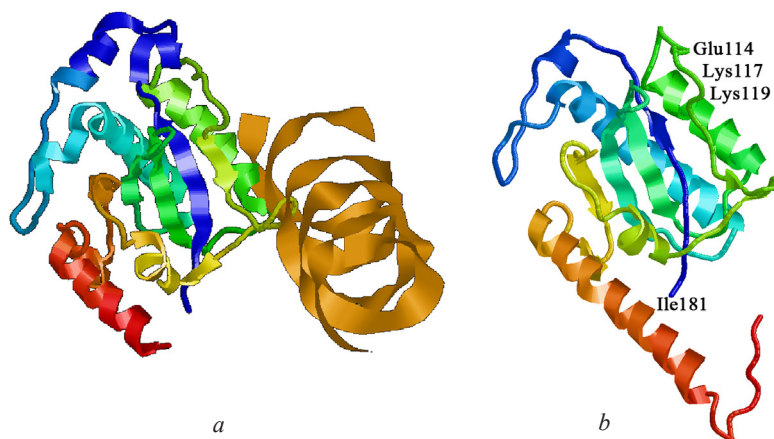


Рис. 1. Белок OBD AAB5 (1RZ9) в комплексе с фрагментом ДНК (а); модель белка OBD геноварианта 1a1 P19B (б), на которой обозначены остатки Glu114 и Ile181, мутировавшие у геноварианта 1a2, и остатки Lys117 и Lys119, которые вовлекаются в связывание ДНК

Fig. 1. Protein OBD AAB5 (1RZ9) in complex with a DNA fragment (a); a model of OBD protein of genovariant 1a1 P19B (b), which denotes Glu114 and Ile181 residues that mutated in genovariant 1a2, and Lys117 and Lys119 residues that are involved in DNA binding

показывает, что ДНК-связывающей петле белка OBD AAB непосредственно соответствует мотив «KGGK». Однако связывание ДНК у OBD B19P может происходить с большей поверхностью неструктурированной петли, чем у AAB, за счет отсутствия пятого бета-тяжа. По результатам работы сервера DB-bind в связывании ДНК у OBD B19P будут принимать участие три остатка лизина, включая последний из мотива «KLGK». Таким образом, аминокислотная замена E114G может отразиться как на скорости репликации вируса, так и на интенсивности и скорости его транскрипции (подтверждением чего является выявленное направление мутационного давления у 1a2, о чем более подробно будет изложено ниже). Вполне вероятно, что именно повышение скорости репликации и транскрипции геноварианта 1a2 обеспечивает ему преимущественное распространение в периоды подъема заболеваемости. Кроме того, известно, что домен OBD B19P важен не только для инициации репликации. Он способен также к регуляции транскрипции как за счет непосредственного взаимодействия с промотором [32], так и за счет связывания факторов транскрипции [33].

Замены в белке VP. В структурном полипептиде найдено всего три аминокислотные замены, отличающие 1a1 от 1a2: V30L, S98N, N533S. Первые две замены располагаются в уникальном фрагменте VP_{1u}, который входит в состав только минорного капсидного белка VP1. Замена V30L произошла в описанной ранее антигенной области VP_u [12]. Получить модель этого фрагмента не представляется возможным, так как отсутствуют гомологичные белки с известной структурой. Следует отметить, что сходный с фосфолипазой A2 высококонсервативный домен, 3D-модель которого была получена, находится в районе от 123-го до 199-го остатка. Структура мажорного капсидного белка VP2 для B19P известна. Замена N533S (в последовательности белка VP2 она соответствует N306S) находится в петле, которая не визуализируется ни на одной из двух известных 3D-структур VP2 (идентификаторы в PDB: 1S58 и 6NN3) (рис. 2). Действительно, область, в которой произошла замена, отличается высокой гидрофильностью и наличием трех остатков глицина (STKEGDSSNTGAGK). Гипотетически эта область может взаимодействовать с рецепторами (или ко-рецепторами) на клетках в процессе прикрепления к ним вириона, так как отличается нестабильной и достаточно гибкой для таких взаимодействий структурой. Расположение выявленных аминокислотных замен в функционально важных участках белков (а не по всей последовательности) указывает на существование положительного отбора у данного геноварианта B19P.

Особенности мутационного давления у геновариантов 1a1 и 1a2. Результаты работы оригинального алгоритма VVTAK VarInvar свидетельствуют о том, что в первой открытой рамке считывания у геноварианта 1a1 существует T_4T_2 мутационное давление. То есть частота использования тимина растет как в четырехкратно вырожденных, так и в двукратно вырожденных сай-

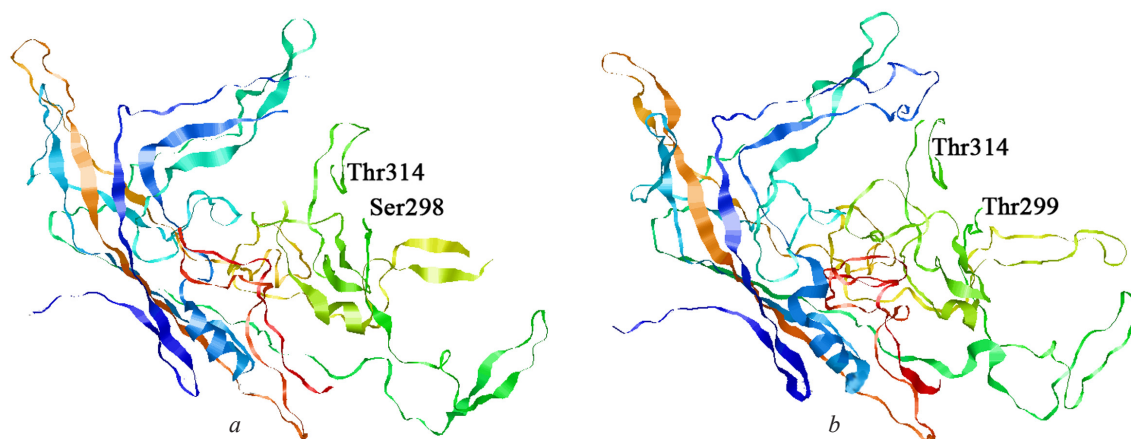


Рис. 2. Структура белка VP2 согласно 3D-структуре 6NN3 (a) и 1S58 (b) и границы структурно неустойчивой петли (a: Ser298 – Thr314; b: Thr299 – Thr314), содержащей мутацию N306S

Fig. 2. The structure of the protein VP2 according to the 3D structure of 6NN3 (a) and 1S58 (b) and the boundaries of the structurally unstable loop (a: Ser298 – Thr314; b: Thr299 – Thr314) containing the N306S mutation

тах третьих положений кодонов. Мутационное давление такого же направления в первой открытой рамке считывания характерно и для геноварианта 1a2. Однако если у 1a1 разница в частоте использования гуанина в инвариантных и стабильных сайтах недостоверна, то у 1a2 она становится достоверной в двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов (см. таблицу).

Частота использования нуклеотидов в четырехкратно и двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов в инвариантных сайтах (ИС), стабильных сайтах (СС), в генах NS и VP

The nucleotide frequency in four-fold and two-fold degenerate sites of the third positions of the codons in invariant sites (IS), in stable sites (SS), in the NS and VP genes

Показатель	NS 1a1		NS 1a2		VP 1a1		VP 1a2	
	ИС	СС	ИС	СС	ИС	СС	ИС	СС
A4f	0,3628	0,3635	0,3691	0,3649	0,3906	0,3803	0,3995	0,3857
T4f	0,3352	0,3250	0,3239	0,3164	0,3608	0,3501	0,3423	0,3397
G4f	0,1850	0,1866	0,1849	0,1894	0,0938	0,1047	0,0983	0,1005
C4f	0,1170	0,1249	0,1221	0,1293	0,1548	0,1649	0,1598	0,1740
A2f3p	0,2679	0,2666	0,2546	0,2521	0,3410	0,3366	0,3452	0,3348
T2f3p	0,3876	0,3813	0,3955	0,3892	0,3554	0,3456	0,3594	0,3558
G2f3p	0,1331	0,1387	0,1372	0,1440	0,1106	0,1218	0,1166	0,1234
C2f3p	0,2114	0,2134	0,2128	0,2147	0,1929	0,1960	0,1788	0,1860

Примечание. Достоверность различий ($p < 0,05$) между частотой нуклеотидов в ИС и СС показана жирным подчеркнутым шрифтом.

Во второй рамке считывания у 1a1 обнаружено симметричное мутационное АТ-давление в четырехкратно вырожденных сайтах: частота использования как гуанина, так и цитозина снижается, а аденина и тимина – растет. В двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов содержание цитозина достоверно не изменяется, частота использования гуанина падает, а аденина и тимина – растет.

Геновариант 1a2 демонстрирует иную картину мутационного давления во второй рамке считывания: в четырехкратно вырожденных сайтах частота использования цитозина достоверно снижается, аденина – достоверно растет, а гуанина и тимина – достоверно не изменяется. В двукратно вырожденных сайтах третьих положений кодонов содержание тимина достоверно не изменяется, частота использования цитозина и гуанина – падает, а аденина – растет.

Общей закономерностью для этих двух вариантов вируса остается описанная нами ранее [29] стабилизация частоты использования аденина в первой рамке считывания и рост частоты его использования – во второй. Судя по результатам, представленным в таблице, у геноварианта 1a2

снижена частота возникновения трансверсий G на T во второй рамке считывания. Причиной таких замен является окисление остатков гуанина на плюс-цепи вируса [34]. Поскольку описанные особенности характерны именно для второй рамки считывания, вполне вероятно, что они имеют место во время транскрипции вируса в период острой инфекции, а не в период латенции [29]. Чем дольше ДНК вируса пребывает в одноцепочечном состоянии, тем выше вероятность окисления в ней остатков гуанина [34]. Получается, что у 1a2 нетранскрибируемая ДНК-плюс цепь пребывает в одноцепочечном состоянии не так долго, как у 1a1. Это может быть связано с более высокой скоростью транскрипции (РНК-полимераза добавляет большее число нуклеотидов в единицу времени) и/или со сниженной ее интенсивностью (транскрипция иницируется реже). Причиной и тех и других изменений могут быть описанные выше аминокислотные замены в белке ОВД. Этот белок известен своей способностью как подавлять транскрипцию у аденоассоциированных вирусов в отсутствие вируса-помощника [35], так и активировать ее в присутствии вируса-помощника [36]. В нашем случае быстрое распространение геноварианта 1a2 в периоды подъема заболеваемости с большой вероятностью свидетельствует в пользу повышения скорости его транскрипции.

Заключение. В результате анализа мутаций в кодирующей области генома В19Р двух известных геновариантов только у геноварианта 1a2, доминирующего в Беларуси в периоды подъема заболеваемости, в области главного неструктурного белка NS1 обнаружены две уникальные аминокислотные замены – E114G и I181M, одна из которых (E114G) находится в непосредственной близости к ДНК-связывающему домену, ответственному за прикрепление к участку начала репликации (ОВД), и может влиять на скорость репликации и транскрипции вируса.

Изучение направления мутационного давления выявило снижение частоты возникновения трансверсий G на T во второй рамке считывания у геноварианта 1a2, что отражает более высокую скорость транскрипции вследствие аминокислотной замены в белке ОВД.

В структурном полипептиде VP геноварианта 1a2 найдено три уникальные аминокислотные замены. Две из них (V30L, S98N) располагаются в наиболее иммуногенном фрагменте VP1u и могут вносить вклад в уход геноварианта 1a2 от иммунного ответа. Третья замена (N533S) локализована в петле мажорного капсидного белка VP2 и также может обеспечить повышенный «фитнес» геноварианта 1a2 за счет усиления сродства с клеточным рецептором или ко-рецептором.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Rationalization and extension of the taxonomy of the family *Parvoviridae* / S. F. Cotmore [et al.] // ICTV Official Taxonomy: Updates since the 8th Report, code 2013.001a-aaaV / International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). – Washington, 2013. – 65 p.
2. Heegaard, E. D. Human parvovirus B19 / E. D. Heegaard, K. E. Brown // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15, N 3. – P. 485–505. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.3.485-505.2002>
3. Role of capsid proteins in parvoviruses infection / M. Tu [et al.] // Virol. J. – 2015. – Vol. 12, N 1. – Art. 114. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0344-y>
4. ICTV Virus Taxonomy Profile: *Parvoviridae*. ICTV Report Consortium / S. F. Cotmore [et al.] // J. Gen. Virol. – 2019. – Vol. 100, N 3. – P. 367–368. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001212>
5. The effects of the 11 kDa protein and the putative X protein on the p6 promoter activity of parvovirus B19 in Hela cells / Y. Dong [et al.] // Virus Genes. – 2013. – Vol. 46, N 1. – P. 167–169. <https://doi.org/10.1007/s11262-012-0839-1>
6. Parvovirus B19 genome as a single, two-state replicative and transcriptional unit / F. Bonvicini [et al.] // Virology. – 2006. – Vol. 347, N 2. – P. 447–454. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.12.014>
7. Functional analysis and quantitative determination of the expression profile of human parvovirus B19 / F. Bonvicini [et al.] // Virology. – 2008. – Vol. 381, N 2. – P. 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.09.002>
8. Molecular and functional analyses of a human parvovirus B19 infectious clone demonstrates essential roles for NS1, VP1, and the 11-kilodalton protein in virus replication and infectivity / N. Zhi [et al.] // J. Virol. – 2006. – Vol. 80, N 12. – P. 5941–5950. <https://doi.org/10.1128/JVI.02430-05>
9. Human parvovirus B19 nonstructural protein (NS1) induces cell cycle arrest at G(1) phase / E. Morita [et al.] // J. Virol. – 2003. – Vol. 77, N 5. – P. 2915–2921. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.5.2915-2921.2003>
10. Human parvovirus B19 causes cell cycle arrest of human erythroid progenitors via deregulation of the E2F family of transcription factors / Z. Wan [et al.] // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120, N 10. – P. 3530–3544. <https://doi.org/10.1172/JCI41805>
11. Kaufmann, B. The structure of human parvovirus B19 / B. Kaufmann, A. A. Simpson, M. G. Rossmann // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2004. – Vol. 101, N 32. – P. 11628–11633. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402992101>
12. The VP1-unique region of parvovirus B19: amino acid variability and antigenic stability / S. Dorsch [et al.] // J. Gen. Virol. – 2001. – Vol. 82, N 1. – P. 191–199. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-82-1-191>

13. Peptides derived from the unique region of B19 parvovirus minor capsid protein elicit neutralizing antibodies in rabbits / S. Anderson [et al.] // *Virology*. – 1995. – Vol. 206, N 1. – P. 626–632. [https://doi.org/10.1016/s0042-6822\(95\)80079-4](https://doi.org/10.1016/s0042-6822(95)80079-4)
14. Identification of immunodominant peptide in the parvovirus B19 VP1 unique region able to elicit a long-lasting immune response in humans / E. Zuffi [et al.] // *Viral Immunol.* – 2001. – Vol. 14, N 2. – P. 151–158. <https://doi.org/10.1089/088282401750234529>
15. A viral phospholipase A2 is required for parvovirus infectivity / Z. Zádori [et al.] // *Dev. Cell.* – 2001. – Vol. 1, N 2. – P. 291–302. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(01\)00031-4](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(01)00031-4)
16. VP1u phospholipase activity is critical for infectivity of full-length parvovirus B19 genomic clones / C. Filippone [et al.] // *Virology*. – 2008. – Vol. 374, N 2. – P. 444–452. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.01.002>
17. The determinants for the enzyme activity of human parvovirus B19 phospholipase A2 (PLA2) and its influence on cultured cells / X. Deng [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, N 4. – P. e61440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061440>
18. Visualization of the externalized VP2 N termini of infectious human parvovirus B19 / B. Kaufmann [et al.] // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 82, N 15. – P. 7306–7312. <https://doi.org/10.1128/JVI.00512-08>
19. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes / A. Servant [et al.] // *J. Virol.* – 2002. – Vol. 76, N 18. – P. 9124–9134. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.18.9124-9134.2002>
20. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19, indicating two subgroups of genotype 1 in Vietnamese patients / N. L. Toan [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2006. – Vol. 87, N 10. – P. 2941–2949. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82037-0>
21. Identification and genetic diversity of two human parvovirus B19 genotype 3 subtypes / A. Parsyan [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2007. – Vol. 88, N 2. – P. 428–431. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82496-0>
22. Insights into epidemiology of human parvovirus B19 and detection of an unusual genotype 2 variant, Bulgaria, 2004 to 2013 / S. K. Ivanova [et al.] // *Eurosurveill.* – 2016. – Vol. 21, N 4. – Pii 30116. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.4.30116>
23. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions / M. W. A. Molenaar-de Backer [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, N 8. – P. e43206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043206>
24. Molecular and phylogenetic analyses of human parvovirus B19 isolated from Brazilian patients with sickle cell disease and β -thalassemia major and healthy blood donors / S. N. Slavov [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 84, N 10. – P. 1652–1665. <https://doi.org/10.1002/jmv.23358>
25. Human parvovirus B19 surveillance in patients with rash and fever from Belarus / M. A. Yermalovich [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 84, N 6. – P. 973–978. <https://doi.org/10.1002/jmv.23294>
26. Ермолович, М. А. Генетические варианты парвовируса В19, циркулирующие в Беларуси в течение эпидемического цикла инфекции, 2005–2016 годы / М. А. Ермолович, Г. В. Семейко, Е. О. Самойлович // *Вест. Нац. акад. Беларуси. Сер. мед. наук.* – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 35–45.
27. Swiss-model: homology modelling of protein structures and complexes / A. Waterhouse [et al.] // *Nucl. Acids Res.* – 2018. – Vol. 46, N W1. – P. W296–W303. <https://doi.org/10.1093/nar/gky427>
28. Hwang, S. DP-Bind: a web server for sequence-based prediction of DNA-binding residues in DNA-binding proteins / S. Hwang, Z. Gou, I. B. Kuznetsov // *Bioinformatics.* – 2007. – Vol. 23, N 5. – P. 634–636. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl672>
29. Transcription-associated mutational pressure in the parvovirus B19 genome: reactivated genomes contribute to the variability of viral populations / V. V. Khrustalev [et al.] // *J. Theor. Biol.* – 2017. – Vol. 435. – P. 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.09.019>
30. Khrustalev, V. V. Amino acid content of beta strands and alpha helices depends on their flanking secondary structure elements / V. V. Khrustalev, T. A. Khrustaleva, V. V. Poboinev // *Biosystems.* – 2018. – Vol. 168. – P. 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2018.04.002>
31. Structural studies of AAV2 Rep68 reveal a partially structured linker and compact domain conformation / F. N. Musayev [et al.] // *Biochemistry.* – 2015. – Vol. 54, N 38. – P. 5907–5919. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00610>
32. Gros, L. Enzymology of the repair of free radicals-induced DNA damage / L. Gros, M. K. Saparbaev, J. Laval // *Oncogene.* – 2002. – Vol. 21, N 58. – P. 8905–8925. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206005>
33. Control of adeno-associated virus type 2 cap gene expression: relative influence of helper virus, terminal repeats, and rep proteins / S. Weger [et al.] // *J. Virol.* – 1997. – Vol. 71, N 11. – P. 8437–8447. <https://doi.org/10.1128/jvi.71.11.8437-8447.1997>
34. The adeno-associated virus type 2 regulatory proteins rep78 and rep68 interact with the transcriptional coactivator PC4 / S. Weger [et al.] // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73, N 1. – P. 260–269. <https://doi.org/10.1128/jvi.73.1.260-269.1999>
35. Nonstructural protein of parvoviruses B19 and minute virus of mice controls transcription / C. Doerig [et al.] // *J. Virol.* – 1990. – Vol. 64, N 1. – P. 387–396. <https://doi.org/10.1128/jvi.64.1.387-396.1990>
36. NS1 protein of parvovirus B19 interacts directly with DNA sequences of the P6 promoter and with the cellular transcription factors Sp1/Sp3 / U. Raab [et al.] // *Virology.* – 2002. – Vol. 293, N 1. – P. 86–93. <https://doi.org/10.1006/viro.2001.1285>

References

1. Cotmore S. F., Agbandje-McKenna M., Chiorini J. A., Gatherer D., Mukha D. V., Pintel D. J., Qiu J., Soderlund-Venermo M., Tattersall P., Tijssen P. Rationalization and extension of the taxonomy of the family Parvoviridae. *ICTV official taxonomy: Updates since the 8th Report, code 2013.001a-aaaV. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*. Washington, 2013. 65 p.

2. Heegaard E. D., Brown K. E. Human parvovirus B19. *Clinical Microbiology Reviews*, 2002, vol. 15, no. 3, pp. 485–505. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.3.485-505.2002>
3. Tu M., Liu F., Chen Sh., Wang M., Cheng A. Role of capsid proteins in parvoviruses infection. *Virology Journal*, 2015, vol. 12, art. 114. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0344-y>
4. Cotmore S. F., Agbandje-McKenna M., Canuti M., Chiorini J. A., Eis-Hubinger A. M., Hughes J. [et al.]. ICTV Virus Taxonomy Profile: Parvoviridae. ICTV Report Consortium. *Journal of General Virology*, 2019, vol. 100, no. 3, pp. 367–368. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001212>
5. Dong Y., Huang Y., Wang Y., Xu P., Yang Y., Liu K., Tijssen P., Peng J., Li Y. The effects of the 11 kDa protein and the putative X protein on the p6 promoter activity of parvovirus B19 in Hela cells. *Virus Genes*, 2013, vol. 46, no. 1, pp. 167–169. <https://doi.org/10.1007/s11262-012-0839-1>
6. Bonvicini F., Filippone C., Delbarba S., Manaresi E., Zerbini M., Musiani M., Gallinella G. Parvovirus B19 genome as a single, two-state replicative and transcriptional unit. *Virology*, 2006, vol. 347, no. 2, pp. 447–454. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.12.014>
7. Bonvicini F., Filippone C., Manaresi E., Zerbini M., Musiani M., Gallinella G. Functional analysis and quantitative determination of the expression profile of human parvovirus B19. *Virology*, 2008, vol. 381, no. 2, pp. 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.09.002>
8. Zhi N., Mills I. P., Lu J., Wong S., Filippone C., Brown K. E. Molecular and functional analyses of a human parvovirus B19 infectious clone demonstrates essential roles for NS1, VP1, and the 11-kilodalton protein in virus replication and infectivity. *Journal of Virology*, 2006, vol. 80, no. 12, pp. 5941–5950. <https://doi.org/10.1128/JVI.02430-05>
9. Morita E., Nakashima A., Asao H., Sato H., Sugamura K. Human parvovirus B19 nonstructural protein (NS1) induces cell cycle arrest at G(1) phase. *Journal of Virology*, 2003, vol. 77, no. 5, pp. 2915–2921. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.5.2915-2921.2003>
10. Wan Z., Zhi N., Wong S., Keyvanfar K., Liu D., Raghavachari N. [et al.]. Human parvovirus B19 causes cell cycle arrest of human erythroid progenitors via deregulation of the E2F family of transcription factors. *Journal of Clinical Investigation*, 2010, vol. 120, no. 10, pp. 3530–3544. <https://doi.org/10.1172/JCI41805>
11. Kaufmann B., Simpson A. A., Rossmann M. G. The structure of human parvovirus B19. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, vol. 101, no. 32, pp. 11628–11633. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402992101>
12. Dorsch S., Kaufmann B., Schaible U., Prohaska E., Wolf H., Modrow S. The VP1-unique region of parvovirus B19: amino acid variability and antigenic stability. *Journal of General Virology*, 2001, vol. 82, no. 1, pp. 191–199. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-82-1-191>
13. Anderson S., Momoeda M., Kawase M., Kajigaya S., Young N. S. Peptides derived from the unique region of B19 parvovirus minor capsid protein elicit neutralizing antibodies in rabbits. *Virology*, 1995, vol. 206, no. 1, pp. 626–632. [https://doi.org/10.1016/s0042-6822\(95\)80079-4](https://doi.org/10.1016/s0042-6822(95)80079-4)
14. Zuffi E., Manaresi E., Gallinella G., Gentilomi G. A., Venturoli S., Zerbini M., Musiani M. Identification of immunodominant peptide in the parvovirus B19 VP1 unique region able to elicit a long-lasting immune response in humans. *Viral Immunology*, 2001, vol. 14, no. 2, pp. 151–158. <https://doi.org/10.1089/088282401750234529>
15. Zádori Z., Szelei J., Lacoste M. C., Li Y., Gariépy S., Raymond P., Allaire M., Nabi I. R., Tijssen P. A viral phospholipase A2 is required for parvovirus infectivity. *Developmental Cell*, 2001, vol. 1, pp. 291–302. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(01\)00031-4](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(01)00031-4)
16. Filippone C., Zhi N., Wong S., Lu J., Kajigaya S., Gallinella G., Kakkola L., Söderlund-Venermo M., Young N. S., Brown K. E. VP1u phospholipase activity is critical for infectivity of full-length parvovirus B19 genomic clones. *Virology*, 2008, vol. 374, no. 2, pp. 444–452. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.01.002>
17. Deng X., Dong Y., Yi Q., Huang Y., Zhao D., Yang Y., Tijssen P., Qiu J., Liu K., Li Y. The determinants for the enzyme activity of human parvovirus B19 phospholipase A2 (PLA2) and its influence on cultured cells. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 4, p. e61440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061440>
18. Kaufmann B., Chipman P. R., Kostyuchenko V. A., Modrow S., Rossmann M. G. Visualization of the externalized VP2 N termini of infectious human parvovirus B19. *Journal of Virology*, 2008, vol. 82, no. 15, pp. 7306–7312. <https://doi.org/10.1128/JVI.00512-08>
19. Servant A., Laperche S., Lallemand F., Marinho V., De Saint Maur G., Meritet J. F., Garbarg-Chenon A. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *Journal of Virology*, 2002, vol. 76, no. 18, pp. 9124–9134. <https://doi.org/10.1128/jvi.76.18.9124-9134.2002>
20. Toan N. L., Duechting A., Kremsner P. G., Song L. H., Ebinger M., Aberle S. [et al.]. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19, indicating two subgroups of genotype 1 in Vietnamese patients. *Journal of General Virology*, 2006, vol. 87, no. 10, pp. 2941–2949. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82037-0>
21. Parsyan A., Szmarađ C., Allain J.-P., Candotti D. Identification and genetic diversity of two human parvovirus B19 genotype 3 subtypes. *Journal of General Virology*, 2007, vol. 88, no. 2, pp. 428–431. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82496-0>
22. Ivanova S. K., Mihneva Z. G., Toshev A. K., Kovaleva V. P., Andonova L. G., Muller C. P., Hübschen J. M. Insights into epidemiology of human parvovirus B19 and detection of an unusual genotype 2 variant, Bulgaria, 2004 to 2013. *Eurosurveillance*, 2016, vol. 21, no. 4, pii 30116. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.4.30116>
23. Molenaar-de Backer M. W. A., Lukashov V. V., van Binnendijk R. S., Boot H. J., Zaaijer H. L. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 8, p. e43206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043206>
24. Slavov S. N., Haddad S. K., Silva-Pinto A. C., Amarilla A. A., Alfonso H. L., Aquino V. H., Covas D. T. Molecular and phylogenetic analyses of human parvovirus B19 isolated from Brazilian patients with sickle cell disease and β -thalassaemia

major and healthy blood donors. *Journal of Medical Virology*, 2012, vol. 84, no. 10, pp. 1652–1665. <https://doi.org/10.1002/jmv.23358>

25. Yermalovich M. A., Hübschen J. M., Semeiko G. V., Samoiloich E. O., Muller C. P. Human parvovirus B19 surveillance in patients with rash and fever from Belarus. *Journal of Medical Virology*, 2012, vol. 84, no. 6, pp. 973–978. <https://doi.org/10.1002/jmv.23294>

26. Ermolovich M. A., Semeiko G. V., Samoiloich E. O. Genetic variants of parvovirus B19 circulating in Belarus during the epidemic cycle of infection (2005–2016). *Vestsi Natsyyanal'най akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 35–45 (in Russian).

27. Waterhouse A., Bertoni M., Bienert S., Studer G., Tauriello G., Gumienny R. [et al.]. Swiss-model: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Research*, 2018, vol. 46, no. W1, pp. W296–W303. <https://doi.org/10.1093/nar/gky427>

28. Hwang S., Gou Z., Kuznetsov I. B. DP-Bind: a web server for sequence-based prediction of DNA-binding residues in DNA-binding proteins. *Bioinformatics*, 2007, vol. 23, no. 5, pp. 634–636. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl672>

29. Khrustalev V. V., Ermolovich M. A., Hübschen J. M., Khrustaleva T. A. Transcription-associated mutational pressure in the parvovirus B19 genome: reactivated genomes contribute to the variability of viral populations. *Journal of Theoretical Biology*, 2017, vol. 435, pp. 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.09.019>

30. Khrustalev V. V., Khrustaleva T. A., Poboinev V. V. Amino acid content of beta strands and alpha helices depends on their flanking secondary structure elements. *Biosystems*, 2018, vol. 168, pp. 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2018.04.002>

31. Musayev F. N., Zarate-Perez F., Bardelli M., Bishop C., Saniev E. F., Linden R. M., Henckaerts E., Escalante C. R. Structural studies of AAV2 Rep68 reveal a partially structured linker and compact domain conformation. *Biochemistry*, 2015, vol. 54, no. 38, pp. 5907–5919. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00610>

32. Gros L., Saparbaev M. K., Laval J. Enzymology of the repair of free radicals-induced DNA damage. *Oncogene*, 2002, vol. 21, no. 58, pp. 8905–8925. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206005>

33. Weger S., Wistuba A., Grimm D., Kleinschmidt J. A. Control of adeno-associated virus type 2 cap gene expression: relative influence of helper virus, terminal repeats, and rep proteins. *Journal of Virology*, 1997, vol. 71, no. 11, pp. 8437–8447. <https://doi.org/10.1128/jvi.71.11.8437-8447.1997>

34. Weger S., Wendland M., Kleinschmidt J. A., Heilbronn R. The adeno-associated virus type 2 regulatory proteins rep78 and rep68 interact with the transcriptional coactivator PC4. *Journal of Virology*, 1999, vol. 73, no. 1, pp. 260–269. <https://doi.org/10.1128/jvi.73.1.260-269.1999>

35. Doerig C., Hirt B., Antonietti J. P., Beard P. Nonstructural protein of parvoviruses B19 and minute virus of mice controls transcription. *Journal of Virology*, 1990, vol. 64, no. 1, pp. 387–396. <https://doi.org/10.1128/jvi.64.1.387-396.1990>

36. Raab U., Beckenlehner K., Lowin T., Niller H. H., Doyle S., Modrow S. NS1 protein of parvovirus B19 interacts directly with DNA sequences of the P6 promoter and with the cellular transcription factors Sp1/Sp3. *Virology*, 2002, vol. 293, no. 1, pp. 86–93. <https://doi.org/10.1006/viro.2001.1285>

Информация об авторах

Ермолович Марина Анатольевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: yermalovich@mail.ru

Хрусталеv Владислав Викторович – канд. биол. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: vvkhrustalev@mail.ru

Хрусталева Татьяна Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tanissia.lir@gmail.com

Побойнев Виктор Витольдович – магистр мед. наук, аспирант. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dre-mozzew@mail.ru

Самойлович Елена Олеговна – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: esamoilovich@gmail.com

Information about the authors

Marina A. Yermalovich – Ph. D. (Med.), Leading researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yermalovich@mail.ru

Vladislav V. Khrustalev – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vvkhrustalev@mail.ru

Tatyana A. Khrustaleva – Ph. D. (Biol.), Senior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tanissia.lir@gmail.com

Victor V. Poboinev – Master of Med. Sci., Postgraduate student. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dre-mozzew@mail.ru

Elena O. Samoiloich – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: esamoilovich@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 612.017.1:616-008.64]:575.1(476)

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-221-236>

Поступила в редакцию 10.03.2020

Received 10.03.2020

**М. В. Белевцев¹, В. В. Пугачёва¹, И. Е. Гурьянова¹, Е. А. Полякова¹, А. А. Мигас¹,
О. М. Хурс², С. О. Шарاپова¹, И. С. Сакович¹, С. Н. Алешкевич¹, Ю. С. Жаранкова¹,
Т. А. Углова¹, О. В. Алейникова¹**

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
д. Боровляны, Минский район, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Аннотация. Первичные иммунодефициты (ПИД) – это обширная гетерогенная группа генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся разнообразными нарушениями в работе иммунной системы. Типичными признаками ПИД являются ранняя манифестация, тяжелое течение, высокая летальность.

Генетически подтвержденный диагноз ПИД выставлен 191 пациенту (120 мужчинам и 71 женщине). Генетически верифицированные ПИД представлены 25 нозологиями. Помимо уже описанных другими авторами мутаций нами выявлены новые мутации, которые связывают с развитием ПИД. Всего нами выявлено 32 новые мутации, которые не были описаны ранее в литературе и онлайн-базах данных, из них 13 мутаций приводили к сдвигу рамки считывания и синтезу укороченного белка, функциональная активность которого была изменена. Среди выявленных нами новых мутаций на втором месте по частоте встречаемости были миссенс-мутации ($n = 11$). Мутации этого типа приводят к трансформации аминокислотной последовательности белка, что в свою очередь изменяет его структуру, а также функциональную активность.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, генетическая диагностика, новые мутации

Для цитирования: Генетические дефекты у пациентов с первичными иммунодефицитами в Республике Беларусь / М. В. Белевцев [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 221–236. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-221-236>

**Mikhail V. Belevtsev¹, Valeria V. Pugacheva¹, Irina E. Guryanova¹, Ekaterina A. Polyakova¹, Aleksandr A. Migas¹,
Olga M. Khurs², Svetlana O. Sharapova¹, Inga S. Sakovich¹, Svetlana N. Aleshkevich¹, Yulia S. Zharankova¹,
Tatyana A. Uglova¹, Olga V. Aleinikova¹**

¹Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus

²Republican Scientific and Practical Center “Mother and child”, Minsk, Republic of Belarus

GENETIC DEFECTS IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Abstract. Primary immunodeficiency diseases (PID) are a heterogeneous group of genetically determined diseases of the immune system. Patients with a PID are characterized by increased infectious sensitivity, a high rate of development of autoimmune diseases and malignant diseases. All these factors lead to a high incidence of early child mortality.

We identified 191 patients (120 males and 71 female) with genetically confirmed PID, which are represented by 25 nosologies. We found 32 variants that have not been previously described. Most of these variants were small deletions ($n = 13$) that lead to the synthesis of a shortened protein. Missense variants rank second in frequency ($n = 11$). Missense mutations lead to changes in the amino acid sequence of the protein. These mutations affect the structure of a protein and change the functional activity of a protein.

Keywords: primary immunodeficiency, genetic diagnosis, new mutations

For citation: Belevtsev M. V., Pugacheva V. V., Guryanova I. E., Polyakova E. A., Migas A. A., Khurs O. M., Sharapova S. O., Sakovich I. S., Aleshkevich S. N., Zharankova Yu. S., Uglova T. A., Aleinikova O. V. Genetic defects in patients with primary immunodeficiencies in the Republic of Belarus. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 221–236 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-221-236>

Введение. Первичные иммунодефициты (ПИД) – группа заболеваний, в основе которых лежат врожденные, генетически детерминированные, нарушения функций иммунной системы. На сегодняшний день описано 416 типов ПИД с выявленными генетическими нарушениями [1].

Большинство ПИД имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, менее распространен аутосомно-доминантный тип и около 5 % случаев приходится на X-сцепленный. Главным проявлением ПИД является повышенная чувствительность к инфекциям. Тем не менее, и онкологические проявления, и аутоиммунные болезни у таких пациентов встречаются гораздо чаще, чем в общей популяции.

Проведение генетической диагностики ПИД необходимо для помощи в генетическом консультировании, определении носителей в семье, проведении пренатальной диагностики, установлении точного диагноза при атипичной клинической и лабораторной манифестации, а также до появления клинической манифестации у детей с потенциально летальными формами ПИД, для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В 2006 г. на диспансерном учете в Центре детской онкологии и гематологии насчитывалось около 20 пациентов с ПИД. Если соотнести европейские данные с числом жителей Республики Беларусь, то на тот момент в нашей стране должно было быть значительно больше пациентов с врожденными дефектами иммунной системы. На протяжении 10 лет были разработаны и внедрены самые современные методы диагностики ПИД. В настоящее время в Национальном регистре ПИД насчитывается около 500 пациентов, причем почти у 40 % из них выявлены генетические нарушения.

Материалы и методы исследования. В исследование был включен 191 пациент (120 мужчин и 71 женщина, соотношение 1,7:1), резидент Республики Беларусь, с диагнозом ПИД и выявленными патогенетическими молекулярно-генетическими нарушениями. Возраст пациентов находился в диапазоне от 1 дня до 18 лет (медиана 5 лет). В соответствии с последней классификацией ПИД [1] в исследование были включены пациенты со следующими диагнозами: тяжелый комбинированный иммунодефицит, комбинированный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность, синдром ДиДжорджи, X-сцепленная агаммаглобулинемия, синдром Вискотта–Олдрича, синдром Неймеген, синдром Блума, атаксия-телеангиоэктазия, гипер-IgE-синдром с LOF мутацией в гене *STAT3*, гипер-IgM-синдром, аутоиммунный лимфо-пролиферативный синдром, X-сцепленный лимфо-пролиферативный синдром, аутоиммунный полигландулярный синдром с кандидозом и эктодермальной дистрофией, синдром активации фосфоинозитид-3-киназы, первичный иммунодефицит с мутацией в гене *LRBA*, первичный иммунодефицит с GOF мутацией в гене *STAT3*, семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь, хронический кожно-слизистый кандидоз, врожденная нейтропения, STING-ассоциированная васкулопатия, гипер-IgD-синдром.

Подготовка биологического материала. Выделение ДНК. В качестве материала для молекулярно-генетического исследования использовали периферическую кровь с антикоагулянтом К2 ЭДТА. Кровь подвергали первичной обработке для лизиса эритроцитов и получения цельной суспензии лейкоцитов. Из полученной суспензии клеток методом фенол-хлороформной экстракции выделяли ДНК.

Определение мутации по Сэнгеру. Для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР), проведение которой необходимо для амплификации исследуемых областей генов, использовали геномную ДНК. Подбор праймеров осуществляли с учетом следующих требований: длина праймеров – 18–22 нуклеотида, температура отжига – 55–65 °С, содержание GC-пар – не более 70 %, отсутствие на 3'-конце стабильных петель, неспособность формировать праймер-димеры со вторым праймером, отсутствие кластеров повторяющихся нуклеотидов, отсутствие альтернативных сайтов отжига прямого и обратного праймеров на ДНК человека в пределах одной хромосомы. Еще одно важное условие подбора праймеров – амплифицируемый участок должен содержать не только необходимый экзон, но и прилегающие к нему последовательности сплайс-сайтов. Полученные в ходе ПЦР ампликоны проверяли на наличие специфического продукта при помощи горизонтального электрофореза в 1,5 %-ном агарозном геле. Специфические ПЦР-продукты в дальнейшем подвергали анализу конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов ДНК. При проведении данного исследования оценивали подвижность одноцепочечных фрагментов ДНК в 10 %-ном полиакриламидном геле по отношению к подвижности фрагментов здорового донора. Обнаружение конформационно отличных от контроля фрагментов ДНК пациентов свидетельствовало о необходимости последующего секвенирования образ-

цов. Капиллярное секвенирование проводили на генетическом анализаторе ABI 3130 (Hitachi, Япония). Полученные в ходе секвенирования данные анализировали при помощи специализированного программного обеспечения Sequencing Analysis 5.2 и BioEdit. При этом полученные по результатам секвенирования нуклеотидные последовательности пациента сравнивали с референсными [2]. Патогенность выявленных миссенс-мутаций оценивали с помощью предикторов патогенности PolyPhen2, SIFT. Для поиска отличий между аминокислотами дикого типа и аминокислотами, которые образовались в результате генетического нарушения, использовали программу NOPE, позволяющую оценить влияние мутации на размер, гидрофобность и заряд аминокислоты [3].

Определение мутаций с использованием высокопроизводительного секвенирования. Высокопроизводительное секвенирование нового поколения (NGS, *англ.* next generation sequencing) производили на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США). Нами была использована кастомная панель, которая содержала 350 генов, предположительно связанных с развитием ПИД. В результате проведенного исследования анализировали кодирующие области генов, прилежащие к ним сайты сплайсинга, а также регуляторные области. Анализ данных NGS проводили с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) [2], постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов с применением специализированных программ VariantStudio 3.0 и IGV. Однонуклеотидные отличия анализировали с применением компьютерных программ предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2) [4]. Все найденные клинически значимые генетические варианты были подтверждены секвенированием по Сэнгеру.

Определение мутаций с использованием метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Применение методики FISH предполагало использование препаратов метафаз хромосом и интерфазных клеток. Диагностику выполняли с применением флуоресцентных локус-специфических, центромера-специфических, цельнохромосомных, регион-специфических микродиссекционных ДНК-проб. Использовали технологии как одноцветных FISH, так и специальные методы многоцветных FISH: M-FISH, cenMFISH, subcenM-FISH. Анализ хромосом осуществляли с помощью флуоресцентного микроскопа DMLB (Leica), а также оптикокомпьютерных систем CytoVision (Англия) и Metasystems (Carl Zeiss, Германия) [5].

Результаты и их обсуждение. С началом внедрения в Республике Беларусь молекулярно-генетических исследований с 2006 г. и по декабрь 2019 г. был выявлен 191 пациент с генетически подтвержденным ПИД. Генетическая диагностика была выполнена также 62 пациентам с диагнозом наследственный ангионевротический отек. Результаты генетического исследования были опубликованы в статье И. Е. Гурьяновой с соавт. [6]. В табл. 1 представлено распределение пациентов с ПИД согласно последней классификации [1].

Т а б л и ц а 1. Распределение пациентов с генетически подтвержденным первичным иммунодефицитом в Республике Беларусь

Table 1. Distribution of patients with genetically confirmed primary immunodeficiency in the Republic of Belarus

Группа ПИД	Диагноз	К-во пациентов
Имунодефициты с поражением клеточного и гуморального иммунитета	Тяжелый комбинированный иммунодефицит/комбинированный иммунодефицит	9
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами	Синдром Вискотга–Олдрича	8
	Синдром Неймеген	16
	Синдром Блума	3
	Синдром ДиДжорджи	70
	Гипер-IgE-синдром (<i>STAT3</i> (LOF) мутация)	1
	Атаксия-телеангиэктазия	14
	Гипер-IgM-синдром (мутация в гене <i>CD40LG</i>)	1

Окончание табл. 1

Группа ПИД	Диагноз	К-во пациентов
ПИД с преимущественным дефектом антител	X-сцепленная агаммаглобулинемия	16
	Общая переменная иммунная недостаточность (мутации в генах <i>NFKB1</i> , <i>NFKB2</i> , <i>TAC1</i>)	3
	Синдром активации фосфоинозитид-3-киназы (<i>PIK3CD</i> (GOF) мутация)	5
	Гипер-IgM-синдром (мутация в гене <i>AICDA</i>)	1
ПИД с иммунной дисрегуляцией	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (мутация в гене <i>UNC13D</i>)	2
	Первичный иммунодефицит с мутацией в гене <i>LRBA</i>	2
	Первичный иммунодефицит с GOF мутацией в гене <i>STAT3</i>	3
	Аутоиммунный полигландулярный синдром	7
	X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, тип 1 (мутация в гене <i>SH2D1A</i>)	2
	X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, тип 2 (мутация в гене <i>XIAP</i>)	1
	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	5
ПИД с врожденными дефектами числа и/или функций фагоцитов	Врожденная нейтропения	5
	X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь	14
ПИД с дефектами врожденного иммунитета	Хронический кожно-слизистый кандидоз (GOF мутация в гене <i>STAT1</i>)	1
Аутовоспалительные синдромы	STING-ассоциированная васкулопатия (мутация в гене <i>TMEM173</i>)	1
	Гипер-IgD-синдром	1
Всего	191	

Генетические нарушения у пациентов с иммунодефицитами с поражением клеточного и гуморального иммунитета. В ходе исследования выявлено 9 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом тяжелый комбинированный иммунодефицит/комбинированный иммунодефицит, у которых были выявлены мутации в генах *ADA*, *RAG1*, *IL2RG*, *MYSM1*, *FOXN1*, *TTC7A* (табл. 2).

В гене *FOXN1* у 2 пациентов, являющихся родственниками (брат и сестра), обнаружена гетерозиготная LOF мутация p. Pro 465 Arg fs*82. В статье M. Bosticardo с соавт. [7] описана группа из 47 пациентов со всего мира с гетерозиготными мутациями гена *FOXN1*. Упомянутая в статье замена была обнаружена только у пациентов из Беларуси.

Гетерозиготный компаунд p. Lys 86 Val fs 118 Ter, p. Ala 444 Val в гене *RAG1* выявлен у пациента с более мягким, чем при типичном тяжелом комбинированном иммунодефиците, течением и поздней манифестацией, сопровождавшихся формированием кожных гранул (этот случай описан нами в статье S. O. Sharapova с соавт. [8]). У второго пациента в гене *RAG1* обнаружены две гетерозиготные замены – p. Arg 108 Stop, p. Ala 444 Val. У обоих обследованных в гене *RAG1* выявлена одинаковая гетерозиготная замена – p. Ala 444 Val, которая является характерной для пациентов с диагнозом тяжелый комбинированный иммунодефицит/комбинированный иммунодефицит.

У пациентов с X-сцепленным вариантом тяжелого комбинированного иммунодефицита имели место генетические поломки в гене *IL2RG*.

Т а б л и ц а 2. Результаты генетической диагностики пациентов с тяжелым комбинированным иммунодефицитом/комбинированным иммунодефицитом

T a b l e 2. Results of genetic diagnosis of patients with severe combined immunodeficiency/combined immunodeficiency

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
Ж	<i>ADA</i>	het	4	missense	с. 311 C>T	p. Pro104 Leu	rs1452483770	1	0
		het	5	deletion	с. 478+5 del GTAGGA		rs752159265		

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
М	RAG1	het	2	nonsense	с. 322C>T	p. Arg 108 Stop	rs193922464	1	0
		het	2	missense	с. 1331C>T	p. Ala 444 Val	rs199474685		
М	RAG1	het	2	deletion	с. 256-257 delAA	p. Lys 86 Val fs 118 Ter	rs199474685	1	0
		het	2	missense	с. 1331C>T	p. Ala 444 Val			
М	MYSM1	het	7	nonsense	с. 412C>T	p. Arg 138 Stop	rs866468317		
Ж	TTC7A	het	16	missense	с. 1817 G>A	p. Lys 606 Arg	rs149602485	1	0
		het	17	missense	с. 2014 T>C	p. Ser 672 Pro		0,997	0
Ж	FOXN1	het	7	deletion	с. 1392-1401 del TCCTGGACCC	p. Pro 465 Arg fs*82			
М	FOXN1	het	7	deletion	с. 1392-1401 del TCCTGGACCC	p. Pro 465 Arg fs*82			
М	IL2RG	het	5	nonsense	с. 630 C>T	p. Gln 235 Stop	rs1556330249		
М	IL2RG	het	5	splice	с. 270-15 A>G		rs886039387		

Генетические нарушения у пациентов с комбинированными иммунодефицитами, ассоциированными с синдромами. Синдром Вискотта–Олдрича – ПИД, в основе которого лежат генетические нарушения в гене *WAS*, который локализован на X-хромосоме (Xp11.23). Следовательно, все пациенты, которые проходили генетическую диагностику, были мужского пола. У пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича из 8 неродственных семей выявлено 8 мутаций в экзонах 2, 3, 7 и 10 (табл. 3) (данные частично представлены в статье С. О. Шараповой с соавт. [9]). У пациентов обнаружены миссенс-мутации, нонсенс-мутации, инсерции. Миссенс-мутации составили 50 % от всех выявленных мутаций, что согласуется с данными других исследователей [10–12]. На втором месте по частоте встречаемости находились нонсенс-мутации – 37,5 %, на инсерции приходилось 12,5 %. Согласно приведенным в работах [11, 12] данным, на втором и третьем местах по частоте встречаемости находились мутации в сплайс-сайтах и делеции. Мутации p. Gly 322 Stop и p. Ser 320 fs 447 Ter не были описаны ранее в литературе и онлайн-базах данных.

Т а б л и ц а 3. Результаты генетической диагностики пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича

T a b l e 3. Results of genetic diagnosis of patients with Wiskott–Aldrich syndrome

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
М	WAS	hom	10	nonsense	с. 964 G>T	p. Gly 322 Stop			
М	WAS	hom	3	missense	с. 314 T>C	p. Leu 105 Pro	CM043612	0,999	0
М	WAS	hom	2	missense	с. 229 G>C	p. Asp 77 His	CM043607	1,000	0
М	WAS	hom	2	missense	с. 257 G>A	p. Arg 86 His	rs132630268	1,000	0
М	WAS	hom	10	nonsense	с. 961 C>T	p. Arg 321 Stop	CM951335		
М	WAS	hom	10	insertion	с. 962-963 ins CCATCTCG	p. Ser 320 fs 447 Ter			
М	WAS	hom	2	missense	с. 156 G>T	p. Gln 52 His	CM020191	1,000	0
М	WAS	hom	7	nonsense	с. 631 C>T	p. Arg 211 Stop	COSM1491012		

В большой группе пациентов с комбинированными иммунодефицитами, ассоциированными с синдромами, можно выделить группу лиц с синдромами хромосомной нестабильности. В нашем исследовании эта группа иммунодефицитов представлена тремя синдромами: синдромом Неймеген, атаксией-телеангиоэктазией и синдромом Блума.

Синдром Неймеген – генетически детерминированный иммунодефицит, при котором генетические нарушения выявляются в гене *NBN*, который локализован на 8-й хромосоме (8q21.3). Для всех обследованных нами пациентов с синдромом Неймеген была характерна гомозиготная делеция 5 нуклеотидов в 6 экз. гена *NBN* с. 657-661 del AСAAA, которая в литературе получила название «славянская мутация». До 90 % пациентов из славянской популяции с синдромом Неймеген имеют данную мутацию с «эффектом основателя».

Атаксия-телеангиоэктазия – ПИД, причиной которого являются мутации в гене *ATM*, который картирован на 11-й хромосоме (11q22.3). У 13 пациентов диагностирована атаксия-телеангио-

эктазия. Троице пациентам диагноз был выставлен по совокупности одной выявленной мутации без гетерозиготного компаунда в гене *ATM* и клинической картине (табл. 4). Из них у 2 пациентов, являющихся братьями, в гене *ATM* выявлена одна гетерозиготная делеция – с. 4002-4005 del. CTТА, у 1 пациентки – одна гетерозиготная замена p. Ile 1453 Lys fs X36. У остальных 10 пациентов выявлено по две гетерозиготные мутации или одна гомозиготная. Клинический фенотип еще у 1 обследованного, у которого была обнаружена одна гетерозиготная замена 7307+1 G>A, был сходен с атаксией-телеангиоэктазией, но на данный момент диагноз атаксия-телеангиоэктазия этому пациенту не выставлен. У обследованных нами лиц в гене *ATM* выявлены миссенс-мутации, нонсенс-мутации, мутации в сплайс-сайтах и делеции. В гене *ATM* на нонсенс-мутации приходилось 28,57 %, на миссенс-мутации – 28,57, на мутации в сплайс-сайтах – 23,8, на делеции – 19,04 %. Такое же распределение мутаций по типам отмечали в своих работах другие авторы [13–15]. Мутация p. Glu 1978 Ter была обнаружена у 4 пациентов из разных семей, что позволяет сделать предположение о том, что данная мутация может быть характерной для белорусской популяции. Выявленные мутации p. Leu 2312 Ile, p. Asp 1053 Tyr, p. Gly 1672 Ala fs Ter 9, с. 4776+3 A>C не были ранее описаны в литературе и онлайн-базах данных. Мутация p. Leu 2312 Ile была упомянута нами в статье S. O. Sharapova с соавт. [16].

Т а б л и ц а 4. Результаты генетической диагностики пациентов с атаксией-телеангиоэктазией

T a b l e 4. Results of genetic diagnosis of patients with ataxia-telangiectasia

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
М	<i>ATM</i>	het/het	28 40	nonsense nonsense	с. 4148C>A с. 5932G>T	p. Ser 1383 Ter, p. Glu 1978 Ter	rs141087784 rs587779852		
Ж	<i>ATM</i>	het/het	40 52	nonsense splicing	с. 5932G>T с. 7630-2 A>C	p. Glu 1978 Ter	rs587779852 rs587779866		
М	<i>ATM</i>	hom	40	nonsense	с. 5932 G > T	p. Glu 1978 Ter	rs587779852		
Ж	<i>ATM</i>	het/het	40 37	nonsense splicing	с. 5932 G>T с. 5497-1 G>A	p. Glu 1978 Ter	rs587779852 rs876660245		
М	<i>ATM</i>	het	27	deletion	с. 4002-4005 del. CTТА	p.1334 His fs 1347 Ter	CD031821		
М	<i>ATM</i>	het	27	deletion	с. 4002-4005 del. CTТА	p.1334 His fs 1347 Ter	CD031821		
Ж	<i>ATM</i>	het/het	13 47	nonsense missense	с. 2115C>G, с. 6934C>A	p. Tyr 705 Stop p. Leu 2312 Ile	rs876659149	0,993	0,075
Ж	<i>ATM</i>	hom	58	missense	с. 8565T>G	p. Ser 2855 Arg	rs780905851	1,000	0
М	<i>ATM</i>	het/het	34 21-22	deletion missense	с. 5015-5018 del GAAG с. 3157 G>T	p. Gly 1672 Ala fs Ter9 p. Asp 1053 Tyr		1,000	0
М	<i>ATM</i>	het/het	54 58	missense splicing	с. 7997 C>A с. 8584+2 T>C	p. Thr 2666Asn	rs730881384 rs730881326	1,000	0
Ж	<i>ATM</i>	het/het	28 30	nonsense, splicing	с. 4148 C>G с. 4776 + 3 A>C	p. Ser 1383 Ter	rs141087784		
Ж	<i>ATM</i>	het	29	deletion	с. 4358-4359 del TA	p. Ile 1453 Lys fs X36	rs1555097650		
М	<i>ATM</i>	het	49	splicing	с. 7307+1G>A		CS052031		
М	<i>ATM</i>	het/het	10 42	deletion missense	с. 1561-1562 del AG с. 6154 G->A	p. Arg 521 fs 564 Ter p. Glu 2052 Lys	rs1374409941 rs202206540	0,994	0,045

Синдром Ди-Джорджи – генетически обусловленный иммунодефицит, причиной которого является делеция центрального сегмента длинного плеча 22-й хромосомы. У всех 70 обследованных выявлена делеция длинного плеча 22-й хромосомы – del 22q11.2 (данные частично опубликованы в статье А. Д. Политыко, О. М. Хурс, Т. Лир [5]).

Генетические нарушения у пациентов с первичными иммунодефицитами с преимущественным дефектом антител. X-сцепленная агаммаглобулинемия – ПИД, обусловленный наличием патогенных генетических вариантов в гене *ВТК*, который расположен на X-хромосоме (Xq22.1). Генетически подтвержденный диагноз X-сцепленная агаммаглобулинемия был выставлен 16 пациентам. В ходе исследования выявлено 11 различных мутаций (рис. 1) (результаты проведенной генетической диагностики частично опубликованы в статье С. О. Шараровой

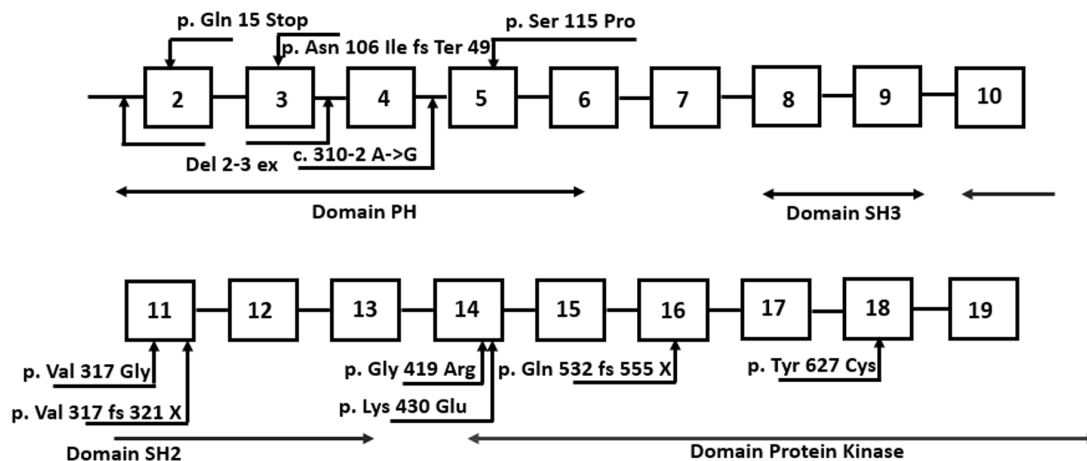


Рис. 1. Результаты генетической диагностики пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией

Fig.1. Results of genetic diagnosis of patients with X-linked agammaglobulinemia

с соавт. [17]). В гене *BTK* выявлены следующие типы мутаций: миссенс-мутации, нонсенс-мутации и делеции. Миссенс-мутации в гене *BTK* составили 45,45 %, делеции – 36,36, мутации в сплайс-сайтах – 9,09, нонсенс-мутации – 9,09 % (такое же распределение наблюдали и в исследовании J. Valiaho [18]). Авторы работ [10, 18, 19] отметили, что миссенс-мутации являются наиболее частой формой генетической поломки, на втором месте по частоте встречаемости – делеции. Мутация p. Gln 532 fs 555 Ter обнаружена у сиблингов, а в другой семье у двоих братьев выявлена мутация p. Lys 430 Glu. Мутация p. Ser 115 Pro найдена у братьев-близнецов, а также у 1 пациента из неродственной семьи. Выявленные в гене *BTK* мутации p. Val 317 Gly, p. Val 317 fs 321 X, p. Tyr 627 Cys, p. Asn 106 Ile fs Ter 49, p. Ser 115 Pro не были ранее описаны в литературе и онлайн-базах данных. Мутации p. Val 317 Gly, p. Val 317 fs 321 X, p. Tyr 627 Cys упомянуты нами в статьях [17, 20].

Синдром активации фосфоинозитид-3-киназы – генетически обусловленный иммунодефицит, для которого характерно наличие GOF мутаций в гене *PIK3CD* или LOF мутаций в гене *PIK3R1*. Пациентам с подозрением на наличие синдрома активации фосфоинозитид-3-киназы проведено молекулярно-генетическое исследование гена *PIK3CD* для поиска мутаций p. Asp 334 Lys, p. Glu 525 Ala, p. Glu 1021 Lys, а также исследование гена *PIK3R1* для поиска мутаций в сплайс-сайте +1 11-го экзона. Активирующие миссенс-мутации в гене *PIK3CD* выявлены у всех обследованных нами пациентов, что также соответствует результатам исследований других авторов [21, 22]. У 4 из 5 пациентов выявлена мутация p. Glu 1021 Lys (причем 2 из них являлись сиблингами) и у 1 – патогенная замена p. Glu 525 Ala (табл. 5).

Т а б л и ц а 5. Результаты генетической диагностики пациентов с синдромом активации фосфоинозитид-3-киназы

Table 5. Results of genetic diagnosis of patients with phosphoinositide-3-kinase activation syndrome

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
Ж	<i>PIK3CD</i>	het	24	missense	c. 3061 G>A	p. Glu 1021 Lys	rs397518423	0,999	0,002
М	<i>PIK3CD</i>	het	24	missense	c. 3061 G>A	p. Glu 1021 Lys	rs397518423	0,999	0,002
Ж	<i>PIK3CD</i>	het	24	missense	c. 3061 G>A	p. Glu 1021 Lys	rs397518423	0,999	0,002
Ж	<i>PIK3CD</i>	het	13	missense	c. 1574 A>C	p. Glu 525 Ala	rs587777389	0,889	0,003
Ж	<i>PIK3CD</i>	het	24	missense	c. 3061 G>A	p. Glu 1021 Lys	rs397518423	0,999	0,002

Генетические нарушения у пациентов с первичными иммунодефицитами, ассоциированными с иммунной дисрегуляцией. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром – ПИД, чаще всего развивающийся в результате наличия патогенных генетических вариантов в гене

FAS, который картирован на 10-й хромосоме (10q23.31). Пяти пациентам выставлен генетически подтвержденный диагноз аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. В группе пациентов с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом в гене *FAS* выявлены миссенс-мутации и делеции. У 3 пациентов обнаружены миссенс-мутации, у 2 – делеции. Из 5 выявленных мутаций 4 располагались в 9-м экзоне (табл. 6). У 2 пациентов из неродственных семей выявлена мутация p. Arg 250 Gln. Обнаруженные в гене *FAS* мутации p. Glu 194 fs 215 Ter, p. Asn 264 Asp, p. Asp 228 fs 229 Ter не были ранее описаны в литературе и онлайн-базах данных.

Аутоиммунный полигландулярный синдром с кандидозом и эктодермальной дистрофией – ПИД, причиной которого являются патогенные генетические варианты в гене *AIRE*, который расположен на 21-й хромосоме (21q22.3). Диагноз аутоиммунный полигландулярный синдром выставлен 7 пациентам, у 6 пациентов в гене *AIRE* выявлена так называемая «финская мутация» p. Arg 257 Stop, которая часто встречается в финской популяции, а также в популяциях стран Восточной Европы, таких как Россия и Польша (табл. 6). У 2 пациентов из неродственных семей определена мутация p. Cys 322 fs 373 Ter.

Т а б л и ц а 6. Результаты генетической диагностики пациентов с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом и аутоиммунным полигландулярным синдромом с кандидозом и эктодермальной дистрофией

Table 6. Results of genetic diagnosis of patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome, X-linked lymphoproliferative syndrome and autoimmune polyglandular syndrome with candidiasis and ectodermal dystrophy

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
Ж	<i>FAS</i>	het	7	deletion	c. 585 del A	p. Glu 194 fs 215 Ter			
М	<i>FAS</i>	het	9	missense	c. 790 A>G	p. Asn 264 Asp		0,976	0
Ж	<i>FAS</i>	het	9	missense	c. 749 G>A	p. Arg 250 Gln		1,000	0
М	<i>FAS</i>	het	9	deletion	c. 734-739 del TTAAAG	p. Asp 228 fs 229 Ter			
Ж	<i>FAS</i>	het	9	missense	c. 749 G>A	p. Arg 250 Gln			
М	<i>SH2D1A</i>	hom	1	missense	c. 51 G>C	p. Glu 17 Asp		0,999	0
М	<i>SH2D1A</i>	hom	3	deletion	c. 245 dup A	p. Lys 81 fs 103 Ter	D0078:g.62897dupA		
М	<i>XIAP</i>	hom	3	nonsense	c. 955 C>T,	p. Gln 319 Stop			
Ж	<i>AIRE</i>	hom	6	nonsense	c. 769 C>T	p. Arg 257 Stop	rs121434254		
Ж	<i>AIRE</i>	hom	6	nonsense	c. 769 C>T	p. Arg 257 Stop	rs121434254		
М	<i>AIRE</i>	hom	6	nonsense	c. 769 C>T	p. Arg 257 Stop	rs121434254		
Ж	<i>AIRE</i>	hom	6	nonsense	c. 769 C>T	p. Arg 257 Stop	rs121434254		
Ж	<i>AIRE</i>	het het	6 8	nonsense deletion	c. 769 C>T c. 967-979 del CTGTCCCCTCCGC	p. Arg 257 Stop p. Cys 322 fs 373 Ter	rs121434254 rs386833675		
Ж	<i>AIRE</i>	het het	6 12	nonsense splicing	c. 769 C>T c. 1503 + 1 G>A	p. Arg 257 Stop	rs121434254		
М	<i>AIRE</i>	hom	8	deletion	c. 967-979 del CTGTCCCCTCCGC	p. Cys 322 fs 373 Ter	rs386833675		

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром – генетически обусловленный иммунодефицит, в основе которого лежат мутации в генах *SH2D1A* и *XIAP*. Ген *SH2D1A* картирован на X-хромосоме (Xq25), мутации в этом гене приводят к первому типу X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома. Ген *XIAP* расположен также на X-хромосоме (Xq25), мутации в гене *XIAP* приводят к развитию второго типа X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома. Диагноз X-сцепленный лимфопролиферативный синдром установлен 3 пациентам, при этом у 2 из них обнаружены мутации в гене *SH2D1A* и у 1 – мутация в гене *XIAP* (табл. 6). Выявленные в ходе нашего исследования мутации p. Glu 17 Asp, *SH2D1A* p. Asn 82 Lys fs Ter 22, *XIAP* p. Gln 319 Stop в гене *SH2D1A* и c. 1503+1 G>A в гене *AIRE* не были ранее описаны в литературе и онлайн-базах-данных.

Первичные иммунодефициты с врожденными дефектами числа и/или функций фагоцитов. X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь – ПИД, который развивается при

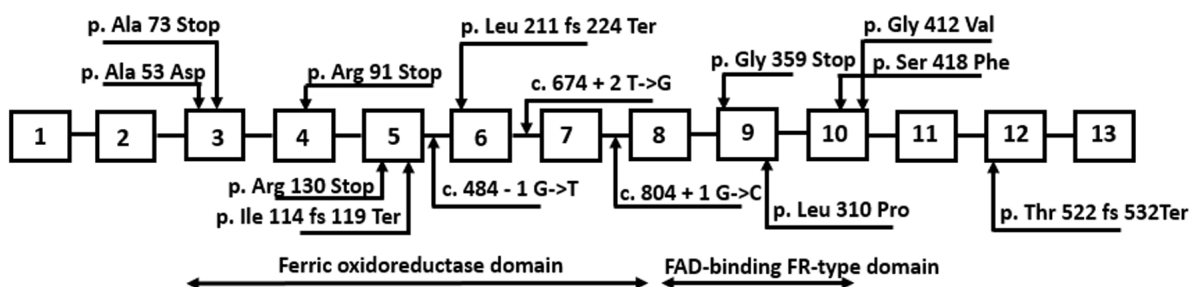


Рис. 2. Результаты генетической диагностики пациентов с X-сцепленной хронической гранулематозной болезнью

Fig. 2. Results of genetic diagnosis of patients with X-linked chronic granulomatous disease

наличии мутаций в гене *CYBB*, который расположен на X-хромосоме (Xp21.1-p11.4). Диагноз X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь генетически подтвержден у 14 обследованных (рис. 2). У пациентов выявлены миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции, мутации в сплайс-сайтах. В группе пациентов с X-сцепленной хронической гранулематозной болезнью наиболее часто встречающимися в гене *CYBB* были миссенс-мутации – 42,85 % (такой же тип мутации преобладал в исследованиях ряда авторов [10, 23, 24]). Нонсенс-мутации составили 21,4 %, делеции – 21,4 % (такое же распределение мутаций отмечается и в исследовании М. Vihinen с соавт. [10]). На долю мутаций в сплайс-сайтах приходилось 14,28 %. В работе D. Roos с соавт. [24] отмечено, что делеции составляют наибольшую часть встречающихся мутаций. Выявленные нами в гене *CYBB* мутации p. Gly 359 Stop, p. Leu 211 fs 224 Ter, p. Ser 418 Phe, c. 674+2T>G, p. Ile 114 fs 119 Ter, p. Thr 522 fs 532 Ter, p. Gly 412 Val, c. 484-1 G>T ранее не были описаны в литературе и онлайн-базах данных.

Врожденная нейтропения – генетически обусловленный иммунодефицит, который развивается в результате мутаций в целой группе генов: *ELANE*, *HAX1*, *VPS45*, *G6PC3* и др. Пациентам с диагнозом врожденная нейтропения проведено генетическое исследование гена *ELANE*, который картирован на 19-й хромосоме (19p13.3). Генетически подтвержденный диагноз врожденная нейтропения выставлен 5 пациентам. У 4 из 5 обследованных выявлены миссенс-мутации в гене *ELANE*, при этом у каждого пациента определена уникальная мутация (табл. 7). Выявленная в гене *ELANE* мутация p. Ala 57 fs не была ранее описана в литературе и онлайн-базах данных.

Т а б л и ц а 7. Результаты генетической диагностики пациентов с врожденной нейтропенией

Table 7. Results of genetic diagnosis of patients with congenital neutropenia

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
М	<i>ELANE</i>	het	5	missense	c. 573 G>T	p. Arg 191 Ser	CM 098899	0,038	0,269
Ж	<i>ELANE</i>	het	5	missense	c. 455 T>C,	p. Leu 152 Pro		1,000	0,050
М	<i>ELANE</i>	het	3	missense	c. 169 G>A,	p. Ala 57 Thr		1,000	0,002
М	<i>ELANE</i>	het	4	missense	c. 254 G>A	p. Gly 85 Glu		1,000	0,039
М	<i>ELANE</i>	het	3	deletion	c. 169-171 del GCC	p. Ala 57 fs			

Редко встречающиеся первичные иммунодефициты. Данные о пациентах с редко встречающимися в Республике Беларусь ПИД представлены в табл. 8.

Гипер-IgM-синдром – ПИД, который сопровождается повышением уровня IgM в сыворотке крови и может наследоваться как X-сцеплено, так и аутосомно-рецессивно. У одного пациента с диагнозом гипер-IgM-синдром обнаружена одна миссенс-мутация в гене *CD40LG* p. Gly 144 Arg. Генетические дефекты в гене *CD40LG* характерны для X-сцепленного варианта заболевания. У другого пациента выявлена одна гомозиготная миссенс-мутация в гене *AICDA* p. Cys 87 Arg. Мутации в гене *AICDA* ассоциированы с аутосомно-рецессивным вариантом данного синдрома.

Первичный иммунодефицит с мутацией в гене LRBA, расположенном на 14-й хромосоме (4q31.3), относится к группе иммунодефицитов с иммунной дисрегуляцией. В гене *LRBA* выявлена гомозиготная замена р. Ser 921 Stop у 2 сиблингов (этот случай описан в статье S. O. Shararova и соавт. [25]).

Первичный иммунодефицит с GOF мутацией в гене STAT3 относится к группе иммунодефицитов с иммунной дисрегуляцией. Ген *STAT3* картирован на 17-й хромосоме (17q21.2). В нашем исследовании у 3 пациентов выявлены GOF мутации в гене *STAT3*.

Гипер-IgE-синдром – ПИД, для которого характерно повышение уровня IgE в сыворотке крови, этот иммунодефицит может наследоваться аутосомно-доминантно при LOF мутациях в гене *STAT3* или аутосомно-рецессивно при мутациях в гене *TYK2* или *DOCK8*. У пациента с диагнозом гипер-IgE-синдром выявлена *STAT3* (LOF) мутация р. Ser 560 fs770 Ter.

Общая переменная иммунная недостаточность – ПИД, в основе которого лежат генетические дефекты в большом количестве генов: *TAC1*, *ICOS*, *BAFF-R*, *CD19*, *NFKB1*, *NFKB2* и др. В нашем исследовании у 3 пациентов были выявлены мутации в генах *TAC1*, *NFKB1*, *NFKB2*.

Синдром Блума – аутосомно-рецессивный ПИД, развивающийся в результате мутаций в гене *BLM*, который картирован на 15-й хромосоме (15q26.1). У 3 пациентов с синдромом Блума обнаружена гетерозиготная мутация р. Gln 548 Ter в гене *BLM*, причем 2 из них являлись родственниками.

Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – ПИД, развивающийся в результате мутаций, возникающих в группе генов – *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2* и др. У 2 пациентов с диагнозом семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз в гене *UNC13D* выявлена делеция р. Arg 782 Ser fs Ter 12.

Гипер-IgD-синдром – генетически обусловленное иммунодефицитное состояние, причиной которого являются мутации в гене *MVK*, который картирован на 12-й хромосоме (12q24.11). У пациентки с гипер-IgD-синдромом выявлены гетерозиготные мутации р. Ile 268 Thr и р. Val 377 Ile в гене *MVK*.

STING-ассоциированная васкулопатия – ПИД, вызванный мутациями в гене *TMEM173*, расположенном на 5-й хромосоме (5q31.2). У пациента с диагнозом *STING*-ассоциированная васкулопатия обнаружена гетерозиготная мутация р. Val 155 Met в гене *TMEM173*.

Выявленные нами мутации *STAT3* (LOF) р. Ser 560 fs 770 Ter, *CD40LG* р. Gly 144 Arg, *LRBA* р. Ser 921 Stop, *STAT3* (GOF) р. Leu 260 Pro, *STAT1* р. Glu 169 Ala не были описаны ранее в литературе и онлайн-базах данных.

Т а б л и ц а 8. Генетическая характеристика пациентов с редко встречающимися иммунодефицитами

Table 8. Genetic characteristics of patients with rare immunodeficiencies

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами (гипер-IgE-синдром)									
М	<i>STAT3</i> (LOF)	het	19	deletion	с. 1682-1684 del TCT	р. Ser 560 fs770 Ter			
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами (гипер-IgM-синдром)									
М	<i>CD40LG</i>	hom	5	missense	с.430 G>A	р. Gly 144 Arg		0,807	0,003
Первичные иммунодефициты с преимущественным дефектом антител (гипер-IgM-синдром)									
М	<i>AICDA</i>	hom	3	missense	с. 259T>C	р. Cys 87 Arg	rs762590894	1,000	0
Первичные иммунодефициты с иммунной дисрегуляцией									
М	<i>LRBA</i>	hom	22	nonsense	с. 2762G>T	р. Ser 921 Stop			
Ж	<i>LRBA</i>	hom	22	nonsense	с. 2762G>T	р. Ser 921 Stop			
М	<i>STAT3</i> (GOF)	het	6	missense	с. 498 G>C	р. Gly 166 Asp	rs1555568530	0,895	0
Ж	<i>STAT3</i> (GOF)	het	5	missense	с. 454 C>T	р. Arg152 Trp	rs869312890	0,996	0
М	<i>STAT3</i> (GOF)	het	8	missense	с. 779 T>C	р. Leu 260 Pro		1,000	0

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
Первичные иммунодефициты с дефектами врожденного иммунитета									
Ж	<i>STAT1</i>	het	7	missense	c. 506 A>C	p. Glu 169 Ala		0,973	0,034
Аутовоспалительные синдромы									
Ж	<i>TMEM173</i>	het	5	missense	c. 463 G>A	p. Val 155 Met	rs587777610	1,00	0
Ж	<i>MVK</i>	het	9	missense	c. 803 T>C	p. Ile 268 Thr	rs104895304	0,998	0,03
		het	11	missense	c. 1129 G>A	p. Val 377 Ile	rs28934897	0,331	0,22
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами (синдром Блума)									
М	<i>BLM</i>	het	7	nonsense	c. 1642 C>T	p. Gln 548 Ter	rs200389141		
М	<i>BLM</i>	het	7	nonsense	c. 1642 C>T	p. Gln 548 Ter	rs200389141		
М	<i>BLM</i>	het	7	nonsense	c. 1642 C>T	p. Gln 548 Ter	rs200389141		
Ж	<i>UNC13D</i>	hom	24	deletion	c. 2346-2349 del GGAG	p. Arg 782 Ser fs Ter 12	rs764196809		
М	<i>UNC13D</i>	het	24	deletion	c. 2346-2349 del GGAG	p. Arg 782 Ser fs Ter 12	rs764196809		
Ж	<i>NFKB1</i>	het	6	missense	c. 274 G>T	p. Gly 91 Val		1,00	0,001
Ж	<i>NFKB2</i>	het	22	nonsense	c. 2557C>T	p. Arg 853 Stop	rs397514332		
Ж	<i>TAC1</i>	het	3	nonsense	c. 431 C>G	p. Ser 144 Stop	rs104894650		
		het	4	missense	c. 577 T>C	p. Cys 193 Arg	rs764125338	0,539	0,3

Характеристика мутаций, не описанных ранее в литературе и онлайн-базах данных. Миссенс-мутации. Все не описанные ранее в литературе и онлайн-базах данных миссенс-мутации проанализированы с применением программ-предикторов патогенности PolyPhen2 и Sift. Все мутации соответствовали критерию патогенности.

Мутация p. Gly 144 Arg в гене *CD40LG* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантная аминокислота больше по размерам и более гидрофобна, чем аминокислота дикого типа. Аминокислотный остаток дикого типа имеет нейтральный заряд, в то время как мутантный аминокислотный остаток имеет положительный заряд. Глицин – наиболее гибкая аминокислота, для которой характерно образование особых торсионных углов, вследствие чего замена глицина на другую аминокислоту отразится на конформации белка, что в свою очередь приведет к изменению его функциональной активности. Мутантная аминокислота находится в домене, который важен для функциональной активности белка, и контактирует с доменом, который также важен для правильного функционирования белка. Наличие мутантной аминокислоты может нарушить функциональную активность белка.

Мутация p. Glu 169 Ala в гене *STAT1* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантный аминокислотный остаток меньше по размерам и более гидрофобен, чем аминокислотный остаток дикого типа. Уменьшение размеров аминокислотного остатка может привести к потере внешних взаимодействий. Аминокислота дикого типа имеет отрицательный заряд, а мутантный аминокислотный остаток имеет нейтральный заряд. Изменение заряда аминокислоты может нарушить взаимодействия с другими молекулами. Мутантный остаток находится в домене, который важен для функциональной активности белка. Остаток расположен на поверхности белка, при этом не установлено, что аминокислотный остаток находится в контакте с другими доменами. Возможно, контакты с другими молекулами или доменами нарушены в результате мутации.

Мутация p. Gly 412 Val в гене *CYBB* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантный аминокислотный остаток больше по размерам и более гидрофобен, чем аминокислотный остаток дикого типа. Аминокислота дикого типа (глицин) – наиболее гибкая из всех аминокислот, что необходимо для функциональной активности белка. Торсионные углы, образуемые этим аминокислотным остатком дикого типа, необычны, а мутация в этой позиции может привести к изменению конформации белка и его функциональной активности. Мутантная аминокислота находится в домене, который важен для функциональной активности белка, и контактирует с доменом, который также важен для правильного функционирования белка. Наличие мутантной аминокислоты может нарушить функциональную активность белка.

Мутация p. Ser 418 Phe в гене *CYBB* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантная аминокислота больше по размерам и более гидрофобна, чем аминокислота дикого типа. Разница в размерах между аминокислотой дикого типа и мутантной аминокислотой приводит к тому, что последняя находится в неправильном положении и не может образовать ту же водородную связь, что аминокислота дикого типа. Остаток дикого типа находится на поверхности белка, а мутация этого остатка может нарушать взаимодействие с другими молекулами или другими частями белка. Разница в гидрофобности будет влиять на образование водородной связи. Мутантная аминокислота находится в домене, который важен для функциональной активности белка, и взаимодействует с другим доменом. Вполне возможно, что взаимодействие между этими доменами важно для правильного функционирования белка. Мутация может влиять на это взаимодействие, а следовательно, и на функцию белка.

Мутация p. Glu 17 Asp в гене *SH2DIA* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантная аминокислота меньше по размерам, чем аминокислота дикого типа. Мутантный аминокислотный остаток может быть слишком маленьким, чтобы создать мультимерные контакты. Разница в размерах между аминокислотой дикого типа и мутантной аминокислотой приводит к тому, что мутантный аминокислотный остаток находится в неправильном положении, чтобы образовать ту же водородную связь, что и исходный аминокислотный остаток дикого типа. Мутантная аминокислота расположена в SH2 домене, который необходим для взаимодействия с другими молекулами, и находится в контакте с доменом, который также важен для связывания с другими молекулами. Мутация может нарушать взаимодействие между этими двумя доменами и, как следствие, влиять на функцию белка.

Мутация p. Asn 264 Asp в гене *FAS* приводит к изменениям в структуре белка. Аминокислота дикого типа имеет нейтральный заряд, в то время как заряд мутантной аминокислоты отрицательный. Мутация локализована в эффекторном домене и может нарушить функцию этого домена и, как следствие, влиять на функцию белка.

Мутация p. Asp 1053 Tyr в гене *ATM* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантная аминокислота больше по размерам, чем аминокислота дикого типа. Кроме того, мутантная аминокислота более гидрофобна и имеет отрицательный заряд, в то время как аминокислота дикого типа менее гидрофобна и имеет нейтральный заряд. Изменение заряда аминокислоты на нейтральный может привести к ослаблению связи аминокислоты с другими молекулами и другими аминокислотными остатками. Замена аминокислоты в этом положении на более гидрофобную оказывает влияние на образование водородных связей. Данная мутация может привести к потере водородных связей и/или к нарушению правильного сворачивания белка. Мутантная аминокислота находится в домене, который важен для функциональной активности белка. Наличие мутантной аминокислоты может нарушить функциональную активность белка.

В случае замены p. Leu 2312 Ile в гене *ATM* мутантный аминокислотный остаток находится в домене, который важен для функциональной активности белка. Наличие мутантной аминокислоты может нарушить его функциональную активность. При использовании баз-данных и веб-сервисов не выявлено различий в свойствах аминокислот.

Мутация p. Val 317 Gly в гене *ВТК* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантная аминокислота меньше по размерам, чем аминокислота дикого типа, что приводит к образованию пустого места в ядре белка. Аминокислота дикого типа более гидрофобна. Уменьшение гидрофобности аминокислоты в этом положении приводит к потере гидрофобных взаимодействий в белке. Сама по себе аминокислота глицин очень гибкая и может нарушать необходимую жесткость белка в этом положении. Мутантная аминокислота расположена в SH2 домене и находится рядом с консервативной последовательностью.

Мутация p. Tyr 627 Cys в гене *ВТК* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантный аминокислотный остаток меньше и более гидрофобный, чем остаток аминокислоты дикого типа. Мутация располагается в киназном домене, который важен для функциональной активности белка и контактирует с другим доменом, который также важен для полноценного функционирования белка. Взаимодействие между этими доменами может быть нарушено из-за наличия данной мутации, которая в итоге может влиять на функцию белка.

Мутация р. Ser 115 Pro в гене *BTK* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантный аминокислотный остаток больше по размерам и более гидрофобный, чем остаток аминокислоты дикого типа. Так как аминокислота дикого типа расположена в ядре белка, то мутантная аминокислота с ее свойствами может нарушить структуру ядра белка. Эта мутация может привести к потере водородных связей в ядре белка и в результате нарушит правильное сворачивание белка. Мутация располагается в РН домене, который важен для функциональной активности белка.

Мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания. Делеции и инсерции, выявленные нами в целой группе генов, ассоциированных с первичными иммунодефицитами (*FOXN1* р. Pro 465 Arg fs*82, *WAS* р. Ser 320 fs 447 Ter, *ATM* р. Gly 1672 Ala fs Ter 9, *BTK* р. Val 317 fs 321 X, *BTK* р. Asn 106 Ile fs Ter 49, *FAS* р. Glu 194 fs 215 Ter, *FAS* р. Asp 228 fs 229 Ter, *SH2DIA* р. Asn 82 Lys fs Ter 22, *CYBB* р. Leu 211 fs 224 Ter, *CYBB* р. Ile 114 fs 119 Ter, *CYBB* р. Thr 522 fs 532 Ter, *ELANE* р. Ala 57 fs, *STAT3* (LOF) р. Ser 560 fs 770 Ter) приводят к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона, что в итоге приводит к синтезу укороченного белка.

Нонсенс-мутации. Выявленные нами нонсенс-мутации *WAS* р. Gly 322 Stop, *XIAP* р. Gln 319 Stop, *CYBB* р. Gly 359 Stop, *LRBA* р. Ser 921 Stop приводят к преждевременному образованию стоп-кодона и блоку синтеза полноразмерного белка, что непосредственно отражается на функциональной активности белка.

Мутации в сайтах сплайсинга. Выявленные нами мутации в сайтах сплайсинга *ATM* с. 4776+3 A>C, *AIRE* с. 1503+1 G>A, *CYBB* с. 674+2T>G, *CYBB* с. 484-1 G>T располагаются в тех позициях, мутации в которых, вероятно, негативно влияют на сплайсинг.

Заключение. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитов в силу гетерогенности этой группы заболеваний необходима для верификации диагноза. Так, в нашем исследовании определено 25 нозологий. У обследованных нами пациентов с различными видами первичных иммунодефицитов преобладали миссенс-мутации. Последние приводят к изменению последовательности аминокислот в белке, что в свою очередь может приводить к изменению структуры белка и его функциональной активности. Только для группы пациентов с диагнозом синдром Неймеген была характерна гомозиготная делеция. Для лиц с диагнозом аутоиммунный полигландулярный синдром с кандидозом и эктодермальной дистрофией характерными оказались нонсенс-мутации, а у пациентов с диагнозом атаксия-телеангиоэктазия с одинаковой частотой встречались миссенс-мутации и нонсенс-мутации. Нами выявлено 32 новые, ранее не описанные в литературе и онлайн-базах данных мутации. Среди них преобладали мутации, представляющие собой делеции и инсерции ($n = 13$), на втором месте находились миссенс-мутации ($n = 11$). Делеции и инсерции приводят к сдвигу рамки считывания, что в свою очередь приводит к синтезу укороченного белка, который функционирует неполноценно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity / C. Picard [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2018. – Vol. 38, N 1. – P. 96–128. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>
2. Ensembl genome browser 95 [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.ensembl.org/index.html>. – Date of access : 03.12.2019.
3. Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces / H. Venselaar [et al.] // BMC Bioinformatics. – 2010. – Vol. 11, N 1. – Art. 548. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-548>
4. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) / О. П. Рыжкова [и др.] // Мед. генетика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 3–23.
5. Политыко, А. Д. Геномные болезни человека. Анализ локуса 22q11 / А. Д. Политыко, О. М. Хурс, Т. Лир // Молек. и прикл. генетика. – 2009. – Т. 10. – С. 80–88.
6. Исследование компонентов системы комплемента в дифференциальной диагностике врожденного (наследственного) ангионевротического отека / И. Е. Гурьянова [и др.] // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 553–564.

7. Heterozygous FOXP1 variants cause low TRECs and severe T cell lymphopenia, revealing a crucial role of FOXP1 in supporting early thymopoiesis / M. Bosticardo [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2019. – Vol. 105, N 3. – P. 549–561. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.07.014>
8. Late-onset combined immune deficiency associated to skin granuloma due to heterozygous compound mutations in *RAG1* gene in a 14 years old male / S. O. Sharapova [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2013. – Vol. 74, N 1. – P. 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.10.010>
9. Генотип-фенотипическая характеристика пациентов с синдромом Вискотт-Олдрич / С. О. Шаропова [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2011. – № 2. – С. 95–97.
10. Primary immunodeficiency mutation databases / M. Vihnen [et al.] // *Adv. Genet.* – 2001. – Vol. 43. – P. 103–108. [https://doi.org/10.1016/s0065-2660\(01\)43005-7](https://doi.org/10.1016/s0065-2660(01)43005-7)
11. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation / Y. Jin [et al.] // *Blood.* – 2004. – Vol. 104, N 13. – P. 4010–4019. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1592>
12. Thrasher, A. J. New insights into the biology of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) / A. J. Thrasher // *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2009. – Vol. 2009, N 1. – P. 132–138. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.132>
13. ATM mutations on distinct SNP and STR haplotypes in ataxia-telangiectasia patients of differing ethnicities reveal ancestral founder effects / C. Campbell [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2003. – Vol. 21, N 1. – P. 80–85. <https://doi.org/10.1002/humu.10156>
14. Perlman, S. Ataxia-Telangiectasia: diagnosis and treatment / S. Perlman, S. Becker-Catania, A. R. Gatti // *Semin. Pediatr. Neurol.* – 2003. – Vol. 10, N 3. – P. 173–182. [https://doi.org/10.1016/s1071-9091\(03\)00026-3](https://doi.org/10.1016/s1071-9091(03)00026-3)
15. Chun, H. H. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype / H. H. Chun, R. A. Gatti // *DNA Repair (Amst.)*. – 2004. – Vol. 3, N 8–9. – P. 1187–1196. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2004.04.010>
16. Novel biallelic ATM mutations coexist with a mosaic form of triple X syndrome in an 11-year-old girl at remission after T cell acute leukemia / S. O. Sharapova [et al.] // *Immunogenetics.* – 2018. – Vol. 70, N 9. – P. 613–617. <https://doi.org/10.1007/s00251-018-1056-4>
17. Иммунологический статус детей с врожденной агаммаглобулинемией / С. О. Шаропова [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук.* – 2013. – № 2. – С. 19–29.
18. Valiaho, J. BTKbase: the mutation database for X-linked agammaglobulinemia / J. Valiaho, E. Smith, M. Vihinen // *Hum. Mutat.* – 2006. – Vol. 27, N 12. – P. 1209–1217. <https://doi.org/10.1002/humu.20410>
19. A genotype-phenotype correlation study in a group of 54 patients with X-linked agammaglobulinemia / E. Lopez-Grandos [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116, N 3. – P. 690–697. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.043>
20. Genetic and demographic features of X-linked agammaglobulinemia in Eastern and Central Europe A cohort study / B. Toth [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2009. – Vol. 46, N 10. – P. 2140–2146. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.03.012>
21. Michalovich, D. Activated PI3 kinase delta syndrome: from genetics to therapy / D. Michalovich, S. Nejentsev // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00369>
22. PI3K δ and primary immunodeficiencies / C. Lucas [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – Vol. 16, N 11. – P. 702–714. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.93>
23. CYBB mutation analysis in X-linked chronic granulomatous disease / O. Jirapongsananuruk [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 104, N 1. – P. 73–76. <https://doi.org/10.1006/clim.2002.5230>
24. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update) / D. Roos [et al.] // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2010. – Vol. 45, N 3. – P. 246–265. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.07.012>
25. Novel LRBA mutation and possible germinal mosaicism in a Slavic family / S. O. Sharapova [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 38, N 4. – P. 471–474. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0515-x>

References

1. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., Bousfina A., Casanoca J. L., Chatila T. [et al.]. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Journal of Clinical Immunology*, 2018, vol. 38, no. 1, pp. 96–128. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>
2. *Ensembl genome browser 95*. Available at: <http://www.ensembl.org/index.html> (accessed 03.12.2019).
3. Venselaar H., Te Beek T. A. H., Kuipers R. K. P., Hekkelman M. L., Vriend G. Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces. *BMC Bioinformatics*, 2010, vol. 11, no. 1, art. 548. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-548>
4. Ryzhkova O. P., Kardymon O. L., Prokhorchuk E. B., Kononov F. A., Maslennikov A. B., Stepanov V. A. [et al.]. Guidance on the interpretation of human DNA sequence data obtained by mass parallel sequencing (MPS) methods (2018 edition, version 2). *Meditsinskaya genetika = Medical genetics*, 2019, vol. 18, no. 2. pp. 3–23 (in Russian).
5. Polityko A. D., Khurs O. M., Lir T. Human genomic diseases. Locus analysis 22q11. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika = Molecular and applied genetics*, 2009, vol. 10, pp. 80–88 (in Russian).
6. Gur'yanova I. E., Korosteleva L. B., Polyakova E. A., Pugacheva V. V., Ermilova T. I., Skopovets E. Ya., Lyubushkin A. V., Zharankova Yu. S., Aleshkevich S. N., Belevtsev M. V. Study of the components of the complement system in differential diagnostics of congenital (hereditary) angioedema. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory diagnostics. Eastern Europe*, 2019, vol. 8, no. 4. pp. 553–563 (in Russian).

7. Bosticardo M., Yamazaki Y., Cowan J., Giardino G., Corsino C., Scalia G. [et al.]. Heterozygous FOXP1 variants cause low TRECs and severe T cell lymphopenia, revealing a crucial role of FOXP1 in supporting early thymopoiesis. *American Journal of Human Genetics*, 2019, vol. 105, no. 3, pp. 549–561. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.07.014>
8. Sharapova S. O., Migas A., Guryanova I., Aleshkevich S., Kletski S., Durandy A., Belevtsev M. Late-onset combined immune deficiency associated to skin granuloma due to heterozygous compound mutations in *RAG1* gene in a 14 years old male. *Human Immunology*, 2013, vol. 74, no. 1, pp. 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.10.010>
9. Sharapova S. O., Migas A. A., Uglova T. A., Byshneva L. N., Belevtsev M. V. Genotype-phenotypic characteristics of patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Problems of health and ecology*, 2011, no. 2, pp. 95–97 (in Russian).
10. Vihinen M., Arredondo-Vega F. X., Casanova J. L., Etzioni A., Giliani S., Hammarstrom L. [et al.]. Primary immunodeficiency mutation databases. *Advances in Genetics*, 2001, vol. 43, pp. 103–108. [https://doi.org/10.1016/s0065-2660\(01\)43005-7](https://doi.org/10.1016/s0065-2660(01)43005-7)
11. Jin Y., Mazza C., Christie J. R., Giliani S., Fiorini M., Mella P. [et al.]. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood*, 2004, vol. 104, pp. 4010–4019. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1592>
12. Thrasher A. J. New insights into the biology of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS). *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2009, vol. 2009, no. 1, pp. 132–138. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.132>
13. Campbell C., Mitui M., Eng L., Coutinho G., Thorstenson Y., Gatti R. A. ATM mutations on distinct SNP and STR haplotypes in ataxia-telangiectasia patients of differing ethnicities reveal ancestral founder effects. *Human Mutation*, 2003, vol. 21, no. 1, pp. 80–85. <https://doi.org/10.1002/humu.10156>
14. Perlman S., Becker-Catania S., Gatti R. A. Ataxia-Telangiectasia: diagnosis and treatment. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2003, vol. 10, no. 3, pp. 173–182. [https://doi.org/10.1016/s1071-9091\(03\)00026-3](https://doi.org/10.1016/s1071-9091(03)00026-3)
15. Chun H. H., Gatti R. A. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair*, 2004, vol. 13, no. 8–9, pp. 1187–1196. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2004.04.010>
16. Sharapova S. O., Valochnik A. V., Guryanova I. E., Sakovich I. S., Aleinikova O. V. Novel biallelic ATM mutations coexist with a mosaic form of triple X syndrome in an 11-year-old girl at remission after T cell acute leukemia. *Immunogenetics*, 2018, vol. 70, no. 9, pp. 613–617. <https://doi.org/10.1007/s00251-018-1056-4>
17. Sharapova S. O., Pashchenko O. E., Migas A. A., Gur'yanova I. E., Kondratenko I. V., Belevtsev M. V., Aleinikova O. V. Immunological status of children with congenital agammaglobulinemia. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2013, no. 2, pp. 19–29 (in Russian).
18. Valiaho J., Smith C. I., Vihinen M. BTKbase: the mutation database for X-linked agammaglobulinemia. *Human Mutation*, 2006, vol. 27, no. 12, pp. 1209–1217. <https://doi.org/10.1002/humu.20410>
19. Lopez-Granados E., Perez de Diego R., Ferreira Cerdan A., Fontan Casariego G., Garcia Rodriguez M. C. A genotype-phenotype correlation study in a group of 54 patients with X-linked agammaglobulinemia. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, vol. 116, no. 3, pp. 690–697. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.043>
20. Toth B., Volokha A., Mihas A., Pac M., Bernatowska E., Kondratenko I. [et al.]. Genetic and demographic features of X-linked agammaglobulinemia in Eastern and Central Europe A cohort study. *Molecular Immunology*, 2009, vol. 46, no. 10, pp. 2140–2146. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.03.012>
21. Michalovich D., Nejentsev S. Activated PI3 kinase delta syndrome: from genetics to therapy. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, art. 369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00369>
22. Lucas C. L., Chandra A., Nejentsev S., Condliffe A. M., Okkenhaug K. PI3K δ and primary immunodeficiencies. *Nature Reviews. Immunology*, 2016, vol. 16, no. 11, pp. 702–714. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.93>
23. Jirapongsananuruk O., Niemela J. E., Malech H. L., Fleisher T. A. CYBB mutation analysis in X-linked chronic granulomatous disease. *Clinical Immunology*, 2002, vol. 104, no. 1, pp. 73–76. <https://doi.org/10.1006/clim.2002.5230>
24. Roos D., Kuhns D. B., Maddalena A., Roesler J., Lopez J. A., Ariga T. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 2010, vol. 45, no. 3, pp. 246–265. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.07.012>
25. Sharapova S. O., Haapaniemi E., Sakovich I. S., Rojas J., Gamez-Diaz L., Mareika Y. E. [et al.]. Novel LRBA mutation and possible germinal mosaicism in a Slavic family. *Journal of Clinical Immunology*, 2018, vol. 38, no. 4, pp. 471–474. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0515-x>

Информация об авторах

Белевцев Михаил Владимирович – канд. биол. наук, доцент, зам. директора по науке. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: belevtsev_m@mail.ru

Пугачева Валерия Викторовна – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: V_V_Pugacheva@mail.ru

Information about the authors

Mikhail V. Belevtsev – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Head of Research Department. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: belevtsev_m@mail.ru

Valeria V. Pugacheva – Junior researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: V_V_Pugacheva@mail.ru

Гурьянова Ирина Евгеньевна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: guryanovairina1985@gmail.com

Полякова Екатерина Александровна – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: polyakovakat86@gmail.com

Мигас Александр Александрович – ст. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: alexandr.migas@gmail.com

Хурс Ольга Михайловна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: khurs_om@inbox.ru

Шарапова Светлана Олеговна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: sharapovasv@gmail.com

Сакович Инга Сергеевна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: inga.sakovich@mail.ru

Алешкевич Светлана Николаевна – врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: Aleshkevich_s@mail.ru

Жаранкова Юлия Сергеевна – врач-иммунолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: marukovich85@mail.ru

Углова Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, доцент. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: druglova@mail.ru

Алейникова Ольга Витальевна – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: aleinikova2004@mail.ru

Irina E. Guryanova – Researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: guryanovairina1985@gmail.com

Ekaterina A. Polyakova – Junior researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: polyakovakat86@gmail.com

Aleksandr A. Migas – Senior researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: alexandr.migas@gmail.com

Olga M. Khurs – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Republican Scientific and Practical Center “Mother and child” (66, Orlovskaya Str., 223053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: khurs_om@inbox.ru

Svetlana O. Sharapova – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: sharapovasv@gmail.com

Inga S. Sakovich – Researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology 43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: inga.sakovich@mail.ru

Svetlana N. Aleshkevich – Hematologist. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: Aleshkevich_s@mail.ru

Yulia S. Zharankova – Immunologist. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: marukovich85@mail.ru

Tatyana A. Uglova – Ph. D. (Med.), Leading researcher, Assistant Professor. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: druglova@mail.ru

Olga V. Aleinikova – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Chief researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: aleinikova2004@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.12-008.1:616.61-089.843

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-237-247>

Поступила в редакцию 11.03.2020

Received 11.03.2020

М. В. Смолякова¹, Н. П. Митьковская¹, О. В. Калачик², Е. А. Григоренко¹

¹*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

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

ПРОСПЕКТИВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Аннотация. Цель исследования – оценить динамику лабораторных и инструментальных показателей, являющихся факторами кардиоваскулярного риска, у пациентов с хроническими заболеваниями почек в предоперационном периоде и после выполнения трансплантации донорской почки.

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, включавшее 43 реципиента трансплантата почки. Клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования у пациентов проводили в предоперационном периоде, через 6 мес. и через 5 лет после трансплантации. Лабораторные исследования включали в себя общий анализ крови, коагулограмму, биохимический и иммуноферментный анализы крови. Для оценки динамики структурно-функциональных показателей сердца в предоперационном периоде и в отдаленные сроки после трансплантации почки использовали метод эхокардиографии.

Установлено, что после трансплантации почки у пациентов наблюдается снижение артериального давления и пульса, частоты выявления эпизодов гипотензии по сравнению с аналогичными показателями в предоперационном периоде. Гиперальдостеронемия в предоперационном периоде встречалась чаще, чем после трансплантации. В отдаленном послеоперационном периоде в крови реципиентов наблюдалось снижение уровней общего холестерина, триглицеридов, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка по сравнению с показателями предоперационного периода. Частота выявления гипергликемии значительно снизилась к концу периода наблюдения. Повышенный уровень NT-proBNP, отмечаемый у всех реципиентов в предоперационном периоде, в послеоперационном периоде снизился до нормальных значений у 37,2 % ($n = 16$) обследованных. В послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки наблюдалось увеличение таких показателей, как количество эритроцитов в крови и концентрация гемоглобина, и снижение частоты встречаемости гиперэритроцитоза. При оценке адекватности функционирования трансплантата установлено, что скорость клубочковой фильтрации через 6 мес. после трансплантации была ниже, чем через 5 лет.

Ключевые слова: реципиенты трансплантата почки, анемия, эритроцитоз, дислипидемия, гипергликемия, системное воспаление

Для цитирования: Проспективная характеристика факторов кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки / М. В. Смолякова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 237–247. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-237-247>

Maria V. Smaliakova¹, Natalya P. Mitkovskaya¹, Aleh V. Kalachik², Elena A. Grigorenko¹

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

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

PROSPECTIVE CHARACTERISTIC OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Abstract. The aim of the study is assess the dynamics of laboratory and instrumental parameters (these are cardiovascular risk factors) in patients with chronic kidney disease in the preoperative period and after renal transplantation.

A single-center prospective cohort study included 43 kidney transplant recipients. Clinical examination, laboratory and instrumental studies were carried out in the preoperative period, in six months and in five years after transplantation. Laboratory tests included a complete blood count, coagulation, biochemical blood test and enzyme-linked immunosorbent assays. The dynamics of structural and functional heart parameters was studied by echocardiography in the preoperative period and in five years.

It was found that the blood pressure, pulse rate, and hypotension episodes decreased after renal transplantation. Hyperaldosterone in the preoperative period was more common than after transplantation. It was observed that the blood level of total cholesterol, triglycerides, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein decreased in the postoperative period. The hyperglycemia incidence significantly decreased by the end of the observation period. It was detected that the NT-proBNP level increased in all recipients in the preoperative period and decreased to normal values in 37.2 % ($n = 16$)

recipients in the postoperative period. The number of red blood cells and the hemoglobin concentration increased and the hyperethropoietinemia incidence decreased in the postoperative period. The glomerular filtration rate was lower in six months after transplantation than in five years.

Keywords: renal transplant recipients, anemia, erythrocytosis, dyslipidemia, hyperglycemia, systemic inflammation

For citation: Smaliakova M. V., Mitkovskaya N. P., Kalachik A. V., Grigorenko E. A. Prospective characteristic of cardiovascular risk factors in renal transplant recipients. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 237–247 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-237-247>

Введение. В настоящее время хроническая болезнь почек является актуальной медико-социальной проблемой. В связи с ростом числа пациентов, имеющих хроническую почечную недостаточность, необходимо усовершенствование методов почечно-заместительной терапии. Наиболее оптимальным решением данной задачи, которое позволит не только увеличить продолжительность жизни, но и улучшить ее качество, устраняя зависимость от регулярной диализной терапии и благоприятно сказываясь на самочувствии и социальной активности пациентов, является трансплантация донорской почки.

При адекватно функционирующем трансплантате уровень уремии у реципиентов значительно снижается уже в раннем послеоперационном периоде. Однако длительно протекающее заболевание почек провоцирует прогрессирование артериальной гипертензии и дислипидемии, оказывает негативное влияние на эритропоэз и систему гемостаза, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [1]. Неоднозначный ответ на вопрос о том, способна ли трансплантация донорской почки решить данные проблемы или негативное воздействие применяемой иммуносупрессивной терапии в значительной мере нейтрализует положительный эффект от проведенного оперативного лечения, требует дальнейшего изучения в процессе проведения рандомизированных клинических исследований.

Хроническое нарушение функции почек у пациентов, как правило, является причиной развития вторичной артериальной гипертензии. Ряд исследователей отмечают наличие U-образной зависимости между уровнем артериального давления (АД) у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию, и развитием сердечно-сосудистых осложнений [2]. В других исследованиях показано, что систолическое АД ($AD_{\text{сисст}}$) ниже 120 мм рт. ст. не только не является целевым для диализных пациентов, но и увеличивает смертность больше, чем наличие артериальной гипертензии [3]. Благоприятно протекающий ранний послеоперационный период с правильно подобранной иммуносупрессивной и антигипертензивной терапией способствует удержанию АД в пределах целевых значений, что положительно сказывается на длительности функционирования трансплантата в последующем [4]. Дискутабельным остается вопрос целевых показателей АД у реципиентов трансплантата почки. В то время как одни источники считают достаточным снижение $AD_{\text{сисст}}$ до 140 мм рт. ст., другие утверждают, что необходимо достижение уровня 120/80 мм рт. ст., а любое его превышение существенно увеличивает риск внезапной смерти [5, 6].

Являясь неблагоприятным фактором в общей популяции, избыточная масса тела рассматривается рядом исследователей как положительный аспект, увеличивающий продолжительность жизни пациентов, получающих диализную терапию [7]. В то же время избыточная масса тела и ожирение осложняют течение послеоперационного периода и удлиняют реабилитацию данной категории пациентов [8]. Расширение пищевого рациона после выполнения трансплантации, повышение аппетита, прием глюкокортикостероидных лекарственных средств способствуют увеличению массы тела у реципиентов трансплантата почки [9]. Опубликованы данные о повышении сердечно-сосудистого риска у реципиентов трансплантата почки на 25 % при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м² [10].

Дислипидемия у пациентов с хроническим нарушением функции почек характеризуется главным образом повышением уровня триглицеридов. Успешно проведенная трансплантация почки способствует устранению нефрогенных факторов риска, однако требует приема иммуносупрессивной терапии, провоцирующей синтез липопротеинов низкой плотности и увеличение уровня общего холестерина [11]. Прием в раннем послеоперационном периоде высоких доз глюкокортикостероидов и такролимуса способствует повышению резистентности к инсулину, что

в свою очередь увеличивает риск развития посттрансплантационного нарушения толерантности к глюкозе [12, 13].

Пациентам с хроническим нарушением функции почек свойственно также наличие хронической анемии. Однако существует мнение о негативном воздействии не только низкой, но и чрезмерно высокой концентрации гемоглобина в крови на общий кардиоваскулярный риск [14]. В то время как одни исследования показывают, что при целевых показателях гемоглобина 105 г/л у реципиентов трансплантата почки риск дисфункции трансплантата ниже, чем при 130 г/л [15, 16], другие утверждают, что снижение уровня гемоглобина ниже 115 г/л увеличивает риск дисфункции трансплантата и риск смерти [17]. При этом в первые два года после трансплантации под действием совместного влияния собственной и донорской почки происходит выработка избыточного количества эритропоэтина и, как следствие, повышение уровня гемоглобина в крови (>170 г/л) [18].

У пациентов, получающих почечно-заместительную терапию методом программного гемодиализа, показатели системного воспаления выше, чем в общей популяции. Сама процедура в зависимости от биосовместимости диализных мембран и адекватности диализа может как увеличивать, так и уменьшать уровень показателей системного воспаления в крови диализных пациентов [19]. Увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови рассматривается как фактор риска общей смертности диализных пациентов [20]. Компоненты системного воспалительного ответа могут свидетельствовать о развитии у реципиентов острого отторжения трансплантата, его дисфункции, остром хроническом инфекционном процессе или его обострении [21]. Повышение уровня ИЛ-6 во время диализной терапии увеличивает кардиоваскулярный риск в раннем послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки [22].

Проводимая диализная терапия оказывает негативное воздействие на структурно-функциональное состояние сердца. Мнения исследователей о влиянии успешно выполненной трансплантации почки на динамику изменения структурно-функциональных показателей сердца расходятся. Одни считают, что регресс нарушений наступает уже в первые месяцы после трансплантации [23], другие – что под влиянием иммуносупрессивной терапии происходит дальнейшее прогрессирование имеющихся нарушений [24], третьи – что трансплантация не оказывает никакого влияния на структурно-функциональные особенности сердца [25].

Таким образом, не существует единого мнения о прогностической значимости лабораторных и инструментальных показателей, являющихся кардиоваскулярными факторами риска у реципиентов трансплантата почки, в связи с чем актуальным представляется изучение динамики их изменения на разных этапах почечно-заместительной терапии.

Цель исследования – оценить динамику лабораторных и инструментальных показателей, являющихся факторами кардиоваскулярного риска, у пациентов с хроническими заболеваниями почек в предоперационном периоде и после выполнения трансплантации донорской почки.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 43 пациента, находившиеся в листе ожидания и перенесшие гетеротопическую трансплантацию трупной донорской почки, составившие в последующем диспансерную группу наблюдения врача-нефролога Государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (Республика Беларусь). Клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования у пациентов проводили в предоперационном периоде, через 6 мес. и через 5 лет после трансплантации.

Группа наблюдения включала 53,5 % ($n = 23$) женщин, 46,5 % ($n = 20$) мужчин; на момент трансплантации почки средний возраст реципиентов составил $45,3 \pm 11,9$ года. Хроническое нарушение функции почек у 65,1 % ($n = 28$) пациентов было вызвано хроническим гломерулонефритом, у 18,6 % ($n = 8$) – поликистозом почек, у 9,3 % ($n = 4$) – хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, у 4,7 % ($n = 2$) – сахарным диабетом первого типа и у 2,3 % ($n = 1$) – врожденными аномалиями мочевыводящих путей. Наиболее частым методом дотрансплантационной почечно-заместительной терапии являлся программный гемодиализ 12 ч в неделю, который получали 83,7 % ($n = 36$) пациентов. Лечение методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа получали 16,3 % ($n = 7$) пациентов.

Включенным в исследование пациентам измеряли АД (в состоянии покоя на руке, не имеющей артериовенозной фистулы), массу тела (на предоперационном этапе определяли «сухой вес», в послеоперационном периоде измерение проводили в утренние часы натощак), рост, рассчитывали ИМТ. Лабораторные исследования включали в себя общий анализ крови, коагулограмму, биохимический и иммуноферментный анализы крови. Для определения динамики структурно-функциональных показателей сердца использовали метод эхокардиографии в предоперационном периоде и в отдаленные сроки после трансплантации почки.

Полученные данные были систематизированы и проанализированы с помощью программы SPSS Statistics 17.0 (SPSS Incorporation, США). Динамику определяемых показателей считали значимой при вероятности прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. При проведении клинического осмотра и опроса пациентов было установлено, что частота встречаемости артериальной гипертензии в предоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки составила 62,8 % ($n = 27$), что было сопоставимо с величиной данного показателя через 6 мес. (67,4 % ($n = 29$)) и через 5 лет (74,4 % ($n = 32$)) после трансплантации почки. Во время диализной терапии у 44,2 % ($n = 19$) пациентов были зарегистрированы эпизоды снижения АД, выявленные в послеоперационном периоде лишь у 4,7 % ($n = 2$) реципиентов, $p < 0,001$.

Значения АД_{сисст}, диастолического АД (АД_{диаст}) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на разных этапах наблюдения представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений у реципиентов трансплантата почки

T a b l e 1. Blood pressure and heart rate in kidney transplant recipients

Показатель	Предоперационный период ($n = 43$)	Через 6 мес. после трансплантации ($n = 43$)	Через 5 лет после трансплантации ($n = 43$)
АД _{сисст} , мм рт. ст.	140 (130–150)	130 (120–140)*	130 (120–140)*
АД _{диаст} , мм рт. ст.	90 (80–100)	80 (80–90)*	85 (80–90)*
ЧСС, уд/мин	84 ± 17	71 ± 8*	70 ± 7*

П р и м е ч а н и е. * – достоверность различий ($p < 0,01$) при сравнении с предоперационным периодом.

Таким образом, после проведения трансплантации почки у пациентов наблюдалось снижение значений АД и ЧСС.

В группе реципиентов трансплантата почки ИМТ в предоперационном периоде составил $24,6 \pm 4,2$ кг/м². Через 6 мес. после трансплантации почки не наблюдалось значимых изменений данного показателя ($24,7 \pm 4,4$ кг/м²), а через 5 лет после операции отмечен рост ИМТ в сравнении с предоперационным периодом до $26,0 \pm 4,8$ кг/м², $p < 0,001$. Частота встречаемости в группе реципиентов трансплантата почки ИМТ > 25 кг/м² была сопоставима на всех этапах наблюдения. ИМТ > 30 кг/м² чаще встречался у реципиентов трансплантата почки через 5 лет после трансплантации (25,6 % ($n = 11$)), чем в предоперационном периоде (7,0 % ($n = 3$), $p < 0,01$) и через 6 мес. после трансплантации (11,6 % ($n = 5$), $p < 0,05$) (рис. 1).

Всем пациентам, включенным в исследование, в установленные сроки проведен биохимический анализ крови с целью определения качества функционирования трансплантата на основании уровней уремии, протеинемии и калиемии (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Показатели функционирования трансплантата почки

T a b l e 2. Indicators of renal transplant functioning

Показатель	Предоперационный период ($n = 43$)	Через 6 мес. после трансплантации ($n = 43$)	Через 5 лет после трансплантации ($n = 43$)
Мочевина, ммоль/л	16,4 (12,2–20,2)	8,7 (7,7–12,0)*	7,6 (5,5–10,8)*
Креатинин, мкмоль/л	802 (596–917)	119 (89–136)*	93 (77–145)*
Общий белок, г/л	76,1 ± 8,6	70,8 ± 4,3*	70,2 ± 6,4*
Калий, ммоль/л	4,9 ± 0,9	4,5 ± 0,4*	4,5 ± 0,5*

П р и м е ч а н и е. * – достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении с предоперационным периодом.

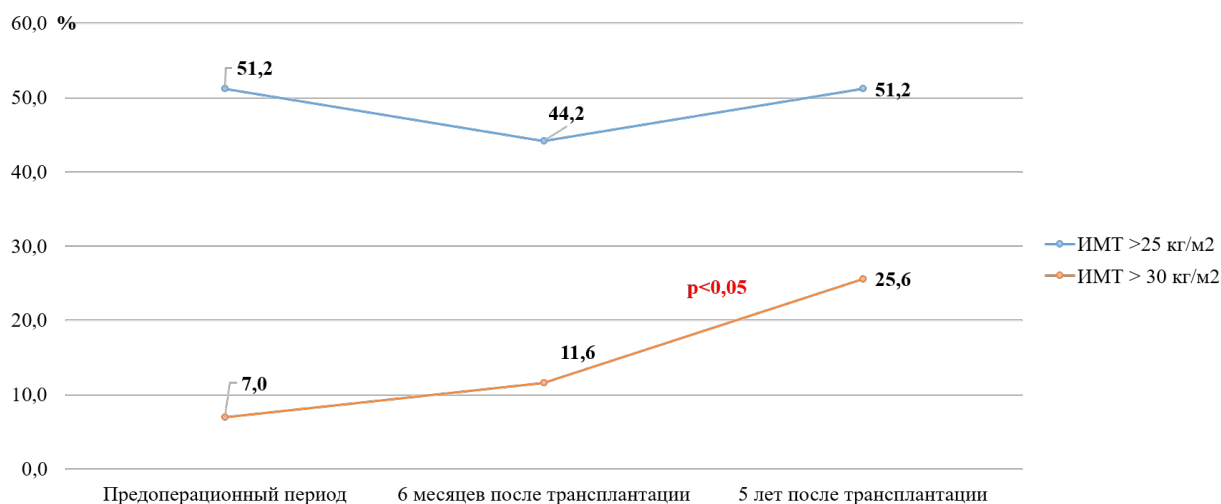


Рис. 1. Частота встречаемости ожирения у реципиентов трансплантата почки

Fig. 1. Obesity incidence in renal transplant recipients

Таким образом, у реципиентов трансплантата почки уровни мочевины и креатинина через 6 мес. после проведенной операции были сопоставимы с показателями, полученными через 5 лет после вмешательства, и были достоверно выше, чем в предоперационном периоде. Уровень общего белка в послеоперационном периоде был ниже предтрансплантационного значения. Средний уровень калия в крови был сопоставим на послеоперационных этапах наблюдения, но превышал значения, полученные в предоперационном периоде, $p < 0,05$. Частота встречаемости гиперкалиемии через 5 лет после трансплантации составила 4,7 % ($n = 2$) и была ниже в сравнении с данными предоперационного периода (25,6 % ($n = 11$), $p < 0,05$).

При оценке адекватности функционирования трансплантата установлено, что скорость клубочковой фильтрации через 6 мес. после трансплантации была ниже, чем через 5 лет после трансплантации (62 ± 24 мл/мин против 71 ± 25 мл/мин, $t = -2,90$, $p < 0,01$).

Исследование электролитов крови показало, что через 6 мес. после трансплантации наблюдалось повышение уровня натрия в сравнении с предоперационным периодом (145 (143–153) ммоль/л против 140 (137–144) ммоль/л соответственно, $p < 0,05$). Однако через 5 лет после трансплантации данный показатель вновь снизился до значения, сопоставимого с предоперационным (140 (138–143) ммоль/л, $p < 0,05$). Уровень хлоридов в предоперационном периоде составил $99,2 \pm 6,1$ ммоль/л, что было ниже, чем через 6 мес. и через 5 лет после трансплантации ($107,2 \pm 5,3$ и $107,2 \pm 4,0$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$).

Уровень общего холестерина в крови реципиентов трансплантата почки в предоперационном периоде составил $5,91 \pm 1,24$ ммоль/л. Через 6 мес. после трансплантации значимых изменений не наблюдалось ($5,70 \pm 1,34$ ммоль/л). Через 5 лет после трансплантации уровень общего холестерина составил $5,20 \pm 1,09$ ммоль/л, что было ниже значений, полученных на предыдущих этапах наблюдения, $p < 0,05$ (рис. 2).

В предоперационном периоде уровень триглицеридов в крови обследуемых составлял 2,31 (1,58–3,37) ммоль/л, через 6 мес. после трансплантации данный показатель снизился до 1,54 (1,16–1,94) ммоль/л, $p < 0,01$, а через 5 лет достиг 1,30 (0,90–1,80) ммоль/л, что было ниже значений, полученных на предыдущих этапах обследования, $p < 0,05$.

Уровень глюкозы в крови реципиентов трансплантата почки был сопоставим в предоперационном периоде и через 6 мес. после трансплантации (6,1 (5,5–6,3) и 5,8 (4,5–6,3) ммоль/л соответственно), а через 5 лет после трансплантации снизился до 5,2 (5,0–5,8) ммоль/л, $p < 0,001$. Частота выявления гипергликемии составила 44,2 % ($n = 19$) в предоперационном периоде и 32,6 % ($n = 14$) через 6 мес. после трансплантации, значительно снизившись к концу периода наблюдения (11,6 % ($n = 5$), $p < 0,05$).

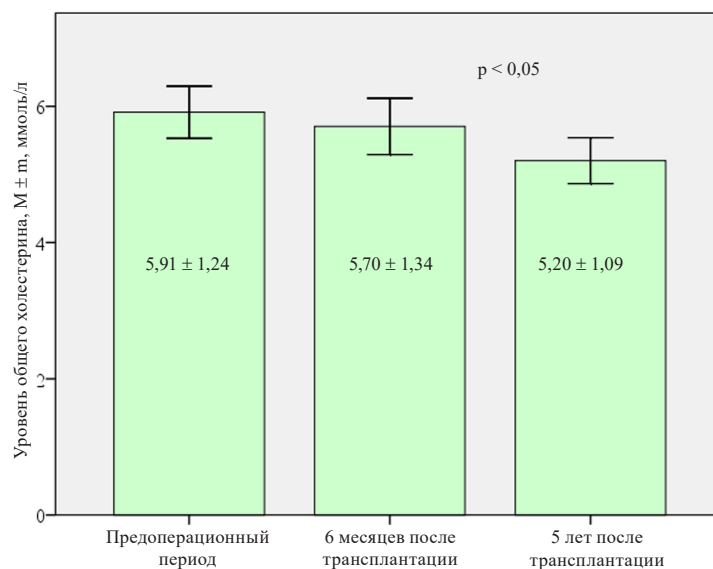


Рис. 2. Уровень общего холестерина у реципиентов трансплантата почки

Fig. 2. Total cholesterol in renal transplant recipients

Количество эритроцитов в крови в предоперационном периоде составило $3,61 \pm 0,78 \cdot 10^{12}/л$. После выполнения трансплантации наблюдалось повышение данного показателя до $4,33 \pm 0,67 \cdot 10^{12}/л$ через 6 мес. и до $4,38 \pm 0,75 \cdot 10^{12}/л$ через 5 лет, $p < 0,001$. Эритропения встречалась у 62,8 % ($n = 27$) пациентов в предоперационном периоде, у 25,6 % ($n = 11$) через 6 мес. и у 23,3 % ($n = 10$) через 5 лет после операции, $p < 0,001$. Средняя концентрация гемоглобина в крови перед операцией составляла 108 ± 17 г/л, через 6 мес. после трансплантации – 125 ± 18 , через 5 лет – 127 ± 18 г/л, $p < 0,001$. Наличие анемии было диагностировано у 79,1 % ($n = 34$) пациентов в предоперационном периоде, у 48,8 % ($n = 21$) через 6 мес. и у 34,9 % ($n = 15$) через 5 лет после проведенной трансплантации почки, $p < 0,01$. Гематокрит в предоперационном периоде составлял 31,8 (28,0–35,2) %. Данный показатель имел тенденцию к прогрессивному увеличению за период наблюдения: через 6 мес. после трансплантации – 38,5 (34,3–43,4) %, через 5 лет – 41,3 (35,9–45,0) %, $p < 0,05$.

Проведенный иммуноферментный анализ показал, что уровень эритропоэтина на диализном этапе наблюдения за реципиентами трансплантата почки составил 23,0 (11,0–37,0) мМЕ/мл, через 6 мес. были получены значения, сопоставимые с показателями предоперационного периода (17,0 (11,0–25,0) мМЕ/мл), через 5 лет отмечено значительное снижение данного показателя по сравнению с исходными значениями (12,0 (8,8–16,4) мМЕ/мл, $p < 0,01$). Частота встречаемости гиперэритропоэтинемии в предоперационном периоде была выше, чем на послеоперационных этапах динамического наблюдения (27,9 % ($n = 12$) против 7,0 % ($n = 3$) через 6 мес. после трансплантации и 4,7 % ($n = 2$) через 5 лет после трансплантации, $p < 0,05$).

Длительное нарушение функции почек приводит к изменениям в системе гемостаза. Адекватно функционирующий трансплантат за счет снижения уровня уремии приводит к нормализации показателей коагулограммы, однако прием иммуносупрессивной терапии способен вызывать патологические изменения в системе гемостаза. В ходе исследования изучены количество тромбоцитов и коагулограмма (концентрация фибриногена, уровни тромбинового времени (ТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)) реципиентов трансплантата почки на разных этапах наблюдения (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Показатели системы гемостаза у реципиентов трансплантата почки

T a b l e 3. Indicators of the hemostatic system in renal transplant recipients

Показатель	Предоперационный период ($n = 43$)	Через 6 мес. после трансплантации ($n = 43$)	Через 5 лет после трансплантации ($n = 43$)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	235 (207–330)	223 (174–285)	195 (177–238)***
Фибриноген, г/л	$2,85 \pm 0,84$	$2,54 \pm 0,56^*$	$3,41 \pm 1,1^{*,**}$

Показатель	Предоперационный период (n = 43)	Через 6 мес. после трансплантации (n = 43)	Через 5 лет после трансплантации (n = 43)
ТВ, с	18,0 ± 4,8	13,6 ± 2,6*	14,5 ± 2,1*
АЧТВ, с	31,4 ± 4,8	31,2 ± 7,2	28,2 ± 2,9***

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий ($p < 0,05$): * – при сравнении с показателями в предоперационный период; ** – при сравнении с показателями через 6 мес. после трансплантации.

Через 5 лет после трансплантации почки у реципиентов наблюдалось снижение количества тромбоцитов в крови в сравнении с предоперационным и 6-месячным послеоперационным периодом ($195 (177–238) \cdot 10^9/\text{л}$ против $235 (207–330) \cdot 10^9/\text{л}$ и $223 (174–285) \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,01$). Концентрация фибриногена в крови через 6 мес. после операции снизилась с $2,85 \pm 0,84$ до $2,54 \pm 0,56$ г/л, $p < 0,05$, однако уровень фибриногена через 5 лет после трансплантации был выше по сравнению с показателями двух предыдущих этапов ($3,41 \pm 1,1$ г/л, $p < 0,05$). Через 5 лет после трансплантации гиперфибриногенемия выявлялась у 25,6 % ($n = 11$) реципиентов, по завершении 6-месячного периода – у 2,3 % ($n = 1$), $p < 0,01$, и не имела значимых отличий в сравнении с показателем, полученным на диализном этапе (11,6 % ($n = 5$)). ТВ в предоперационном периоде было выше, чем в послеоперационном ($18,0 \pm 4,8$ с против $13,6 \pm 2,6$ с через 6 мес. и $14,5 \pm 2,1$ с через 5 лет, $p < 0,001$). Снижение АЧТВ было установлено лишь к 5-летнему сроку послеоперационного наблюдения ($28,2 \pm 2,9$ с против $31,4 \pm 4,8$ с в предоперационном периоде и $31,2 \pm 7,2$ с через 6 мес. после трансплантации, $p < 0,05$).

При определении уровня альдостерона установлено, что его концентрация в крови в предоперационном периоде составила 465 (197–1000) пг/мл. Через 6 мес. после трансплантации величина данного показателя снизилась до 122 (73–240) пг/мл, $p < 0,001$, к окончанию 5-летнего периода наблюдения уровень альдостерона был сопоставим с 6-месячным показателем и составил 160 (140–204) пг/мл, $p < 0,001$. Гиперальдостеронемия в предоперационном периоде встречалась чаще, чем через 6 мес. и через 5 лет после трансплантации (65,1 % ($n = 28$) против 16,3 % ($n = 7$) и 7,0 % ($n = 3$) соответственно, $p < 0,001$).

Оценка выраженности системного воспалительного ответа была проведена путем определения динамики количества лейкоцитов в крови, а также концентраций ИЛ-6, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) и СРБ в крови на разных этапах наблюдения.

Количество лейкоцитов в крови через 6 мес. после трансплантации было выше ($(7,03 \pm 2,07) \cdot 10^9/\text{л}$), чем в предоперационном периоде ($(6,40 \pm 1,56) \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), но сопоставимо с 5-летним послеоперационным уровнем ($(6,67 \pm 1,93) \cdot 10^9/\text{л}$). Уровень ИЛ-6 через 5 лет после трансплантации значительно снизился (с 3,5 (2,2–6,4) пг/мл в предоперационном периоде до 2,7 (1,8–3,4) пг/мл, $p < 0,01$) и не имел различий с 6-месячным уровнем (2,5 (2,0–4,5) пг/мл). Концентрация ФНО- α в предоперационном периоде была выше, чем через 6 мес. после трансплантации ($2,9 \pm 1,5$ пг/мл против $2,2 \pm 1,0$ пг/мл, $p < 0,05$). Уровень СРБ перед трансплантацией был выше, чем через 5 лет после операции (8,3 (6,2–14,5) мг/л против 1,7 (0,7–5,1) мг/л, $p < 0,001$), а частота встречаемости повышенного уровня СРБ составила 41,9 % ($n = 18$) против 14,0 % ($n = 6$) соответственно, $p < 0,01$.

У пациентов, получавших диализную терапию, диагностирован высокий уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови – 3300 (1800–3300) пг/мл. В послеоперационном периоде его величина была значимо ниже, чем в предоперационном периоде (175 (60–350) пг/мл через 6 мес. и 225 (60–500) пг/мл через 5 лет после трансплантации, $p < 0,01$). Повышенный уровень NT-proBNP выявлен у всех реципиентов в предоперационном периоде и снизился до нормальных значений у 37,2 % ($n = 16$) обследованных в послеоперационном периоде, $p < 0,001$.

Величина фракции выброса левого желудочка в предоперационном периоде не имела значимых отличий от величины 5-летнего послеоперационного периода ($64,4 \pm 8,1$ и $66,0 \pm 7,5$ % соответственно). Также были сопоставимы такие показатели, как диаметр аорты ($32,1 \pm 4,3$ и $32,7 \pm 4,2$ мм соответственно), конечный диастолический размер левого желудочка ($50,3 \pm 7,3$

и $50,1 \pm 6,3$ мм), конечный систолический размер левого желудочка ($32,0$ ($29,0$ – $37,0$) и $31,0$ ($27,0$ – $34,0$) мм), конечный диастолический объем левого желудочка ($128,3 \pm 40,3$ и $120,7 \pm 35,3$ мл), ударный объем ($81,3 \pm 26,2$ и $79,5 \pm 25,2$ мл), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу ($11,3 \pm 2,9$ и $11,6 \pm 2,6$ мм), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу ($11,0 \pm 2,5$ и $10,8 \pm 2,3$ мм), переднезадний размер правого желудочка ($24,4 \pm 4,7$ и $25,4 \pm 4,9$ мм). Однако к окончанию периода наблюдения установлено увеличение размеров левого предсердия ($39,1 \pm 5,5$ мм против $37,9 \pm 5,0$ мм, $p < 0,05$) и уменьшение конечного систолического объема левого желудочка ($41,8 \pm 15,7$ мл против $48,1 \pm 20,1$ мл, $p < 0,05$).

Средний индекс массы миокарда левого желудочка в предоперационном периоде составил $118,79 \pm 43,93$ г/м², через 5 лет после трансплантации – $117,32 \pm 37,38$ г/м², $p > 0,05$. Удельный вес пациентов, имевших диастолическую дисфункцию левого желудочка, за период динамического наблюдения в исследуемой группе не изменился и составил 44,1 % ($n = 19$). К 5-летнему сроку наблюдения частота встречаемости диастолической дисфункции правого желудочка также не имела значимой динамики (11,6 % ($n = 5$) против 18,6 % ($n = 8$), $p > 0,05$).

Выводы

1. Частота встречаемости артериальной гипертензии в предоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки составила 62,8 % ($n = 27$), что сопоставимо с величиной данного показателя через 6 мес. (67,4 % ($n = 29$)) и через 5 лет после трансплантации почки (74,4 % ($n = 32$)). Однако после проведения трансплантации почки у пациентов наблюдалось снижение величины АД и ЧСС, частоты выявления эпизодов гипотензии (4,7 % ($n = 2$) и 44,2 % ($n = 19$) пациентов соответственно, $p < 0,001$). Гиперальдостеронемия в предоперационном периоде встречалась чаще, чем через 6 мес. и через 5 лет после трансплантации (65,1 % ($n = 28$) против 16,3 % ($n = 7$) и 7,0 % ($n = 3$) соответственно, $p < 0,001$).

2. Структурно-функциональные показатели сердца характеризовались увеличением размеров левого предсердия и уменьшением конечного систолического объема левого желудочка через 5 лет после трансплантации в сравнении с предоперационными значениями. Повышенный уровень NT-proBNP выявлен у всех реципиентов в предоперационном периоде и снизился до нормальных значений у 37,2 % ($n = 16$) реципиентов в послеоперационном периоде, $p < 0,001$.

3. Через 5 лет после трансплантации почки по сравнению с предоперационным периодом отмечен рост ИМТ ($26,0 \pm 4,8$ и $24,6 \pm 4,2$ кг/м² соответственно, $p < 0,001$). ИМТ > 30 кг/м² чаще встречался у реципиентов трансплантата почки через 5 лет после трансплантации (25,6 % ($n = 11$)), чем в предоперационном периоде (7,0 % ($n = 3$), $p < 0,01$) и через 6 мес. после трансплантации (11,6 % ($n = 5$), $p < 0,05$).

4. В послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки наблюдалось увеличение таких показателей, как количество эритроцитов в крови и концентрация гемоглобина; наличие анемии было диагностировано у 79,1 % ($n = 34$) пациентов в предоперационном периоде, у 48,8 % ($n = 21$) через 6 мес. и у 34,9 % ($n = 15$) через 5 лет после проведенной трансплантации почки, $p < 0,01$. Частота встречаемости гиперэритропоэтинемии в предоперационном периоде была выше, чем на послеоперационных этапах динамического наблюдения (27,9 % ($n = 12$) против 7,0 % ($n = 3$) через 6 мес. после трансплантации и 4,7 % ($n = 2$) через 5 лет после трансплантации, $p < 0,05$).

5. У реципиентов трансплантата почки уровни мочевины и креатинина через 6 мес. после проведенной операции были сопоставимы с показателями, полученными через 5 лет после вмешательства, и достоверно превышали значения в предоперационном периоде. Частота встречаемости гиперкалиемии через 5 лет после трансплантации составила 4,7 % ($n = 2$) и была ниже по сравнению с данными предоперационного периода (25,6 % ($n = 11$), $p < 0,05$). При оценке адекватности функционирования трансплантата установлено, что скорость клубочковой фильтрации через 6 мес. после трансплантации была ниже, чем через 5 лет (62 ± 24 мл/мин против 71 ± 25 мл/мин, $t = -2,90$, $p < 0,01$).

6. В отдаленном послеоперационном периоде в крови реципиентов по сравнению с показателями предоперационного периода наблюдалось снижение уровня общего холестерина ($5,91 \pm 1,24$ и $5,20 \pm 1,09$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), триглицеридов ($2,31$ ($1,58-3,37$) и $1,30$ ($0,90-1,80$) ммоль/л, $p < 0,05$), ИЛ-6 ($2,7$ ($1,8-3,4$) и $3,5$ ($2,2-6,4$) пг/мл, $p < 0,01$), ФНО- α ($2,9 \pm 1,5$ и $2,2 \pm 1,0$ пг/мл, $p < 0,05$), СРБ ($8,3$ ($6,2-14,5$) и $1,7$ ($0,7-5,1$) мг/л, $p < 0,001$). Частота выявления гипергликемии составила $44,2\%$ ($n = 19$) в предоперационном периоде и $32,6\%$ ($n = 14$) через 6 мес. после трансплантации, значительно снизившись к концу периода наблюдения до $11,6\%$ ($n = 5$), $p < 0,05$.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Предикторы кардиоваскулярного риска у пациентов с кардиоренальным континуумом», проводимой при участии Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований 2016–2018 гг., а также гранта Президента Республики Беларусь на 2020 г. на разработку и внедрение в практическое здравоохранение новых организационных форм работы, направленных на улучшение диспансерного наблюдения за реципиентами трансплантатов печени и почек с целью повышения эффективности первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Acknowledgements. The study was carried out as part of the research project “Predictors of cardiovascular risk in patients with cardiorenal continuum” conducted with participation of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research in 2016–2018 and supported by a grant from the President of the Republic of Belarus for 2020 to develop and implement new organizational forms of work in practical health care aimed at improving dispensary monitoring of recipients of liver and kidney transplants in order to increase the effectiveness of primary and secondary prevention of cardiovascular complications in this category of patients.

Список использованных источников

1. Early detection of acute kidney injury in the perioperative period of liver transplant with neutrophil gelatinase-associated lipocalin / C. Lima [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2019. – Vol. 20, N 1. – Art. 367. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1566-9>
2. The optimal blood pressure target in different dialysis populations / J. H. Jhee [et al.] // *Sci. Reports.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – Art. 14123. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32281-w>
3. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients / Z. Li [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48, N 4. – P. 606–615. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.07.005>
4. Short-term experience with early steroid withdrawal in African-American renal transplant recipients / A. Haririan [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6, N 10. – P. 2396–2402. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01477.x>
5. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary / B. L. Kasiske [et al.] // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 77, N 4. – P. 299–311. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.377>
6. Opelz, G. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control / G. Opelz, B. Dohler // *Am. J. Transpl.* – 2005. – Vol. 5, N 11. – P. 2725–2731. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01093.x>
7. Salahudeen, A. K. Obesity and survival on dialysis / A. K. Salahudeen // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41, N 5. – P. 925–932. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00189-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00189-6)
8. Kidney transplantation in obese patients / M. H. Tran [et al.] // *World J. Transplant.* – 2016. – Vol. 6, N 1. – P. 135–143. <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i1.135>
9. Hasse, J. H. Comprehensive guide to transplant nutrition / J. H. Hasse, L. S. Blue. – Chicago : Am. Dietetic Assoc., 2002. – 264 p.
10. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review / K. L. Lentine [et al.] // *Transplantation.* – 2008. – Vol. 86, N 2. – P. 303–312. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31817ef0f9>
11. Devine, P. A. Cardiovascular risk in renal transplant recipients / P. A. Devine, A. E. Courtney, A. P. Maxwell // *J. Nephrol.* – 2019. – Vol. 32. – P. 389–399. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0549-4>
12. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors / E. Rodrigo [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, N 12, suppl. 3. – P. S291–S295. <https://doi.org/10.1681/asn.2006080929>
13. Assessment of major posttransplant complications risk among potential recipients of kidney transplant in Saint-Louis, Senegal / S. M. Seck [et al.] // *Transplant Proc.* – 2019. – Vol. 51, N 7. – P. 2346–2349. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.05.009>
14. Parameters influencing blood erythropoietin levels of renal transplant recipients during the early post-transplantation period / M. Kalantzi [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2014. – Vol. 46, N 9. – P. 3179–3182. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.10.035>
15. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target / National Kidney Foundation // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50, N 3. – P. 471–530. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.06.008>

16. The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial / M. Tsujita [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2019. – Vol. 34, N 8. – P. 1409–1416. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy365>
17. Post-transplant anemia has strong influences on renal and patient outcomes in living kidney transplant patients / N. Ichimaru [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2016. – Vol. 48, N 3. – P. 878–883. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.033>
18. Kiberd, B. Post-transplant erythrocytosis: a disappearing phenomenon? / B. Kiberd // *Clin. Transplant.* – 2009. – Vol. 23, N 6. – P. 800–806. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00947.x>
19. Pretransplant inflammation: a risk factor for delayed graft function? / R. Lauzurica [et al.] // *J. Nephrol.* – 2008. – Vol. 21, N 2. – P. 221–228.
20. Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis / W. Zhang [et al.] // *J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 26, N 2. – P. 243–253. <https://doi.org/10.5301/jn.5000169>
21. Elevated levels of C-reactive protein independently predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients / R. M. van Ree [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, N 1. – P. 246–253. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl511>
22. Факторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде / М. В. Смолякова [и др.] // *Неотложная кардиология и кардиооваскулярные риски.* – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 513–518.
23. The effect of kidney transplantation on speckled tracking echocardiography findings in patients on hemodialysis / S. Hamidi [et al.] // *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* – 2018. – Vol. 10, N 2. – P. 90–94. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2018.14>
24. Echocardiographic changes in left ventricular morphology and function after successful renal transplantation / A. Dębska-Słizień [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2000. – Vol. 32, N 6. – P. 1365–1366. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(00\)01258-6](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(00)01258-6)
25. Renal transplantation is not associated with regression of left ventricular hypertrophy: a magnetic resonance study / R. K. Patel [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3, N 6. – P. 1807–1811. <https://doi.org/10.2215/cjn.01400308>

References

1. Lima C., de Paiva Haddad L. B., de Melo P. D. V., Malbouisson L. M., do Carmo L. P. F., D'Albuquerque L. A. C., Macedo E. Early detection of acute kidney injury in the perioperative period of liver transplant with neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *BMC Nephrology*, 2019, vol. 20, no. 1, art. 367. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1566-9>
2. Jhee J. H., J. Park, H. Kim, Y. K. Kee, J. T. Park, S. H. Han [et al.]. The optimal blood pressure target in different dialysis populations. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no. 1, art. 14123. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32281-w>
3. Li Z., Lacson E., Lowrie E. G., Ofsthun N. J., Kuhlmann M. K., Lazarus J. M., Levin N. W. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 2006, vol. 48, no. 4, pp. 606–615. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.07.005>
4. Haririan A., Sillix D. H., Morawski K., El-Amm J. M., Garnick, Doshi M. D., West M. S., Gruber S. A. Short-term experience with early steroid withdrawal in African-American renal J. transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 2006, vol. 6, no. 10, pp. 2396–2402. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01477.x>
5. Kasiske B. L., Zeier M. G., Chapman J. R., Craig J. C., Ekberg H., Garvey C. A. [et al.]. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney International*, 2010, vol. 77, no. 4, pp. 299–311. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.377>
6. Opelz G., Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *American Journal of Transplantation*, 2005, vol. 5, no. 11, pp. 2725–2731. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01093.x>
7. Salahudeen A. K. Obesity and survival on dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 2003, vol. 41, no. 5, pp. 925–932. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00189-6](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00189-6)
8. Tran M. H., Foster C. E., Kalantar-Zadeh K., Ichii H. Kidney transplantation in obese patients. *World Journal of Transplantation*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 135–143. <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i1.135>
9. Hasse J. H., Blue L. S. *Comprehensive guide to transplant nutrition*. Chicago, American Dietetic Association, 2002. 264 p.
10. Lentine K. L., Rocca-Rey L. A., Bacchi G., Wasi N., Schmitz L., Salvalaggio P. R., Abbott K. C., Schnitzler M. A., Neri L., Brennan D. C. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation*, 2008, vol. 86, no. 2, pp. 303–312. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31817ef0f9>
11. Devine P. A., Courtney A. E., Maxwell A. P. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Journal of Nephrology*, 2019, vol. 32, pp. 389–399. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0549-4>
12. Rodrigo E., Fernández-Fresnedo G., Valero R., Ruiz J. C., Piñera C., Palomar R., González-Cotroruelo J., Gómez-Alamillo C., Arias M. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2006, vol. 17, no. 12, suppl. 3, pp. S291–S295. <https://doi.org/10.1681/asn.2006080929>
13. Seck S. M., Dia D. G., Tendeng J.-N., Diop-Dia A., Niang S., Thiam I. Assessment of major posttransplant complications risk among potential recipients of kidney transplant in Saint-Louis, Senegal. *Transplantation Proceedings*, 2019, vol. 51, no. 7, pp. 2346–2349. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.05.009>
14. Kalantzi M., Kalliakmani P., Papachristou E., Papatotiriou M., Savvidaki E., Zavvos V., Karavias D., Goumenos D. S., Vlachojannis J. G. Parameters influencing blood erythropoietin levels of renal transplant recipients during the early post-transplantation period. *Transplantation Proceedings*, 2014, vol. 46, no. 9, pp. 3179–3182. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.10.035>

15. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *American Journal of Kidney Diseases*, 2007, vol. 50, no. 3, pp. 471–530. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.06.008>
16. Tsujita M., Kosugi T., Goto N., Futamura K., Nishihira M., Okada M. [et al.] The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019, vol. 34, no. 8, pp. 1409–1416. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy365>
17. Ichimaru N., Obi Y., Nakazawa S., Yamanaka K., Kakuta Y., Abe T. [et al.] Post-transplant anemia has strong influences on renal and patient outcomes in living kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings*, 2016, vol. 48, no. 3, pp. 878–883. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.033>
18. Kiberd B. Post-transplant erythrocytosis: a disappearing phenomenon? *Clinical Transplantation*, 2009, vol. 23, no. 6, pp. 800–806. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00947.x>
19. Lauzurica R., Pastor M. C., Bayés B., Hernandez J. M., Bonet J., Doladé M., Navarro M., Romero R. Pretransplant inflammation: a risk factor for delayed graft function? *Journal of Nephrology*, 2008, vol. 21, no. 2, pp. 221–228.
20. Zhang W., He J., Zhang F., Huang C., Wu Y., Han Y., Zhang W., Zhao Y. Prognostic role of C-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Nephrology*, 2013, vol. 26, no. 2, pp. 243–253. <https://doi.org/10.5301/jn.5000169>
21. Van Ree R. M., Oterdoom L. H., de Vries A. P. J., Gansevoort R. T., van der Heide J. J. H., van Son W. J., Ploeg R. J., de Jong P. E., Gans R. O. B., Bakker S. J. L. Elevated levels of C-reactive protein independently predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007, vol. 22, no. 1, pp. 246–253. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl511>
22. Smolyakova M. V., Mit'kovskaya N. P., Kalachik O. V., Kartun L. V. Cardiovascular risk factors in renal transplant recipients in the early postoperative period. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 1, pp. 513–518 (in Russian).
23. Hamidi S., Kojuri J., Attar A., Roozbeh J., Moaref A., Nikoo M. H. The effect of kidney transplantation on speckled tracking echocardiography findings in patients on hemodialysis. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 2018, vol. 10, no. 2, pp. 90–94. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2018.14>
24. Dębska-Ślizień A., Dudziak M., Kubasik A., Jackowiak D., Zdrojewski Z., Rutkowski B. Echocardiographic changes in left ventricular morphology and function after successful renal transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2000, vol. 32, no. 6, pp. 1365–1366. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(00\)01258-6](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(00)01258-6)
25. Patel R. K., Mark P. B., Johnston N., McGregor E., Dargie H. J., Jardine A. G. Renal transplantation is not associated with regression of left ventricular hypertrophy: a magnetic resonance study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, vol. 3, no. 6, pp. 1807–1811. <https://doi.org/10.2215/cjn.01400308>

Информация об авторах

Смолякова Мария Васильевна – аспирант, врач-нефролог. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: m.smaliakova@gmail.com

Митьковская Наталья Павловна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

Калачик Олег Валентинович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: oleg_kalachik@hotmail.com

Григоренко Елена Александровна – канд. мед. наук, доцент, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alegri@tut.by

Information about the authors

Maria V. Smaliakova – Postgraduate student, nephrologist. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskii Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: m.smaliakova@gmail.com

Natalya P. Mitkovskaya – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskii Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

Aleh V. Kalachik – D. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology (8, Semashko Str., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: oleg_kalachik@hotmail.com

Elena A. Grigorenko – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskii Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alegri@tut.by

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.89-008.441.44-036-048.445

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-248-256>

Поступила в редакцию 21.01.2020

Received 21.01.2020

**С. В. Давидовский¹, Ж. А. Ибрагимова², А. В. Гончарик², Л. В. Картун², Н. Н. Леонов⁴,
Л. И. Данилова¹, В. В. Кужаль³, И. С. Залеская³, А. Н. Третьяк³, Ю. М. Микицкий⁵**

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

³Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Республика Беларусь

⁴Институт социологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

⁵Научно-технологический парк «БелБиоград» НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

МЕТОД КЛАССИФИКАЦИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА СУИЦИДА

Аннотация. Прогнозирование суицидального риска является актуальным вопросом здравоохранения. Предсказательная ценность опросников и шкал, число которых постоянно растет, остается невысокой и не позволяет в полной мере выявлять лиц, склонных к совершению суицида, что требует разработки новых подходов к диагностике риска суицида.

Цель исследования – разработка модели для классификации пациентов по степени суицидального риска.

На основе анализа случаев парасуицида и суицида в г. Минске с 2004 по 2014 г. были сформированы две группы: лица, использовавшие высоколетальные способы самоповреждения, и лица, использовавшие прочие способы самоповреждения. В группу сравнения вошли не совершавшие суицидальных попыток лица, у которых было диагностировано адаптационное расстройство (F43.2) вследствие перенесенного психосоциального стресса. У всех обследуемых пациентов фиксировали социально-демографические данные, диагноз, определяли индивидуальные и характерологические особенности, измеряли показатели липидного обмена и уровень нейротрофического фактора мозга в периферической крови. Всего было исследовано 32 признака. Для построения модели классификации на основании указанных признаков использовали метод полиномиальной (мультиномиальной) логистической регрессии. Результатом классификации является вероятность отнесения пациента к одной из следующих групп: пациенты, не склонные к совершению суицидальных попыток; пациенты, склонные к совершению самоповреждения высокой степени летальности; пациенты, склонные к совершению прочих способов самоповреждения.

Разработанная модель включала 6 признаков из 32. Определены коэффициенты регрессии для этих показателей и выведено правило для классификации пациентов.

Наиболее важными факторами, позволяющими классифицировать пациентов по риску совершения суицида, являются выраженность мотивации на совершение суицида, наличие психического расстройства и тип темперамента.

Ключевые слова: суицид, парасуицид, полиномиальная логистическая регрессия

Для цитирования: Метод классификации для прогнозирования риска суицида / С. В. Давидовский [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 248–256. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-248-256>

**Siarhey V. Davidouski¹, Janna A. Ibragimova², Anna V. Goncharik², Ludmila V. Kartun², Nikolay N. Leonov⁴,
Larisa I. Danilova¹, Andrey N. Tretyk³, Vadzim V. Kuzhal³, Irina S. Zalesskaya³, Yuri M. Mikitski⁵**

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Republican Research and Practice Mental Health Center, Minsk, Republic of Belarus

⁴Institute of Sociology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

⁵Science and Technology Park “BelBiograd” of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

A CLASSIFICATION METHOD FOR PREDICTING SUICIDE RISK

Abstract. A model has been developed to classify patients according to the degree of suicidal risk based on social, mental, psychological and biochemical data.

Based on the analysis of 15,996 cases of parasuicides and 2,355 cases of suicides, three patient groups were formed: persons who had suicidal attempt with high probability of death (mainly hanging), persons who had suicidal attempt in other ways, and persons who had diagnosed adjustment disorder and did not have suicidal attempts (comparison group). The groups consisted of 40, 80 and 40 people, respectively.

For all studied patients fixed socio-demographic data, diagnosis, determined individual and characterological features, measured lipid metabolism in peripheral blood. A total of 32 factors were investigated. A model has been developed to classify patients according to the degree of suicidal risk based on these data.

The most important factors for classifying patients by risk of suicide are pronounced motivation for suicide, the type of mental disorder and the type of temperament.

Keywords: suicide, parasuicide, polynomial logistic regression

For citation: Davidouski S. V., Ibragimova J. A., Goncharik A. V., Kartun L. V., Leonov N. N., Danilova L. I., Tretyk A. N., Kuzhal V. V., Zalesskaya I. S., Mikitski Yu. M. A classification method for predicting suicide risk. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 248–256 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-248-256>

Введение. В настоящее время вопрос прогнозирования суицидального риска по-прежнему актуален для здравоохранения. Предсказательная ценность опросников и шкал, число которых постоянно растет, остается невысокой и не позволяет в полной мере выявить тех лиц, которые склонны к совершению суицида. Это обусловлено тем, что 2/3 из тех, кто пытался покончить с собой, на самом деле не стремились этого делать [1], многие совершают это импульсивно, не осознавая последствия своих действий. Все это существенно затрудняет определение истинности суицидальных намерений у лиц, совершивших парасуицид, снижает эффективность проведения профилактической работы среди населения и делает актуальным поиск надежных индикаторов риска совершения суицида. С целью повышения точности диагностики разработана модель классификации пациентов по выраженности суицидального риска на основе метода полиномиальной (мультиномиальной) логистической регрессии.

Цель исследования – разработка модели для классификации пациентов по степени суицидального риска.

Объекты и методы исследования. Для решения задачи классификации использовали выборку, полученную путем анализа 15 996 случаев парасуицида и 2 355 случаев суицида (анализировали все случаи парасуицида и суицида в г. Минске с 2004 по 2014 г.). Анализ показал, что среди лиц, совершивших суицид, преобладали лица мужского пола (75 % от числа обследованных) в возрасте старше 40 лет (25 % от числа обследованных); среди совершивших парасуицид – лица в возрасте 20–39 лет при соотношении мужчин и женщин 1:1.

Выборка, сформированная с учетом этих данных, включала 160 человек, разделенных на три группы:

группа лиц (40 человек – 31 мужчина и 9 женщин), использовавших высоколетальные способы самоповреждения (ГЛИВС), среди которых преобладали лица, совершившие попытку повешения или нанешие себе глубокие ножевые повреждения области шеи, несовместимые с жизнью;

группа лиц (80 человек – 40 мужчин и 40 женщин), совершивших самоповреждения другими различными способами (ГЛССРС), в которую вошли лица, использовавшие наиболее распространенные способы самоповреждения, как правило, не приводившие к смертельному исходу (среди женщин преобладали лица, совершившие парасуицид посредством передозировки лекарственных средств, среди мужчин – совершившие нетравматичные повреждения острыми предметами);

группа сравнения (ГС) – лица (40 человек – 31 мужчина и 9 женщин) с «адаптационными расстройствами», проходившие стационарное лечение в психиатрическом отделении и ранее суицидальных попыток не совершавшие.

В ходе исследования оценивали социально-демографические данные (пол, возраст, семейный статус, условия проживания, условия и особенности воспитания, образование, профессиональный статус, доход), проводили клиническое обследование (фиксировали способ суицида и диагноз, определяли мотивацию на совершение суицида, уровень депрессии и стресса), определяли индивидуально-психологические характеристики (тип темперамента, уровни нейротизма и интроверсии-экстраверсии) и черты личности (демонстративность, застревание, педантичность, возбудимость, гипертимность, дистимность, тревожность, экзальтированность, эмотивность, циклотимность), а также показатели липидного обмена (содержание триглицерола (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП)) в сыворотке крови.

Уровень перенесенного стресса оценивали по шкале Холмса и Ранге, депрессивную симптоматику – по шкале Монтгомери–Асберга, уровень суицидальной мотивации – по 10-балль-

ной шкале, тип темперамента – по тесту Айзенка, личностные характеристики – по методике Леонгарда–Шмишека. Содержание ТГ, ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП в сыворотке крови определяли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima-МС15 с использованием наборов реагентов фирмы «АнализМед». Обработку данных осуществляли с помощью пакета SPSS Statistics 22.

Результаты исследования. Всего было исследовано 32 показателя, при этом в ходе дальнейшего анализа были исключены такие показатели, как пол и возраст (из-за немногочисленности отдельных гендерных и возрастных групп), а также способ суицида, поскольку последний не входил в перечень показателей для классификации пациентов до совершения ими попытки суицида.

На первом этапе проведен анализ наличия значимых связей между принадлежностью пациентов к выделенным группам и имеющимися у них показателями из 29 перечисленных выше. Значимость для качественных показателей оценивали по критерию χ^2 и рассчитывали по методу Монте–Карло, для количественных показателей – по критерию Краскала–Уоллиса. Следует подчеркнуть, что данный анализ, в соответствии с постановкой задачи классификации, предполагал поиск различий между тремя группами, т. е. определение различий в распределении признака хотя бы в одной паре групп, без определения количества и состава таких пар. Значимая связь обнаружена для 15 показателей (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Уровень значимости связей между показателями и принадлежностью к группам

T a b l e 1. Significance level of the relationship between the indicators and the group status

Показатель	Значимость по критерию χ^2	Наличие значимой связи (при $p \leq 0,05$)
Семейный статус	0,004	Есть
Условия проживания	0,023	Есть
Особенности воспитания	0,027	Есть
Условия воспитания	0,489	Не обнаружена
Образование	0,000	Есть
Профессиональный статус	0,613	Не обнаружена
Доход	0,085	Не обнаружена
Диагноз	0,000	Есть
Темперамент	0,002	Есть
Показатель	Значимость по критерию Краскала–Уоллиса	Наличие значимой связи (при $p \leq 0,05$)
Мотивация	0,000	Есть
Уровень стресса	0,019	Есть
Уровень депрессии	0,000	Есть
Интроверсия-экстраверсия	0,183	Не обнаружена
Нейротизм	0,003	Есть
Демонстративность	0,854	Не обнаружена
Застывание	0,006	Есть
Педантичность	0,120	Не обнаружена
Возбудимость	0,032	Есть
Гипертимность	0,589	Не обнаружена
Дистимность	0,200	Не обнаружена
Тревожность	0,625	Не обнаружена
Экзальтированность	0,106	Не обнаружена
Эмотивность	0,898	Не обнаружена
Циклотимность	0,013	Есть
Триглицериды	0,279	Не обнаружена
Общий холестерол	0,001	Есть
Холестерин ЛПВП	0,389	Не обнаружена
Холестерол ЛПНП	0,003	Есть

Анализ распределения и/или средних значений этих показателей (табл. 2) позволяет отметить ряд особенностей, важных с точки зрения классификации пациентов.

Т а б л и ц а 2. Распределение зависимых показателей и их средние значения

T a b l e 2. Distributions and average values of dependent indicators

Показатель	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС
Семейный статус (включая гражданский брак):			
женат/замужем	75,0 %	40,0 %	35,0 %
холост/не замужем	7,5 %	35,0 %	32,5 %
вдовец (вдова), разведен(а)	17,5 %	25,0 %	32,5 %
Условия проживания:			
с семьей	62,5 %	31,3 %	25,0 %
один/одна	12,5 %	20,0 %	35,0 %
прочее	25,0 %	48,7 %	40,0 %
Особенности воспитания:			
полная семья	94,9 %	81,0 %	72,5 %
неполная семья	5,1 %	19,0 %	27,5 %
Образование:			
высшее	67,5 %	18,7 %	17,5 %
среднее, среднее спец.	32,5 %	76,3 %	75,0 %
прочее	–	5,0 %	7,5 %
Группа диагнозов:			
F06	–	2,5 %	12,5 %
F10	–	36,3 %	50,0 %
F32	–	10,0 %	5,0 %
F43	–	48,8 %	60,0 %
иные	100 %	12,5 %	
Мотивация:			
менее 1	87,5 %	4,0 %	–
1–3	12,5 %	18,7 %	2,5 %
4–6	–	54,7 %	10,0 %
7 и более	–	22,6 %	87,5 %
среднее	0,18	4,9	8,4
Уровень стресса (среднее)	233,4	167,7	204,1
Уровень депрессии (среднее)	18,6	16,2	22,4
Темперамент:			
сангвиник	2,9 %	7,5 %	2,9 %
меланхолик	62,9 %	43,3 %	37,1 %
холерик	31,4 %	22,4 %	11,4 %
флегматик	2,9 %	26,9 %	48,6 %
Нейротизм (среднее)	16,7	13,4	13,7
Возбудимость (среднее)	15,0	11,8	11,2
Застревание	14,8	12,5	13,9
Циклотимность	15,6	13,2	15,9
Общий холестерин (среднее)	4,6	3,8	3,6
Холестерин ЛПНП	2,8	2,1	2,0

Пр и м е ч а н и е. Прочерк обозначает нулевые значения показателей.

1. Распределения социально-демографических показателей в группах ГЛССРС и ГЛИВС (их можно назвать неблагополучными группами) близки между собой и отличаются от таковых в относительно благополучной с точки зрения суицидального риска группе сравнения. Так, в ГС 75 % лиц состоят в браке (в ГЛССРС и ГЛИВС – 40 и 35 % соответственно), 62,5 % живут в семье (в ГЛССРС и ГЛИВС – 31,3 и 25 % соответственно), только 5,1 % воспитывались в неполной семье (в ГЛССРС и ГЛИВС – 19,0 и 27,5 % соответственно), 67,5 % имеют высшее образование (в ГЛССРС и ГЛИВС – 18,07 и 17,5 % соответственно).

2. Характеристики психического состояния пациентов неоднородны. У всех пациентов ГС имеется только диагноз из группы F43 («реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации»), в 38 случаях с детализацией F43.22 («расстройство адаптации, смешанная тревожно-депрессивная реакция»), в 2 случаях – с детализацией F43.25 («расстройство адаптации, смешанная реакция эмоций и поведения»). В двух остальных группах психическая патология более разнообразна. Несмотря на то что диагноз из группы F43 также является наиболее частым (в подавляющем большинстве случаев с детализацией F43.25), многие пациенты (36,3 % в ГЛССРС и 50,0 % в ГЛИВС) в качестве основного или сопутствующего имеют диагноз из группы F10 («психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя»). Таким образом, проблемы с алкоголем есть не менее чем у 40 % лиц, входящих в ГЛИВС и ГЛССРС, что согласуется с данными литературы [2]. Следует также отметить наличие в ГЛИВС значительного числа лиц с диагнозом из группы F06 («другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью»).

Суицидальная мотивация, как следует из табл. 2, является наиболее выраженным дифференцирующим признаком, поскольку как распределения, так и средние значения этого показателя в группах резко отличаются. Различия между средними значениями уровня стресса и уровня депрессии между группами, в отличие от их распределения, не являются статистически значимыми.

3. Характеристики темперамента в группах также различны. Большинство пациентов в ГС и ГЛССРС являются меланхоликами (62,9 и 43,3 % соответственно), в то время как в ГЛИВС преобладают флегматики (48,6 %). Средние значения показателя нейротизма в ГЛССРС и ГЛИВС почти одинаковы (13,4 и 13,7 соответственно), но отличаются от среднего значения в ГС (16,7). Указанные различия являются статистически значимыми (по *t*-критерию Стьюдента).

4. Средние значения показателей возбудимости, застревания и циклотимности имеют значимые различия в отдельных парах групп.

5. Для показателей липидного обмена ОХС и ХС-ЛПНП статистически значимыми являются различия между средними значениями в каждой из неблагополучных групп и показателями группы сравнения.

Для построения модели классификации имеющаяся выборка была разделена на обучающую и контрольную выборки, характеристики которых представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. Распределение пациентов по выборкам и группам

T a b l e 3. Patient distribution by samples and groups

Тип выборки	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС.
Исходная	40	80	40
Обучающая	30	62	30
Контрольная	10	18	10

Модель 1. Расчет полиномиальной логистической регрессии (ПНЛР) проведен на обучающей выборке с использованием настраиваемой (шаговой) модели, в которую были включены 15 показателей (см. табл. 1), имеющих значимую связь с принадлежностью к группе. В результате процедуры отбора в модели остались 6 показателей: мотивация, группы диагнозов F06, F10, F43, тип темперамента «флегматик» и уровень нейротизма. Для этих показателей определены коэффициенты регрессии, с помощью которых вычисляли следующие функции:

$$g_1 = 3,736 - 25,483M + 4,3N - 30,559TF - 65,98F06 - 47,36F10 - 0,276F43,$$

$$g_2 = 17,27 - 0,839M - 0,452N - 3,856TF - 5,781F06 - 2,571F10 - 2,999F43,$$

$$g_3 = 0,$$

где M и N – соответственно численные значения показателей мотивации и нейротизма; TF, F06, F10 и F43 – бинарные переменные, принимающие значение 1 при наличии у пациента темперамента «флегматик», диагноза из групп F06, F10 и F43; 0 – при отсутствии этих показателей.

После определения значений функций по формулам модели 1 вычисляли вероятность отнесения пациента к ГС, ГЛССРС и ГЛИВС:

$$p(\text{ГС}) = \frac{\exp(g_1)}{\sum_{i=1}^3 \exp(g_i)},$$

$$p(\text{ГЛССРС}) = \frac{\exp(g_2)}{\sum_{i=1}^3 \exp(g_i)},$$

$$p(\text{ГЛИВС}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^3 \exp(g_i)}.$$

Пациент считается принадлежащим к той группе, для которой значение вероятности максимально.

Модель 2. При отсутствии данных психологических тестов по определению типа темперамента и уровня нейротизма классификация может быть выполнена по упрощенной модели:

$$g_1 = -10,386 - 2,874M - 14,976F06 + 19,317F43,$$

$$g_2 = 6,786 - 0,773M - 3,271F06 - 1,218F43,$$

$$g_3 = 0.$$

Последующие действия аналогичны описанным выше.

Обе модели проверены на контрольной выборке. Результаты расчетов на обеих выборках показаны в табл. 4, 5.

Т а б л и ц а 4. Вероятность принадлежности к группам при использовании модели 1, %

T a b l e 4. Probability of the group status when using the model 1, %

Группа	Обучающая выборка			Контрольная выборка		
	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС
ГС	100,0			100,0		
ГЛССРС		91,1	8,9		94,4	5,6
ГЛИВС		19,0	81,0		20,0	80,0

Т а б л и ц а 5. Вероятность принадлежности к группам при использовании модели 2, %

T a b l e 5. Probability of the group status when using the model 2, %

Группа	Обучающая выборка			Контрольная выборка		
	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС
ГС	96,7	3,3		100,0		
ГЛССРС	3,5	86,0	10,5	11,1	77,8	11,1
ГЛИВС		20,0	80,0		10,0	90,0

Достоинством модели 1 является значительно более высокая точность попадания в ГЛССРС, а также обмен ошибками классификации только между неблагополучными группами, без отнесения неправильно классифицированных пациентов к более благополучной ГС. В то же время модель 2, содержащая меньшее количество переменных, более устойчива к изменениям выборки.

Обсуждение. В рамках проведенного исследования решалась задача классификации пациентов по ряду показателей, не требующих специального изучения, что позволяло бы прогнозировать возможное суицидальное поведение лиц, обратившихся за специализированной медицинской помощью после перенесенного психосоциального стресса. Результатом классификации является вероятность отнесения пациента к одной из следующих групп:

лица, переживающие психосоциальный стресс, у которых вероятность совершения суицидальной попытки отсутствует;

лица, переживающие психосоциальный стресс и склонные к совершению суицида;

лица, переживающие психосоциальный стресс, на фоне которого существует большая вероятность совершения суицидальной попытки.

Проведенное исследование подтвердило важность наличия мотивации к совершению суицида и психического расстройства вне зависимости от степени выраженности перенесенного психосоциального стресса. Это соответствует современным представлениям о важности определения выраженности суицидальных мыслей и наличия планов по их реализации для определения риска суицида. В настоящее время также установлено, что у 60–90 % лиц, совершивших суицид, имеется та или иная психическая патология [3], обусловленная, как правило, крайне тяжелым эмоциональным состоянием вследствие перенесенного психосоциального стресса.

В процессе проведенного анализа полученных данных был выделен еще один значимый фактор суицидального риска – тип темперамента «флегматик». В связи с этим следует отметить, что исследования в области генетики суицидального поведения [4] выявили многообещающий эпигенетический биомаркер (метилование ДНК вблизи гена *SKA2*), который, по мнению авторов исследования, позволяет предсказывать наличие суицидальных мыслей или возможность совершения суицидальных попыток с точностью до 80 %. Данная особенность связана, как полагают, с более низкой экспрессией генов глюкокортикоидных рецепторов, что приводит к изменению суточных биоритмов секреции кортизола и способствует более высокому его содержанию в периферической крови, обуславливая гиперактивацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Лица с темпераментом «флегматик» характеризуются медлительностью, у них, как правило, наблюдается застревание на негативных событиях, имеются трудности в выработке новых форм поведения, что порой способствует их длительному нахождению в состоянии хронического стресса. При этом у них могут отмечаться повышенные показатели кортизолемии вследствие гиперактивации ГГНС, что характерно для лиц, склонных к суицидальному поведению [5].

Относительно малое число переменных, включенных в модель, можно объяснить наличием небольшого количества показателей, распределения которых различны во всех трех группах и, в частности, в двух неблагоприятных. Так, характерологические особенности лиц, условия их проживания и воспитания, текущий социальный статус (наличие или отсутствие работы, уровень дохода), показатель выраженности депрессии и перенесенного психосоциального стресса, метаболические параметры – уровни холестерина в сыворотке крови, а также триглицеридов, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП, несмотря на их статистически значимые различия у пациентов исследуемых групп, не являлись факторами, позволяющими классифицировать обследуемых по выраженности суицидального риска. В то же время следует отметить, что сопряженность данных факторов с суицидальным поведением неоднократно отмечалась в научной литературе [6–8]. По-видимому, это объясняется наличием сложных, комплексных связей между социальными факторами, метаболическим статусом индивида и его суицидальным поведением. Низкий социальный статус, свидетельствующий, как правило, о материальном неблагополучии индивида, обуславливает состояние хронического стресса и провоцирует гиперактивацию ГГНС. На этом фоне происходит дестабилизация психического состояния, нарушается целенаправленная деятельность индивида, что проявляется в дезадаптивных и, в частности, самоповреждающих формах реагирования в кризисных ситуациях.

Заключение. Наиболее важными факторами, позволяющими классифицировать пациентов по риску совершения суицида, являются выраженность мотивации на совершение суицида, наличие психического расстройства и тип темперамента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Юрьева, Л. Н. Клиническая суицидология / Л. Н. Юрьева. – Днепропетровск : Пороги, 2006. – 472 с.
2. Давидовский, С. В. Особенности суицидального поведения среди жителей г. Минска / С. В. Давидовский // Здравоохранение. – 2016. – № 3. – С. 72–77.

3. Preventing suicide: a global imperative / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2014. – 92 p.
4. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors / J. Guintivano [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171, N 12. – P. 1287–1296. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010008>
5. Candidate biomarkers of suicide crisis syndrome: what to test next? A concept paper / R. Calati [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2019. – [Online ahead of print]. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz063>
6. Insel, T. R. Assessing the economic costs of serious mental illness / T. R. Insel // *Am. J. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165, N 6. – P. 663–665. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030366>
7. McDaid, D. An economic perspective on suicide across the five continents / D. McDaid, B. Kennelly // *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention* / ed. : D. Wasserman, C. Wasserman. – Oxford, 2009. – P. 360–368.
8. Dwivedi, Y. *The neurobiological basis of suicide* / Y. Dwivedi. – Boca Raton : CRC Press, 2012. – 482 p.

References

1. Yur'eva L. N. *Clinical suicidology*. Dnepropetrovsk, Porogi Publ., 2006. 472 p. (in Russian).
2. Davidovskii S. V. Features of suicidal behavior among residents of Minsk. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2016, no. 3, pp. 72–77 (in Russian).
3. *Preventing suicide: a global imperative*. Geneva, World Health Organization, 2014. 92 p.
4. Guintivano J., Brown T., Newcomer A., Jones M., Cox O., Maher B. S. [et al.]. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. *American Journal of Psychiatry*, 2014, vol. 171, no. 12, pp. 1287–1296. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010008>
5. Calati R., Nemeroff C. B., Lopez-Castroman J., Cohen L. J., Galynker I. Candidate biomarkers of suicide crisis syndrome: what to test next? A concept paper. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2019. [Online ahead of print]. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz063>
6. Insel T. R. Assessing the economic costs of serious mental illness. *American Journal of Psychiatry*, 2008, vol. 165, no. 6, pp. 663–665. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08030366>
7. McDaid D., Kennelly B. An economic perspective on suicide across the five continents. *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention*. Oxford, 2009, pp. 360–368.
8. Dwivedi Y. *The neurobiological basis of suicide*. Boca Raton, CRC Press, 2012. 482 p.

Информация об авторах

Давидовский Сергей Владимирович – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: davidouski@yandex.ru

Ибрагимова Жанна Аркадьевна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lbmibgmu@mail.ru

Гончарик Антонина Викторовна – ст. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lbmibgmu@mail.ru

Картун Людмила Викторовна – ст. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lbmibgmu@mail.ru

Леонов Николай Николаевич – канд. физ.-мат. наук, вед. науч. сотрудник. Институт социологии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 1/2, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nick.leonov@gmail.com

Данилова Лариса Ивановна – д-р мед. наук, профессор. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: larisa.dan@gmail.com

Кужаль Вадим Викторович – психиатр-нарколог. Республиканский научно-практический центр психического здоровья (Долгиновский тракт, 152, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: jmj8@mail.ru

Information about the authors

Starhey V. Davidouski – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: davidouski@yandex.ru

Janna A. Ibragimova – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lbmibgmu@mail.ru

Antonina V. Goncharik – Senior researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lbmibgmu@mail.ru

Ludmila V. Kartun – Senior researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lbmibgmu@mail.ru

Nikolay N. Leonov – Ph. D. (Phys. and Math.), Leading researcher. Institute of Sociology of the National Academy of Sciences of Belarus (1/2, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nick.leonov@gmail.com

Larisa I. Danilova – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: larisa.dan@gmail.com

Vadim V. Kuzhal – Psychiatrist-narcologist. Republican Research and Practice Mental Health Center (66, Orlovskaya Str., 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: jmj8@mail.ru

Irina S. Zalesskaya – Head of the Department. Republican Research and Practice Mental Health Center (66, Orlovskaya Str., 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irina.zalesska@gmail.com

Залесская Ирина Сергеевна – заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр психического здоровья (Долгиновский тракт, 152, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: irina.zalesska@gmail.com

Третьяк Андрей Николаевич – заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр психического здоровья (Долгиновский тракт, 152, 220053, г. Минск, Республика Беларусь).

Микицкий Юрий Мечиславович – директор. Научно-технологический парк «БелБиоград» НАН Беларуси (пр-т Независимости, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mikitski@mail.ru

Andrey N. Tretyk – Head of the Department. The Republican Research and Practice Mental Health Center (66, Orlovskaya Str., 220053, Minsk, Republic of Belarus).

Yuri M. Mikitski – Director. Science and Technology Park “BelBiograd” of the National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mikitski@mail.ru