

ВЕСЦІ

НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2022. Том 19, № 2

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2022. Том 19, № 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 международную базу данных Scopus и в базу данных Российского индекса
научного цитирования (РИНЦ)

Г л а в н ы й р е д а к т о р

Николай Сергеевич Сердюченко –

член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, доктор медицинских наук, профессор

Р е д а к ц и о н н а я к о л л е г и я

- 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

- Н. П. Канунникова** – Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Республика Беларусь
- С. А. Красный** – Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь
- Н. П. Митьковская** – Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь
- А. Г. Мойсеёнок** – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Республика Беларусь
- С. П. Рубникович** – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
- И. Н. Семененя** – доктор медицинских наук, профессор
- 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

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
- Н. Д. Савенкова** – Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- 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 17 272-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Сайт: vestimed.belnauka.by.

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.

Серия медицинских наук. 2022. Том 19, № 2
Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *В. Г. Колосовская*
Компьютерная верстка *Л. И. Кудерко*

Подписано в печать 13.05.2022. Выход в свет 26.05.2022. Формат 60×84¹/₈. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 44 экз. Заказ 89.
Цена номера: индивидуальная подписка – 12,67 руб., ведомственная подписка – 29,77 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, 2022

PROCEEDINGS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

MEDICAL SERIES, 2022, vol. 19, 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 Scopus international database
and in the Russian Science Citation Index (RSCI) database

Editor-in-Chief

Nikolai S. Serdiuchenko – Corresponding Member of the National Academy of Sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

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

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

Nina P. Kanunnikova – Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus

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

Natalya P. Mitkovskaya – Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk, Republic of Belarus

Andrey G. Moiseenok – Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

Sergey P. Rubnikovich – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Igor N. Semenenya – Doctor of Medical Sciences, Professor

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

Alexander Strotsky – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Alexander Sukalo – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
Leonid P. Titov – Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus
Frantishek I. Vismont – Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

E d i t o r i a l C o u n c i l

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
Nadezhda D. Savenkova – St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation
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 17 272-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Website: vestimed.belnauka.by.

PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.
Medical series, 2022, vol. 19, no. 2.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *V. G. Kolosovskaya*
Computer imposition *L. I. Kudzerko*

It is sent of the press 13.05.2022. Appearance 26.05.2022. Format 60×84 ¹/₈. Offset paper. The press digital.
Printed pages 14.88. Publisher's signatures 16.4. Circulation 44 copies. Order 89.
Number price: individual subscription – 12.67 byn., departmental subscription – 29.77 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, 2022

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

ЗМЕСТ

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

Чепелев С. Н., Висмонт Ф. И., Губкин С. В. Сравнительная оценка инфаркт-лимитирующей эффективности посткондиционирования с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной гиперхолестеринемией	135
Поддубный К. В., Демешко П. Д., Синайко В. В., Красный С. А., Поляков С. Л. Диагностические возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-PSMA-1007 в выявлении местного рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии	151
Хаджи Исмаил И. А., Воробей А. В., Семенова Ю. А. Тактика хирургического лечения пациентов с осложненной формой дивертикулярной болезни в сочетании с раком ободочной кишки.....	160
Прилуцкая В. А., Сукало А. В. Сравнительная оценка здоровья крупновесных новорожденных детей.....	168
Постников М. А., Кузнецов Д. А., Рубникович С. П., Денисова Ю. Л., Кузнецова Г. В., Панкратова Н. В., Агашина А. И., Постникова Е. М. Оценка морфологического состояния зубочелюстной системы у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов по данным телерентгенографии	178
Жерко О. М., Михайлов А. Н., Шкребнева Э. И., Олиферко Н. П. Диагностическая эффективность нового метода определения диастолической дисфункции правого желудочка при сердечной недостаточности.....	187
Сукало А. В., Строгая Н. В. Эритроцитарные индексы крови и состояние обмена железа у детей с ювенильным идиопатическим артритом	199
Карлович Н. В., Мохорт Т. В., Спиридонова О. С., Сазонова Е. Г., Васильева Н. А. Оценка минеральной плотности костной ткани у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек.....	208
Бакунович А. А., Буко В. У., Сідаровіч А. А., Астроўская А. Б., Мароз В. Л., Ярашэнка Ю. У., Астроўскі А. А. Уплыў кварцэтына і яго камбінацыі з цыкладэкстрынам на загойванне паўнаслойных скурных ран у лабараторных пацуккоў.....	219
Давидовский С. В., Ибрагимова Ж. А., Гончарик А. В., Картун Л. В., Леонов Н. Н., Семерихина С. Е., Залесская И. С., Третьяк А. Н., Микицкий Ю. М., Байкова А. В. Анализ взаимосвязей между содержанием серотонина, норадреналина в периферической крови и суицидальным поведением	230
Михалевская Т. М., Капуза Д. Р., Конопля Н. Е., Быданов О. И. Спектр сопутствующих сосудистых поражений мозга при диффузных глиомах у детей (<i>на англ. яз.</i>).....	240
Меламед В. Д., Валентюкевич А. Л., Прокопчик Н. И. Эффективность раневых покрытий с нановолокнами хитозана в сочетании с некрэктомией при лечении отморожений в эксперименте.....	248

CONTENTS**CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

Chepelev S. N., Vismont F. I., Goubkin S. V. Comparative evaluation of infarct-limiting efficiency of postconditioning with lactate in ischemia-reperfusion of the myocardium in young and old rats and rats with transient hypercholesterolemia.....	135
Paddubny K. V., Dziameshka P. D., Sinaika V. V., Krasny S. A., Polyakov S. L. Diagnostic performance of positron emission tomography combined with computed tomography with 18F-PSMA-1007 for detecting local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy	151
Hadji Ismail I. A., Varabei A. V., Siamionava Yu. A. Surgical treatment approach of patients with a complicated form of the diverticular disease in combination with colon cancer	160
Prylutskaya V. A., Sukalo A. V. Comparative assessment of the health status of large for gestational age newborns	168
Postnikov M. A., Kuznetsov D. A., Rubnikov S. P., Denisova Yu. L., Kuznetsova G. V., Pankratova N. V., Agashina A. I., Postnikova E. M. Assessment of the morphological state of maxillofacial system in patients with malocclusion class II using cephalometric image	178
Zherko O. M., Mikhailov A. N., Shkrebneva E. I., Oliferko N. P. Diagnostic efficiency of a new method for determining the right ventricle diastolic dysfunction in heart failure	187
Sukalo A. V., Strohaya N. V. Erythrocyte blood indices and state of iron metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis	199
Karlovich N. V., Mokhort T. V., Spiridonova O. S., Sazonova E. G., Vasilyeva N. A. Assessment of the bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease	208
Bakunovich A. A., Buko V. U., Sidarovich A. A., Astrowskaya A. B., Maroz V. L., Yarashenka Yu. V., Astrowski A. A. Effect of quercetin and its combination with cyclodextrin on the healing of full-thickness skin wounds in laboratory rats	219
Davidouski S. V., Ibragimova J. A., Goncharik A. V., Kartun L. V., Leonov N. N., Semiarykhina S. E., Zaleskaya I. S., Tretyk A. N., Mikitski Yu. M., Baikova A. V. Analysis of the relationships between the content of serotonin and noradrenaline in the peripheral blood and the suicidal behavior	230
Mikhaleuskaya T. M., Kapuza D. R., Konoplya N. E., Bydanov O. I. Spectrum of concomitant brain vascular lesions in pediatric diffuse gliomas.....	240
Melamed V. D., Valentyukevich A. L., Prokopchik N. I. Effectiveness of wound coatings with chitosan nanofibers in combination with necrectomy in frostbite treatment in experiment.....	248

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

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА
CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.127-005-085-092.9:616.153
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-135-150>

Поступила в редакцию 18.10.2021
Received 18.10.2021

С. Н. Чепелев¹, Ф. И. Висмонт¹, С. В. Губкин²

¹*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*
²*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ ЛАКТАТА
ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС
И КРЫС С ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ**

Аннотация. Принимая во внимание высокую медицинскую и социальную значимость проблемы лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и острым инфарктом миокарда, поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического и реперфузионного повреждения миокарда и выяснение механизмов их реализации является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины.

Целью исследования являлось проведение сравнительного анализа и выяснение особенностей кардиопротекторной эффективности посткондиционирования (ПостК) с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной гиперхолестеринемией (ГХЕ).

Установлено, что дистантное ишемическое посткондиционирование (ДИПостК) при ишемии-реперфузии миокарда оказывает инфаркт-лимитирующий эффект и сопровождается повышением уровня лактата в крови, а введение в кровотоки животных лактата в дозе 10 мг/кг через 25 мин после начала реперфузии приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс. Однако ПостК с помощью лактата не было эффективным в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ.

Есть основания полагать, что гиперлактатемия имеет значимость в реализации кардиопротекторного эффекта ДИПостК. Наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ГХЕ, может служить критерием для исключения применения ПостК с помощью лактата в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: инфаркт-лимитирующая эффективность, кардиопротекция, ишемия, реперфузия, лактат, транзиторная гиперхолестеринемия, возраст

Для цитирования: Чепелев, С. Н. Сравнительная оценка инфаркт-лимитирующей эффективности посткондиционирования с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной гиперхолестеринемией / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт, С. В. Губкин // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 135–150. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-135-150>

Sergey N. Chepelev¹, Frantishek I. Vismont¹, Sergey V. Goubkin²

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*
²*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

**COMPARATIVE EVALUATION OF INFARCT-LIMITING EFFICIENCY OF POSTCONDITIONING
WITH LACTATE IN ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE MYOCARDIUM IN YOUNG AND OLD RATS
AND RATS WITH TRANSIENT HYPERCHOLESTEROLEMIA**

Abstract. Taking into account the high medical and social significance of the problem of treating patients with coronary heart disease and acute myocardial infarction, the search for new effective methods of preventing or weakening ischemic and reperfusion myocardial damage and finding out the mechanisms of their implementation is an urgent task of modern experimental and clinical medicine.

The aim of the study was to conduct a comparative analysis and clarification of features of the cardioprotective efficiency of postconditioning with lactate in ischemia-reperfusion of the myocardium in young and old rats and rats with transient hypercholesterolemia (HCE).

It was found that remote ischemic postconditioning (RIPostC) in ischemia-reperfusion of the myocardium has an infarction-limiting effect and is accompanied by an increase in the level of lactate in the blood, and lactate after injection into the bloodstream of animals at a dose of 10 mg/kg 25 min after the start of reperfusion leads to a decrease in the size of the necrosis zone in the left ventricular myocardium in young and old rats. However, postconditioning with lactate is not effective in limiting the size of the zone of necrosis in the left ventricular of myocardium in young and old rats with transient HCE.

There is reason to suppose that hyperlactatemia takes part in the realization of the cardioprotective effect of RIPostC. The presence of such a risk factor for cardiovascular diseases as HCE can serve as a criterion for excluding the use of postconditioning with lactate as a way to reduce ischemic and reperfusion damage to the myocardium in patients with acute myocardial infarction.

Keywords: infarct-limiting efficiency, cardioprotection, ischemia, reperfusion, lactate, transient hypercholesterolemia, age

For citation: Chepelev S. N., Vismont F. I., Goubkin S. V. Comparative evaluation of infarct-limiting efficiency of postconditioning with lactate in ischemia-reperfusion of the myocardium in young and old rats and rats with transient hypercholesterolemia. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 135–150 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-135-150>

Введение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из самых распространенных заболеваний в мире и главной причиной смертности в развитых странах мира и в Республике Беларусь в частности. Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда, ИБС представляет собой не только значимую медицинскую, но и важную государственную проблему. В связи с этим поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического и реперфузионного повреждения миокарда и выяснение механизмов их реализации остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины [1, 2].

В последнее десятилетие объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического пре- и посткондиционирования, которые воспроизводятся ишемией конечностей, осуществляемой до или после острой ишемии миокарда (ОИМ) соответственно [1–4].

Для эффективного применения любого варианта прекодиционирования как меры профилактической кардиопротекции необходимо точно знать, когда наступит ишемия, требующая защиты миокарда. Однако ввиду того, что это практически невозможно, мощный кардиопротекторный потенциал прекодиционирования, как правило, клинически не используется. Следовательно, ишемическое посткондиционирование (ПостК), особенно дистантное ишемическое посткондиционирование (ДИПостК), имеющее несомненное преимущество перед различными вариантами прекодиционирования, можно успешно применять в клинической практике наряду с другими рекомендациями. Во-первых, это чрезвычайно безопасно и дешево, а также малоинвазивно; во-вторых, его можно применять при оказании скорой медицинской помощи и ко всем пациентам с ишемией миокарда, получающим реперфузионное лечение.

Впервые ишемическое ПостК было описано Z.-Q. Zhao с соавт. в 2003 г., которые в своей работе на собаках показали, что в раннем реперфузионном периоде ишемическое ПостК, состоящее из трех коротких прерывистых циклов ишемии по 30 с, чередующихся с реперфузией, после длительной ишемии миокарда уменьшает размер зоны инфаркта, улучшает эндотелиальную функцию и снижает накопление полиморфноядерных лейкоцитов в миокарде [5].

Несколько позже, в 2012 г., M. Basalay с соавт. в экспериментах на крысах продемонстрировали, что кратковременная (15-минутная) ишемия задних конечностей оказывает выраженное инфаркт-лимитирующее действие на миокард не только в первые минуты реперфузии, но и при ее осуществлении на 10-й минуте после восстановления коронарного кровотока [6]. В последующие годы целым рядом экспериментальных и клинических исследований было показано, что ДИПостК является эффективным методом снижения реперфузионного повреждения [1, 3, 4, 6, 7].

К настоящему времени накоплен достаточно большой объем знаний о феномене ишемического кондиционирования и его защитном влиянии на миокард. Однако биохимические механизмы кардиопротекции, лежащие в основе инфаркт-лимитирующего эффекта ишемического кондиционирования и особенно ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда, все еще остаются малоизученными [1, 3, 6, 8].

Принимая во внимание известные факты о том, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводят к повышению уровня молочной кислоты (лактата) в крови, а лактат, в свою очередь, оказывает коронарное сосудорасширяющее действие за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO) [9, 10], а также способен ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [11], выраженность которых при реперфузии возрастает, и может использоваться тканями, особенно миокардом, после гипоксии в большей степени, чем глюкоза [12], были основания полагать, что повышенный уровень лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда.

В последнее время в научной литературе начали появляться сведения о ранее неизвестных эффектах лактата. Так, в ряде исследований показано, что лактат участвует в регуляции метаболизма и играет ключевую роль в регулировании различных биологических процессов. Выявлено, что L-энантиомер лактата постоянно образуется и используется в различных клетках организма в полностью аэробных условиях [13]. Лактат, перемещаясь между клетками-продуцентами и клетками-потребителями, выполняет по крайней мере три важные функции: является основным источником энергии, предшественником глюкозы в глюконеогенезе и сигнальной молекулой [13]. Концепции «лактатного челнока» (lactate shuttle) описывают роль лактата в доставке окислительных и глюконеогенных субстратов, а также в передаче сигналов клетками [13]. В медицине давно принято считать, что повышение уровня лактата в крови коррелирует с тяжестью заболевания или травмы. Однако, имея в виду теорию «лактатного челнока», некоторые клиницисты теперь оценивают лактатемию как показатель «напряжения», а не как «стрессовый» биомаркер.

Сердце млекопитающих требует очень большого количества энергии, поскольку оно должно непрерывно сокращаться, чтобы гарантировать адекватный кровоток, а соответственно, обеспечение кислородом всех органов и тканей организма. По этой причине метаболизм сердца очень гибкий и может широко варьироваться в зависимости от наличия энергетического субстрата. Следует отметить, что предпочтения к субстратам различных тканей организма, в частности сердечной мышцы, очень сильно меняются на протяжении жизненного цикла [14]. На раннем этапе развития плод находится в среде с низким содержанием кислорода, а плацента создает среду, богатую лактатом, что делает его важным субстратом для метаболизма плода [15]. Сердце плода сильно зависит от гликолиза на этих стадиях и использует лактат в качестве основного метаболического субстрата [16]. Кардиомиоциты плода очень пролиферативны и по сравнению со взрослыми кардиомиоцитами имеют плохо дифференцированный фенотип. После рождения кардиомиоциты переключаются с гиперплазии на гипертрофию, прекращая пролиферацию и увеличивая размер клеток в богатой кислородом среде. Это изменение вызывает новую метаболическую микросреду, в которой уровни гликолиза и лактата значительно снижаются, в то время как β -окисление жирных кислот возрастает, чтобы стать основным источником энергии для зрелых кардиомиоцитов. В этой богатой кислородом среде кардиомиоциты окончательно приобретают зрелое дифференцированное состояние. Примечательно, что кардиомиоциты увеличивают поглощение лактата после сердечной недостаточности, что, вероятно, ослабляет негативные эффекты гипертрофии [17]. Несмотря на эти интересные факты, механизмы кардиопротективных эффектов лактата не изучены, а сведения такого рода практически отсутствуют. Необходимо отметить, что исследования регенеративных способностей сердца в последние годы показали, что во время регенерации сердца недифференцированные кардиомиоциты появляются *de novo* из взрослых кардиомиоцитов и способствуют восстановлению сердечной мышцы [18]. Эти недифференцированные кардиомиоциты переходят к гликолитическому метаболизму и, таким образом, больше зависят от лактата, чем зрелые кардиомиоциты [19]. В исследовании J. Ordoño с соавт. установлено, что лактат усиливает пролиферацию кардиомиоцитов путем перепрограммирования последних в недифференцированные формы, подобные стволовым клеткам [20]. Более того, на неонатальной культуре сердца мышей *ex vivo* выявлено пролонгирование сократительной способности сердца и увеличение целостности сердечной ткани, когда питательная среда дополнена лактатом [20]. Таким образом, модуляция метаболической микросреды представляет

собой новый мощный подход к стимулированию регенерации таких процессов в сердце, что может быть использовано в тканевой инженерии.

В современной литературе имеются также немногочисленные экспериментальные исследования, посвященные выяснению механизмов влияния лактата на сердечную деятельность. J. Zhang с соавт. в опытах на мышах показали, что лактат ускоряет поляризацию макрофагов M2, продуцирующих противовоспалительные цитокины, через сигнальный путь STAT3, а также оказывает кардиопротективное действие после инфаркта миокарда за счет улучшения фракции выброса и фракционного укорочения, снижения апоптоза кардиомиоцитов и увеличения плотности микрососудов в зоне ишемии [21].

Есть мнение, что во время покоя или физической нагрузки лактат является основным энергетическим субстратом для здорового сердца [13]. Фактически в качестве энергетического субстрата для сердца L-лактат предпочтительнее глюкозы и свободных жирных кислот [22]. Поэтому неудивительно, что лечение сердечной недостаточности продвигается в направлении предоставления экзогенного лактата для улучшения сердечной функции. В клинической практике в исследовании M. Nalos с соавт. показано, что инфузия полумолярного лактата натрия может улучшить работу сердца у пациентов с острой сердечной недостаточностью без какого-либо пагубного воздействия на функцию органов [23]. Кроме того, исследования T. Kouyama с соавт. показали, что ПостК с кровью, обогащенной лактатом, обеспечивает потенциальную кардиопротекцию у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство [24]. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что лактат может быть многообещающим средством лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В клинической практике необходимость защиты миокарда от повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска ССЗ, к числу которых относятся пожилой возраст, гиперхолестеринемия (ГХЕ), а также их сочетание [25, 26].

Принимая во внимание тот факт, что доля пожилых людей в общей численности населения постоянно увеличивается и с возрастом в организме происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения [27, 28], были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей могут оказывать существенное влияние на инфаркт-лимитирующую эффективность лактата у старых крыс.

На сегодняшний день имеется ряд исследований, посвященных вопросу влияния пожилого возраста на воспроизводимость инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у экспериментальных животных, однако выводы, сделанные на их основании, неоднозначны и во многом противоречивы. Так, результаты одних исследований свидетельствуют об отсутствии инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у старых животных [29], а данные других исследований, наоборот, указывают на наличие противоишемического эффекта ПостК у пожилых животных [30].

Общеизвестно, что ИБС, инфаркт миокарда чаще всего имеют место у пациентов с атеросклерозом коронарных сосудов, с наличием ГХЕ. В то же время механизм влияния ГХЕ на ишемически-реперфузионное повреждение миокарда до сих пор не выяснен. В литературе имеются сведения о том, что снижение содержания NO в сердце, усиление окислительного/нитрозативного стресса и апоптотической гибели клеток, а также резкие изменения профиля экспрессии сердечных генов в результате ГХЕ [31] могут играть важную роль в предотвращении ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при ГХЕ. Снижение биодоступности NO и активности eNOS при ГХЕ связано с повышенным образованием свободных радикалов кислорода. Показано, что повышенный уровень липопротеинов низкой плотности в плазме крови угнетает активный транспорт L-аргинина через мембраны эндотелиальных клеток, разъединяя путь L-аргинин–eNOS, и тем самым ограничивает синтез NO, приводя к продукции супероксид-анионов [32]. Обнаружено, что экспериментальная ГХЕ сопровождается усилением окислительного стресса и воспалением миокарда, ослаблением механизмов выживания клеток и индукцией апоптоза [33].

Вопросу воспроизведения инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у экспериментальных животных с ГХЕ посвящен ряд исследований, однако их результаты довольно противоречивы. Так, результаты одних исследований свидетельствуют об отсутствии инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК [34], а данные других исследований, наоборот, указывают на наличие противоишемического эффекта ПостК у животных с ГХЕ [35].

Что касается кардиопротекторной эффективности ПостК с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у животных в условиях наличия таких сопутствующих факторов риска ССЗ, как пожилой возраст и ГХЕ, то в настоящее время в научной литературе такие сведения отсутствуют.

Цель исследования – выяснить инфаркт-лимитирующую эффективность посткондиционирования с помощью лактата и ее особенности при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной гиперхолестеринемией.

Материалы и методы исследования. Сравнительный анализ кардиопротекторной эффективности лактата проведен на 134 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на две возрастные группы: 59 молодых (молод) крыс массой 200–250 г в возрасте 4 ± 1 мес. и 75 старых (стар) крыс массой 400–450 г в возрасте 24 ± 1 мес. Из них, с учетом выживаемости животных после ОИМ и последующих процедур, для обработки и анализа результатов исследования было отобрано 96 крыс (по 48 молодых и старых). Все животные в начале эксперимента перед 30-минутной ишемией и последующей 120-минутной реперфузией миокарда были разделены на 8 групп: 1-я (Контроль_{молод}) – группа молодых крыс, которым проводилась ишемия-реперфузия миокарда ($n = 14$); 2-я (Контроль_{стар}) – группа старых крыс, которым проводилась ишемия-реперфузия миокарда ($n = 22$); 3-я (Лактат_{молод}) – группа молодых крыс, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену лактат в дозе 10 мг/кг ($n = 14$); 4-я (Лактат_{стар}) – группа старых крыс, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену лактат в дозе 10 мг/кг ($n = 17$); 5-я (ОМ + Лактат_{молод}) – группа молодых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили оливковое масло (ОМ) в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену ($n = 15$); 6-я (ОМ + Лактат_{стар}) – группа старых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили ОМ в дозе 5 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену ($n = 18$); 7-я (ГХЕ + Лактат_{молод}) – группа молодых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили 10 %-ный раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США) на ОМ в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену ($n = 16$); 8-я (ГХЕ + Лактат_{стар}) – группа старых крыс, которым на протяжении 10 дней 1 раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводили 20 %-ный раствор холестерина на ОМ в дозе 5 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии – лактат в дозе 10 мг/кг в левую общую яремную вену ($n = 18$).

Эксперименты выполняли в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также руководствуясь требованиями Европейской конвенции от 18.03.1986 о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях.

Животные содержались в условиях вивария УО «Белорусский государственный медицинский университет» в соответствии с нормативами индивидуального размещения. Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось нормами кормления лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*, световой – естественному уровню освещенности в течение суток. Температуру воздуха в виварии поддерживали на уровне 20–25 °С, что находится в пределах термонеutralной зоны для крыс. Относительная влажность воздуха составляла 50–70 %. При выполнении работы особое внимание уделяли шумовому режиму содержания животных, так как высокий уровень шума способствует развитию стресса у крыс. Все манипуляции с животными проводили с 8.00 до 18.00. Экспериментальные группы животных формировали методом случайной выборки.

Транзиторную ГХЕ у молодых крыс вызывали путем интрагастрального введения с помощью зонда 10 %-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки, а у старых животных – 20 %-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 5 мл/кг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Молодым животным контрольной группы без ГХЕ вводили ОМ в дозе 10 мл/кг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, а старым – в дозе 5 мл/кг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Для подтверждения ГХЕ у животных с помощью автоматического биохимического анализатора A25 Random Access Analyzer (BioSystems S. A., Испания) определяли содержание триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови. Воспроизведение экспериментальных протоколов выполняли через 24 ч после последнего введения холестерина на ОМ либо только ОМ.

Для наркотизации животных использовали тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией в левую общую яремную вену поддерживающей дозы 10 мг/кг·ч с помощью инъекционного насоса В. Braun (Германия). Адекватность выполненной общей анестезии оценивали по отсутствию рефлекторного отдергивания задней конечности животного на укол. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому (частота дыхания 56–60 в мин, дыхательный объем 1,0–1,2 мл/100 г массы тела животного) при помощи аппарата искусственной вентиляции легких (Harvard, Великобритания). Наличие проходимости дыхательных путей контролировали по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10–15 мм рт. ст. В ходе экспериментов непрерывно регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II стандартном отведении и системное артериальное давление (АД), а полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы Spike 4 (Великобритания). Для измерения АД прямым методом крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Температуру тела измеряли в прямой кишке с помощью электротермометра (Harvard, Великобритания) и поддерживали электрогрелкой на уровне $37,0 \pm 0,5$ °С. Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в IV межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) путем механического ее пережатия при помощи лигатуры. Согласно современным экспериментальным данным, длительность коронарной окклюзии у крыс, равная 30–40 мин, является достаточной для формирования зоны некроза миокарда, составляющей около 50 % от зоны риска [6]. Принимая во внимание литературные данные о том, что ПостК у крыс с длительностью ишемии миокарда 45 мин и более не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта [36], мы предположили, что длительность ишемии миокарда, превышающая 30 мин, может оказаться неприемлемой для изучения противоишемической эффективности ПостК у крыс. Окклюзия артерии подтверждалась цианозом ишемизированной области, снижением АД (на 10–20 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда достигалась снятием лигатуры и сопровождалась исчезновением цианоза и возвращением сегмента ST к изолинии. Длительность реперфузии составляла 120 мин, поскольку, согласно имеющимся литературным данным, указанный интервал времени является достаточным для формирования в миокарде крыс зоны некроза [6, 37].

На протяжении эксперимента у животных изучены следующие показатели гемодинамики: среднее АД ($AD_{ср}$), частота сердечных сокращений (ЧСС) и двойное произведение (ДП). $AD_{ср}$ рассчитывали как АД диастолическое + 1/3 (АД систолическое – АД диастолическое), ДП – как (ЧСС·АД систолическое)/100. Показатели гемодинамики регистрировали непрерывно в течение эксперимента и оценивали в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии ЛКА, в начале реперфузии миокарда, а также каждые 30 мин в течение периода реперфузии. Значения гемодинамических показателей в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки принимали в качестве исходных значений данных показателей.

Критериями исключения животных из эксперимента являлись ЧСС < 300 уд/мин до начала эксперимента и $AD_{ср}$ < 60 мм рт. ст., а также наличие у животных желудочковых экстрасистол до начала ОИМ.

Для оценки антиаритмического эффекта подсчитывали общую длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой коронарной окклюзии – фибрилляции желудочков (ФЖ), пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ), парной желудочковой экстраси-

столии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, а также определяли наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма.

Зону риска определяли путем введения в левую общую яремную вену 0,5 мл 5 %-ного раствора синьки Эванса (Sigma-Aldrich, США) в конце реперфузии при повторном кратковременном пережатии лигатурой ЛКА. Для идентификации зоны риска в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ [37]. Зону риска определяли как зону, не окрашенную в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли от него левый желудочек. После замораживания в морозильной камере (при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов, которые в последующем взвешивали и сканировали с обеих сторон, используя сканер Epson.

При помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CC 2017 для каждого среза определяли отношение средней площади зоны риска в каждом срезе к средней площади всего среза. Массу зоны риска ($m_{\text{риска}}$) в каждом срезе вычисляли по формуле

$$m_{\text{риска}} = \frac{\bar{S}_{\text{риска}} m_{\text{среза}}}{\bar{S}_{\text{среза}}},$$

где $\bar{S}_{\text{риска}}$ – средняя площадь зоны риска в каждом срезе; $m_{\text{среза}}$ – масса всего среза; $\bar{S}_{\text{среза}}$ – средняя площадь всего среза.

Для расчета общей зоны риска (Зона_{риска}, %) использовали следующую формулу:

$$\text{Зона}_{\text{риска}} = \frac{\sum m_{\text{риска}}}{m_{\text{ЛЖ}}} \cdot 100,$$

где $\sum m_{\text{риска}}$ – арифметическая сумма значений масс зон риска всех срезов левого желудочка; $m_{\text{ЛЖ}}$ – масса левого желудочка.

После этого для идентификации зоны некроза срезы помещали в 1 %-ный раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре $37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была бледно-желтой. После 24-часовой инкубации срезов в 10 %-ном растворе формалина в термостате при температуре $37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ срезы сканировали повторно для определения соотношения площадей зоны риска и зоны некроза. При помощи компьютерной планиметрии для каждого среза миокарда левого желудочка определяли отношение средней площади зоны некроза в каждом срезе ($\bar{S}_{\text{некроза}}$) к средней площади всего среза ($\bar{S}_{\text{среза}}$). Массу зоны некроза в каждом срезе ($m_{\text{некроза}}$) для каждого отдельного среза вычисляли по формуле

$$m_{\text{некроза}} = \frac{\bar{S}_{\text{некроза}} m_{\text{среза}}}{\bar{S}_{\text{среза}}},$$

где $\bar{S}_{\text{некроза}}$ – средняя площадь зоны некроза в каждом срезе.

Для расчета общей зоны некроза (Зона_{некроза}, %) в миокарде левого желудочка крыс использовали формулу

$$\text{Зона}_{\text{некроза}} = \frac{\sum m_{\text{некроза}}}{\sum m_{\text{риска}}} \cdot 100,$$

где $\sum m_{\text{некроза}}$ – арифметическая сумма значений масс зон некроза всех срезов левого желудочка.

Изучение кардиопротекторной эффективности лактата при ишемии-реперфузии миокарда у крыс проводилось у животных, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 мМоль нейтрализованного раствора молочной кислоты (L-(+)-Lactic acid, $\geq 98\%$ (Sigma-Aldrich, США)), т. е. в дозе 10 мг/кг. Для изготовления нейтрализованного лактата для инъекций молочную кислоту растворяли в 0,9 %-ном растворе NaCl с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH (10 N).

Доза лактата (10 мг/кг) была выбрана нами с целью обеспечить его уровень в крови, близкий к тому, что имел место после 15-минутного наложения лигатур на обеих бедренных артериях [38, 39].

Уровень лактата в цельной крови, взятой из левой общей яремной вены, определяли при помощи анализатора Lactate Pro 2 (Arkray, Япония) малообъемным методом с помощью тест-полосок Lactate Pro 2 Test Strip для биохимических исследований (Arkray, Япония).

Полученные в исследовании результаты анализировали с использованием стандартных пакетов статистических программ Statistica 13.3 и GraphPad Prism. Для оценки нормальности распределения анализируемых показателей применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий полученных данных в случае их параметрического распределения оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони. Результаты исследования при их параметрическом распределении представляли в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости различий данных в случае их непараметрического распределения использовали критерий Краскала–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна. При непараметрическом распределении результаты исследования были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Уровень $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. Выживаемость крыс после острой коронарной окклюзии составила 71,6 % (38 крыс из 134 погибли в период ОИМ и последующей реперфузии). При этом в группе Контроль_{молод} выживаемость животных составила 85,7 %; в группе Контроль_{стар} – 54,5; в группе Лактат_{молод} – 85,7; в группе Лактат_{стар} – 70,6; в группе ОМ + Лактат_{молод} – 80,0; в группе ОМ + Лактат_{стар} – 66,7; в группе ГХЕ + Лактат_{молод} – 75,0; в группе ГХЕ + Лактат_{стар} – 66,7 %. Так, у старых крыс за время 30-минутной ишемии миокарда и последующей 120-минутной реперфузии имело место значительное снижение выживаемости по сравнению с молодыми крысами (погибло 27 старых и 11 молодых крыс), что свидетельствует о более чем двукратном снижении устойчивости миокарда старых крыс к повреждению, вызванному его длительной ишемией и реперфузией. В итоге в экспериментальных группах осталось по 12 крыс в каждой.

Содержание ОХ и ТГ в сыворотке крови молодых крыс ($n = 12$), которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 10 мл/кг, составило $2,72 \pm 0,08$ и $0,52 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно. У молодых крыс ($n = 12$) после интрагастрального введения 1 раз в сутки на протяжении 10 дней 10 %-ного раствора холестерина (Sigma-Aldrich, США), приготовленного на ОМ, в дозе 10 мл/кг содержание ОХ и ТГ в сыворотке крови составило $5,91 \pm 0,41$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению с молодыми животными, получившими ОМ) и $1,55 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению с молодыми животными, получившими ОМ).

Результаты биохимического исследования содержания ОХ и ТГ в сыворотке крови старых крыс без транзитной ГХЕ ($n = 12$), которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили ОМ в дозе 5 мл/кг, составило $2,81 \pm 0,10$ и $0,98 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно. У старых животных с ГХЕ ($n = 12$), которым в течение 10 дней интрагастрально 1 раз в сутки вводили 20 %-ный раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США), приготовленный на ОМ, в дозе 5 мл/кг, содержание ОХ и ТГ составило $6,98 \pm 0,44$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению со старыми животными без ГХЕ) и $2,73 \pm 0,13$ ммоль/л ($p < 0,01$ по сравнению со старыми животными без ГХЕ).

Во всех анализируемых группах старых и молодых крыс ЧСС на протяжении эксперимента статистически значимо не изменялась по сравнению с исходными значениями. Установлено, что в группах Контроль_{молод}, Контроль_{стар}, Лактат_{молод}, Лактат_{стар}, ОМ + Лактат_{молод}, ОМ + Лактат_{стар} и ГХЕ + Лактат_{молод}, ГХЕ + Лактат_{стар} во время ОИМ имело место статистически значимое снижение показателя АД_{ср} ($p < 0,05$) по сравнению с его исходными значениями. В начале реперфузии в группах Контроль_{стар}, Лактат_{стар}, ОМ + Лактат_{молод}, ОМ + Лактат_{стар}, ГХЕ + Лактат_{молод} и ГХЕ + Лактат_{стар} также имело место статистически значимое снижение показателя АД_{ср} ($p < 0,05$) по сравнению с его исходными значениями. Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у старых и молодых крыс представлено в таблице.

Изменение показателей гемодинамики у крыс исследуемых групп на протяжении эксперимента
Changes in hemodynamic parameters in rats of the studied groups during the experiment

Показатели гемодинамики		Контроль		Лактат		ОМ + Лактат		ГХЕ + Лактат	
		Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)	Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)	Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)	Молод. (n = 12)	Стар. (n = 12)
До начала ОИМ	АД _{ср}	81 ± 5	88 ± 5	82 ± 3	87 ± 5	82 ± 4	90 ± 5	80 ± 4	90 ± 6
	ЧСС	415 ± 16	448 ± 17	410 ± 15	439 ± 18	411 ± 15	442 ± 18	416 ± 16	439 ± 21
Начало ОИМ	АД _{ср}	68 ± 4*	70 ± 5*	69 ± 4*	71 ± 4*	68 ± 4*	75 ± 4*	68 ± 5*	74 ± 5*
	ЧСС	430 ± 14	408 ± 24	434 ± 16	404 ± 17	435 ± 18	412 ± 20	437 ± 19	437 ± 24
Начало реперфузии	АД _{ср}	75 ± 5	73 ± 4*	76 ± 4	74 ± 5*	75 ± 3	76 ± 6*	74 ± 3	77 ± 4*
	ЧСС	433 ± 23	407 ± 31	420 ± 23	399 ± 35	425 ± 20	405 ± 27	441 ± 18	431 ± 29
30' реперфузии	АД _{ср}	77 ± 4	76 ± 5	75 ± 4	77 ± 5	74 ± 4	76 ± 5	73 ± 4	79 ± 5
	ЧСС	439 ± 19	404 ± 24	424 ± 21	403 ± 29	427 ± 19	407 ± 27	445 ± 19	424 ± 27
60' реперфузии	АД _{ср}	76 ± 5	78 ± 6	78 ± 5	78 ± 4	77 ± 5	77 ± 5	75 ± 5	78 ± 4
	ЧСС	432 ± 16	398 ± 23	415 ± 21	406 ± 21	413 ± 21	405 ± 19	434 ± 24	429 ± 23
90' реперфузии	АД _{ср}	78 ± 4	78 ± 5	78 ± 4	80 ± 4	77 ± 4	79 ± 5	77 ± 5	81 ± 5
	ЧСС	420 ± 16	393 ± 25	417 ± 18	416 ± 24	415 ± 22	411 ± 21	436 ± 25	433 ± 27
120' реперфузии	АД _{ср}	80 ± 5	79 ± 5	80 ± 3	81 ± 5	79 ± 5	80 ± 4	79 ± 4	82 ± 4
	ЧСС	413 ± 17	387 ± 25	420 ± 17	421 ± 21	424 ± 23	419 ± 26	431 ± 21	436 ± 24

Примечание. * - $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с исходными значениями.

При проведении исследования установлено, что величина ДП в анализируемых группах крыс до начала острой коронарной окклюзии статистически значимо не различалась. Кроме того, на протяжении эксперимента во всех экспериментальных группах отличий ДП от его исходных значений также не выявлено ($p > 0,05$). Следовательно, были основания полагать, что животные всех анализируемых групп до начала эксперимента характеризовались сходной потребностью миокарда в кислороде.

При изучении антиаритмической эффективности лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной ГХЕ были получены следующие результаты продолжительности аритмий: Контроль_{молод} – 167 (49; 233) с; Контроль_{стар} – 237 (128; 331); Лактат_{молод} – 145 (27; 192); Лактат_{стар} – 97 (66; 154); ОМ + Лактат_{молод} – 153 (52; 208); ОМ + Лактат_{стар} – 158 (72; 241); ГХЕ + Лактат_{молод} – 105 (66; 192); ГХЕ + Лактат_{стар} – 259 (143; 351) с (рис. 1).

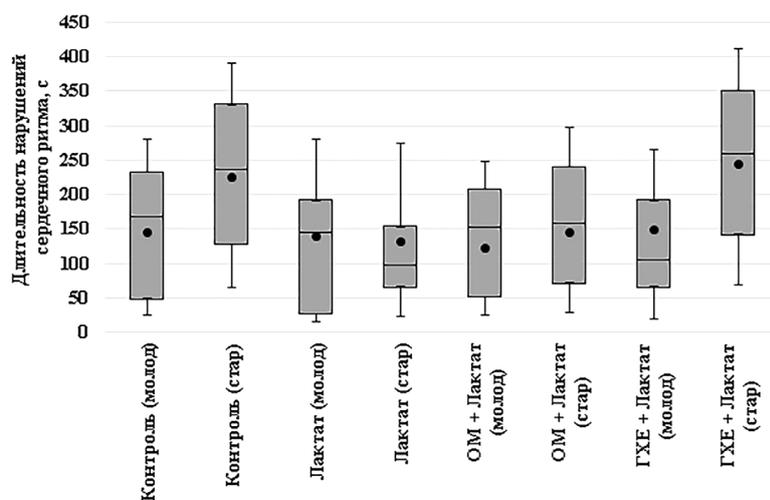


Рис. 1. Длительность нарушений сердечного ритма после 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда у крыс исследуемых групп

Fig. 1. Duration of cardiac arrhythmias after 30-minute ischemia and 120-minute myocardial reperfusion in rats of the studied groups

В ходе исследования также установлено, что в группе Контроль_{молод} у 9 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а у 11 животных данной группы была выявлена ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 10 крыс данной группы. В группе Контроль_{стар} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечались ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались также у 11 животных данной группы. В группе Лактат_{молод} в период острой коронарной окклюзии у 9 из 12 крыс отмечались ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 7 животных данной группы. В группе Лактат_{стар} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 10 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 8 животных данной группы. В группе ОМ + Лактат_{молод} в период 30-минутной ишемии миокарда ФЖ и ПЖТ были выявлены у 10 из 12 животных. Реперфузионные аритмии имели место у 9 животных данной группы. В группе ОМ + Лактат_{стар} в период острой коронарной окклюзии у 12 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 11 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 9 животных данной группы. В группе ГХЕ + Лактат_{молод} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 12 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 10 животных данной группы. В группе ГХЕ + Лактат_{стар} в период острой коронарной окклюзии у всех крыс отмечались ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались также у 11 животных данной группы.

Таким образом, длительность ишемических нарушений сердечного ритма в исследуемых группах старых и молодых крыс, подвергнутых ПостК с помощью лактата, сопоставима с таковой в группах контроля, что вполне объяснимо, учитывая то, что введение животным через 25 мин от начала реперфузии лактата не могло оказывать влияния на выраженность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ОИМ. Тем не менее, в группах ПостК с применением лактата отмечалась тенденция к снижению частоты встречаемости реперфузионных нарушений ритма и общей длительности нарушений сердечного ритма по сравнению с аналогичными показателями в контрольных группах без применения лактата.

При изучении инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной ГХЕ статистически значимых различий между анализируемыми группами по показателю размера зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. Так, зона ишемии в группе Контроль_{молод} составила 54 ± 3 %, в группе Контроль_{стар} – 55 ± 3 ; в группе Лактат_{молод} – 52 ± 4 ; в группе Лактат_{стар} – 53 ± 3 ; в группе ОМ + Лактат_{молод} – 52 ± 3 ; в группе ОМ + Лактат_{стар} – 55 ± 4 ; в группе ГХЕ + Лактат_{молод} – 53 ± 4 ; в группе ГХЕ + Лактат_{стар} – 54 ± 4 %. Таким образом, во всех анализируемых группах крыс размеры зоны риска в миокарде левого желудочка были сопоставимы (рис. 2).

Размер инфаркта является важным показателем повреждения миокарда из-за его влияния на сократимость сердца. Установлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе Контроль_{молод} составил 45 ± 4 %, а в группе Контроль_{стар} – 47 ± 5 %. После внутривенного введения животным лактата (10 мг/кг), которое осуществлялось через 25 мин после начала реперфузии, у крыс при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались следующие размеры зон некроза: в группе Лактат_{молод} – 33 ± 3 % ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{молод}), а в группе Лактат_{стар} – 35 ± 4 % ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{стар}). Размер зоны некроза в группах молодых и старых животных, которым ежедневно интрагастрально с помощью зонда вводилось ОМ на протяжении 10 дней, а затем внутривенно вводился лактат, был следующим: в группе ОМ + Лактат_{молод} – 35 ± 3 % ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{молод}), а в группе ОМ + Лактат_{стар} – 37 ± 5 % ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{стар}). После 10-дневного введения молодым крысам 10 %-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 10 мл/кг, а старым животным – 20 %-ного раствора холестерина на ОМ в дозе 5 мл/кг размер зоны некроза статистически значимо не отличался от исходного ($p > 0,05$): в группе ГХЕ + Лактат_{молод} – 42 ± 5 %, а в группе ГХЕ + Лактат_{стар} – 44 ± 4 % (рис. 3).

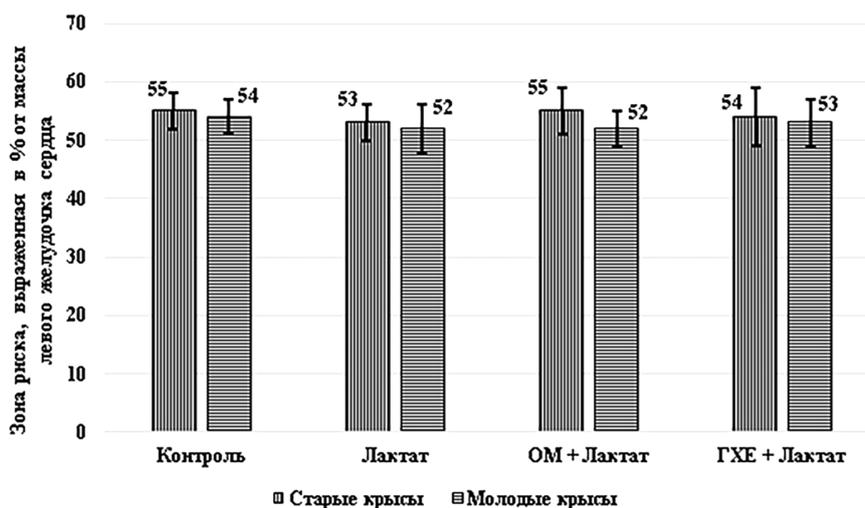


Рис. 2. Размер зоны риска у молодых и старых крыс в исследуемых группах
 Fig. 2. The size of the area at risk in young and old rats of the studied groups

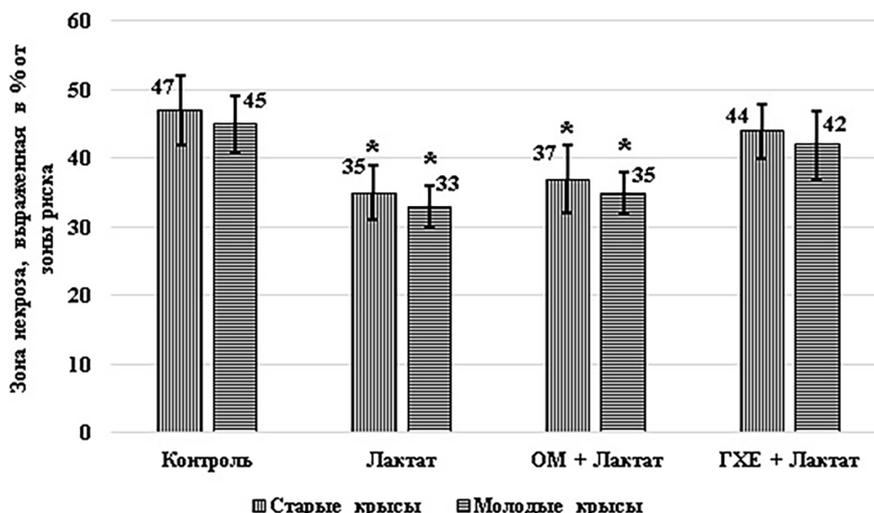


Рис. 3. Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка в исследуемых группах. * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) размеров зоны некроза по сравнению с соответствующими возрастными группами контроля
 Fig. 3. Necrosis area sizes in the left ventricular myocardium in the study groups. * – statistically significant differences ($p < 0.05$) in the necrosis area size compared with the corresponding age control groups

Следовательно, полученные данные свидетельствуют об отсутствии инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью лактата у молодых и старых крыс с ГХЕ. У молодых и старых крыс без ГХЕ, напротив, воспроизводится выраженный инфаркт-лимитирующий эффект ПостК с помощью лактата.

Согласно современным представлениям, размер очага некроза в миокарде зависит от множества факторов, в частности от длительности ишемии миокарда, состояния сосудистого русла, размера зоны риска, температуры тела, наличия сопутствующих заболеваний и нарушений обмена веществ, в том числе липидного обмена. Длительность ишемии миокарда и температура тела животных имели одинаковые значения во всех экспериментальных группах. Учитывая непродолжительный период (10 дней) экспериментального моделирования транзиторной ГХЕ, маловероятно, что в стенке кровеносных сосудов крыс с ГХЕ произошли значимые морфологические изменения, связанные с вызванным нарушением липидного обмена. Кроме того, согласно литературным данным, потребление крысами богатой холестерином пищи в течение длительного периода времени не приводит к развитию атеросклеротических изменений в сосудах [31].

Выявлению возможной причины отсутствия инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у экспериментальных животных с ГХЕ посвящено немало экспериментальных исследований. При этом большинство авторов указывают на повреждение различных компонентов RISK-киназного пути (The Reperfusion Injury Salvage Kinase), который инициируется при стимуляции рецепторов, связанных с G-белком (GPCRs), и имеет важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов ПостК. Показано, что отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у животных с экспериментальной моделью ГХЕ сопровождается существенным снижением фосфорилирования киназы гликоген-синтазы β , а также Akt (протеинкиназа B), ERK (Extracellular signal-regulated kinases), p70 рибосомальной S6 киназы (p70S6K), а уровень фосфорилирования данных киназ у животных с нормальным уровнем холестерина в сыворотке крови существенно выше по сравнению с таковым у животных с ГХЕ [34].

M. Sack с соавт. высказали предположение, что в условиях ГХЕ у экспериментальных животных отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК при ишемии-реперфузии миокарда может быть связано с нарушением синтеза NO, который также участвует в реализации кардиопротекторных эффектов ПостК [40]. Учитывая, что при ГХЕ нарастающая митохондриальная дисфункция приводит к повышению оксидации тетрагидробиоптерина и к снижению его содержания в клетке, потеря тетрагидробиоптерина как молекулы-кофактора эндотелиальной NO-синтазы сопровождается значительным снижением активности данного фермента.

Таким образом, принимая во внимание имеющиеся литературные данные, можно предположить, что повреждение RISK-киназного пути и нарушение синтеза NO у животных с ГХЕ могут объяснять отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью лактата у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ.

Заключение. Полученные данные дают основания полагать, что гиперлактатемия имеет значимость в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПостК у молодых и старых крыс. ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда приводит к повышению уровня лактата в крови крыс и оказывает инфаркт-лимитирующий эффект. ПостК с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка, но неэффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ. Следовательно, наличие такого фактора риска ССЗ, как ГХЕ, может служить критерием для исключения применения ПостК с помощью лактата в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Полученные знания о биохимических механизмах кардиопротекторной эффективности ДИПостК послужат научным обоснованием для разработки новых подходов к профилактике и лечению ССЗ, патогенез которых связан с недостаточным кровоснабжением миокарда и тканевой гипоксии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Кардиопротективный эффект дистантного посткондиционирования: механизмы и возможность клинического применения / Л. Н. Маслов [и др.] // *Клин. медицина.* – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 650–656.
2. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация / А. Е. Баутин [и др.] // *Трансляц. медицина.* – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 50–62.
3. Heusch, G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning / G. Heusch // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116, N 4. – P. 674–699. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
4. Donato, M. Protecting the heart from ischemia/reperfusion injury: an update on remote ischemic preconditioning and postconditioning / M. Donato, P. Evelson, R. J. Gelpi // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 32, N 6. – P. 784–790. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000447>
5. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Z.-Q. Zhao [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285, N 2. – P. H579–H588. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
6. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2012. – Vol. 97, N 8. – P. 908–917. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>

7. Remote ischemic postconditioning (RIPC) of the upper arm results in protection from cardiac ischemia-reperfusion injury following primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) / B. Cao [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 1017–1026. <https://doi.org/10.12659/msm.908247>
8. Висмонт, Ф. И. Периферические М-холинореактивные системы в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте / Ф. И. Висмонт, С. Н. Чепелев, П. Ф. Юшкевич // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 424–433.
9. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart / J. J. Montoya [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 58, N 4. – P. 392–398. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318226bcf7>
10. Чепелев, С. Н. О значимости монооксида азота в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 353–364.
11. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an *in vitro* study / C. Groussard [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2000. – Vol. 89, N 1. – P. 169–175. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>
12. Клинические аспекты динамики лактата крови во время операции на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения / Н. А. Трекова [и др.] // *Анестезиология и реанимация.* – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 324–329.
13. Brooks, G. A. The science and translation of lactate shuttle theory / G. A. Brooks // *Cell Metabolism.* – 2018. – Vol. 27, N 4. – P. 757–785. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>
14. Ritterhoff, J. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters / J. Ritterhoff, R. Tian // *Cardiovasc. Res.* – 2017. – Vol. 113, N 4. – P. 411–421. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx017>
15. Placental production and foetal utilisation of lactate and pyruvate / L. I. Burd [et al.] // *Nature.* – 1975. – Vol. 254, N 5502. – P. 710–711. <https://doi.org/10.1038/254710a0>
16. Werner, J. C. Lactate metabolism of isolated, perfused fetal, and newborn pig hearts / J. C. Werner, R. E. Sicard // *Pediatr. Res.* – 1987. – Vol. 22, N 5. – P. 552–556. <https://doi.org/10.1203/00006450-198711000-00016>
17. Evans, R. K. Effect of myocardial volume overload and heart failure on lactate transport into isolated cardiac myocytes / R. K. Evans, D. D. Schwartz, L. B. Gladden // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 94, N 3. – P. 1169–1176. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00778.2002>
18. Zebrafish heart regeneration occurs by cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation / C. Jopling [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 464, N 7288. – P. 606–609. <https://doi.org/10.1038/nature08899>
19. *In vivo* activation of a conserved microRNA program induces mammalian heart regeneration / A. Aguirre [et al.] // *Cell Stem Cell.* – 2014. – Vol. 15, N 5. – P. 589–604. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.10.003>
20. Lactate promotes cardiomyocyte dedifferentiation through metabolic reprogramming / J. Ordoño [et al.] // *bioRxiv.* – 2020. – Art. ID 220837392. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.213736>
21. Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice / J. Zhang [et al.] // *Cardiovasc. Therapeutics.* – 2021. – Vol. 2021. – Art. ID 5530541. <https://doi.org/10.1155/2021/5530541>
22. Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans / B. C. Bergman [et al.] // *J. Physiol.* – 2009. – Vol. 587, N 9. – P. 2087–2099. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.168286>
23. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial / M. Nalos [et al.] // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, N 2. – P. R48. <https://doi.org/10.1186/cc13793>
24. Impact of postconditioning with lactate-enriched blood on in-hospital outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction / T. Koyama [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 220. – P. 146–148. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.176>
25. Ageing, sex, and cardioprotection / M. Ruiz-Meana [et al.] // *Brit. J. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 177, N 23. – P. 5270–5286. <https://doi.org/10.1111/bph.14951>
26. Effect of hypercholesterolaemia on myocardial function, ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote conditioning / I. Andreadou [et al.] // *Brit. J. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174, N 12. – P. 1555–1569. <https://doi.org/10.1111/bph.13704>
27. Gizak, A. Cell-to-cell lactate shuttle operates in heart and is important in age-related heart failure / A. Gizak, J. A. McCubrey, D. Rakus // *Aging.* – 2020. – Vol. 12, N 4. – P. 3388–3406. <https://doi.org/10.18632/aging.102818>
28. Влияние пожилого возраста на кардиопротекторную эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте / С. Н. Чепелев [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларусі.* – 2021. – Т. 65, № 2. – С. 207–216.
29. Failure to protect against myocardial ischemia-reperfusion injury with sevoflurane postconditioning in old rats *in vivo* / H. Li [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2013. – Vol. 57, N 8. – P. 1024–1031. <https://doi.org/10.1111/aas.12156>
30. Sevoflurane postconditioning affects post-ischaemic myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channel function and apoptosis in ageing rats / J. J. Jiang [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2016. – Vol. 43, N 5. – P. 552–561. <https://doi.org/10.1111/1440-1681>
31. Ferdinandy, P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning / P. Ferdinandy, R. Schulz, G. Baxter // *Pharmacol. Rev.* – 2007. – Vol. 59, N 4. – P. 418–458. <https://doi.org/10.1124/pr.107.06002>
32. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering / S. H. Wilson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21, N 1. – P. 122–128. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.1.122>

33. Effect of hypercholesterolemia on myocardial necrosis and apoptosis in the setting of ischemia-reperfusion / R. M. Osipov [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, N 11S. – P. S22–S30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842724>
34. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β and the mitochondrial permeability transition pore / N. Wu [et al.] // *Cell. Biochem. Biophys.* – 2014. – Vol. 69, N 1. – P. 123–130. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9778-2>
35. Hyperlipidemia does not prevent the cardioprotection by postconditioning against myocardial ischemia/reperfusion injury and the involvement of hypoxia inducible factor-1 alpha upregulation / H. Zhao [et al.] // *Acta Biochim. Biophys. Sin.* – 2009. – Vol. 41, N 9. – P. 745–753. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmp063>
36. Cardioprotection by postconditioning in conscious rats is limited to coronary occlusions <45 min / X.-L. Tang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291, N 5. – P. H2308–H2317. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00479.2006>
37. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique / M. C. Fishbein [et al.] // *Am. Heart J.* – 1981. – Vol. 101, N 5. – P. 593–600. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90226-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90226-x)
38. Кардиопротекторная эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с транзиторной гиперхолестеринемией / С. Н. Чепелев [и др.] // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 135–146.
39. Чепелев, С. Н. О Значимости гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт, С. В. Губкин // *Докл. Нац. акад. наук Беларусі.* – 2020. – Т. 64, № 3. – С. 332–340.
40. Sack, M. The role of comorbidities in cardioprotection / M. Sack, E. Murphy // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 16, N 3–4. – P. 267–272. <https://doi.org/10.1177/1074248411408313>

References

1. Maslov L. N., Tsubul'nikov S. Yu., Tsepokina A. V., Khutornaya M. V., Kutikhin A. G., Gurin A. V., Basalai M. V., Mrochek A. G. Cardioprotective effect of remote postconditioning: mechanisms and possibilities of clinical application. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2016, vol. 94, no. 9, pp. 650–656 (in Russian).
2. Bautin A. E., Karpova L. I., Marichev A. O., Tashkhanov D. M., Naumenko V. S., Galagudza M. M. Cardioprotective effects of ischemic conditioning: current concepts of mechanisms, experimental evidence, clinical implementation. *Translyatsionnaya meditsina* [Translational medicine], 2016, vol. 3, no. 1, pp. 50–62 (in Russian).
3. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre, post, and remote conditioning. *Circulation Research*, 2015, vol. 116, no. 4, pp. 674–699. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
4. Donato M., Evelson P., Gelpi R. J. Protecting the heart from ischemia/reperfusion injury: an update on remote ischemic preconditioning and postconditioning. *Current Opinion in Cardiology*, 2017, vol. 32, no. 6, pp. 784–790. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000447>
5. Zhao Z.-Q., Corvera J. S., Halcos M. E., Kerendi F., Wang N. P., Guyton R. A., Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, 2003, vol. 285, no. 2, pp. H579–H588. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
6. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S., Mrochek A., Pernow J., Sjöquist P. O., Ackland G. L., Gourine A. V., Gourine A. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Experimental Physiology*, 2012, vol. 97, no. 8, pp. 908–917 (in Russian).
7. Cao B., Wang H., Zhang C., Xia M., Yang X. Remote ischemic postconditioning (RIPC) of the upper arm results in protection from cardiac ischemia-reperfusion injury following primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute st-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Medical Science Monitor*, 2018, vol. 24, pp. 1017–1026. <https://doi.org/10.12659/msm.908247>
8. Vismont F. I., Chepelev S. N., Yushkevich P. F. Peripheral M-choline-reactive systems in the infarct-limited effect implementation of remote ischemic postconditioning during ischemia-reperfusion of myocardium in experiment. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 424–433 (in Russian).
9. Montoya J. J., Fernández N., Monge L., Diéguez G., Villalón A. L. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2011, vol. 58, no. 4, pp. 392–398. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318226bcf7>
10. Chepelev S. N., Vismont F. I. Significance of nitrogen monoxide in the implementation of the infarctlimiting effect of remote ischemic postconditioning in myocardial ischemia-reperfusion in young and old rats. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 353–364 (in Russian).
11. Groussard C., Morel I., Chevanne M., Monnier M., Cillard J., Delamarque A. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an *in vitro* study. *Journal of Applied Physiology (1985)*, 2000, vol. 89, no. 1, pp. 169–175. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.169>
12. Trekova N. A., Aksef'rod B. A., Yudichev I. I., Gus'kov D. A., Markin A. V., Popov A. M. Clinical aspects of the dynamics of blood lactate during surgery on the heart and aorta under conditions of cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i reanimatologiya* [Anesthesia and resuscitation], 2016, vol. 61, no. 5, pp. 324–329.

13. Brooks G. A. The science and translation of lactate shuttle theory. *Cell Metabolism*, 2018, vol. 27, no. 4, pp. 757–785. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>
14. Ritterhoff J., Tian R. Metabolism in cardiomyopathy: every substrate matters. *Cardiovascular Research*, 2017, vol. 113, no. 4, pp. 411–421. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx017>
15. Burd L., Jones M., Simmons M., Makowski E. L., Meschia G., Battaglia F. C. Placental production and foetal utilisation of lactate and pyruvate. *Nature*, 1975, vol. 254, no. 5502, pp. 710–711. <https://doi.org/10.1038/254710a0>
16. Werner J. C., Sicard R. E. Lactate metabolism of isolated, perfused fetal, and newborn pig hearts. *Pediatric Research*, 1987, vol. 22, no. 5, pp. 552–556. <https://doi.org/10.1203/00006450-198711000-00016>
17. Evans R. K., Schwartz D. D., Gladden L. B. Effect of myocardial volume overload and heart failure on lactate transport into isolated cardiac myocytes. *Journal of Applied Physiology*, 2003, vol. 94, no. 3, pp. 1169–1176. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00778.2002>
18. Jopling C., Sleep E., Raya M., Martí M., Raya A., Belmonte J. C. I. Zebrafish heart regeneration occurs by cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nature*, 2010, vol. 464, no. 7288, pp. 606–609. <https://doi.org/10.1038/nature08899>
19. Aguirre A., Montserrat N., Zacchigna S., Nivet E., Hishida T., Krause M. N. [et al.]. *In vivo* activation of a conserved microRNA program induces mammalian heart regeneration. *Cell Stem Cell*, 2014, vol. 15, no. 5, pp. 589–604. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.10.003>
20. Ordoño J., Pérez-Amodio S., Ball K., Aguirre A., Engel E. Lactate promotes cardiomyocyte dedifferentiation through metabolic reprogramming. *bioRxiv*, 2020, art. ID 220837392. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.213736>
21. Zhang J., Huang F., Chen L., Li G., Lei W., Zhao J., Liao Y., Li Y., Li C., Chen M. Sodium lactate accelerates M2 macrophage polarization and improves cardiac function after myocardial infarction in mice. *Cardiovascular Therapeutics*, 2021, vol. 2021, art. ID 5530541. <https://doi.org/10.1155/2021/5530541>
22. Bergman B. C., Tsvetkova T., Lowes B., Wolfel E. E. Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans. *Journal of Physiology*, 2009, vol. 587, no. 9, pp. 2087–2099. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.168286>
23. Nalos M., Leverve X. M., Huang S. J., Weisbrodt L., Parkin R., Seppelt I. M., Ting I., Mclean A. S. Half-molar sodium lactate infusion improves cardiac performance in acute heart failure: a pilot randomised controlled clinical trial. *Critical Care*, 2014, vol. 18, no. 2, p. R48. <https://doi.org/10.1186/cc13793>
24. Koyama T., Munakata M., Akima T., Kageyama T., Shibata M., Moritani K., Kanki H., Ishikawa S., Mitamura H. Impact of postconditioning with lactate-enriched blood on in-hospital outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*, 2016, vol. 220, pp. 146–148. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.176>
25. Ruiz-Meana M., Boengler K., Garcia-Dorado D., Hausenloy D. J., Kaambre T., Kararigas G., Perrino C., Schulz R., Ytrehus K. Ageing, sex, and cardioprotection. *British Journal of Pharmacology*, 2019, vol. 177, no. 23, pp. 5270–5286. <https://doi.org/10.1111/bph.14951>
26. Andreadou I., Iliodromitis E. K., Lazou A., Görbe A., Giricz Z., Schulz R., Ferdinandy P. Effect of hypercholesterolemia on myocardial function, ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote preconditioning. *British Journal of Pharmacology*, 2017, vol. 174, no. 12, pp. 1555–1569. <https://doi.org/10.1111/bph.13704>
27. Gizak A., McCubrey J. A., Rakus D. Cell-to-cell lactate shuttle operates in heart and is important in age-related heart failure. *Aging*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 3388–3406. <https://doi.org/10.18632/aging.102818>
28. Chepelev S. N., Vismont F. I., Gubkin S. V., Maslov L. N. The influence of old age on cardioprotective efficiency of pharmacological postconditioning using lactic acid in ischemia-reperfusion of the myocardium in experiment. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2021, vol. 65, no. 2, pp. 207–216 (in Russian).
29. Li H., Zhou C., Chen D., Fang N., Yao Y., Li L. Failure to protect against myocardial ischemia-reperfusion injury with sevoflurane postconditioning in old rats *in vivo*. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2013, vol. 57, no. 8, pp. 1024–1031. <https://doi.org/10.1111/aas.12156>
30. Jiang J. J., Li C., Li H., Zhang L., Lin Z. H., Fu B. J., Zeng Y. M. Sevoflurane postconditioning affects post-ischaemic myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channel function and apoptosis in ageing rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2016, vol. 43, no. 5, pp. 552–561. <https://doi.org/10.1111/1440-1681>
31. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G. F. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning. *Pharmacological Reviews*, 2007, vol. 59, no. 4, pp. 418–458. <https://doi.org/10.1124/pr.107.06002>
32. Wilson S. H., Simari R. D., Best P. J. M., Peterson T. E., Lerman L. O., Aviram M., Nath K. A., Holmes Jr D. R., Lerman A. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2001, vol. 21, no. 1, pp. 122–128. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.1.122>
33. Osipov R. M., Bianchi C., Feng J., Clements R. T., Liu Y., Robich M. P., Glazer H. P., Sodha N. R., Sellke F. W. Effect of hypercholesterolemia on myocardial necrosis and apoptosis in the setting of ischemia-reperfusion. *Circulation*, 2009, vol. 120, no. 11S, pp. S22–S30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842724>
34. Wu N., Zhang X., Guan Y., Shu W., Jia P., Jia D. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β and the mitochondrial permeability transition pore. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2014, vol. 69, no. 1, pp. 123–130. <https://doi.org/10.1007/s12013-013-9778-2>
35. Zhao H., Wang Y., Wu Y., Li X., Yang G., Ma X., Zhao R., Liu H. Hyperlipidemia does not prevent the cardioprotection by postconditioning against myocardial ischemia/reperfusion injury and the involvement of hypoxia inducible factor-1 alpha upregulation. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2009, vol. 41, no. 9, pp. 745–753. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmp063>

36. Tang X.-L., Sato H., Tiwari S., Dawn B., Bi Q., Li Q., Shirk G., Bolli R. Cardioprotection by postconditioning in conscious rats is limited to coronary occlusions <45 min. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2006, vol. 291, no. 5, pp. H2308–H2317. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00479.2006>

37. Fishbein M. C., Meerbaum S., Rit J., Lando U., Kanmatsuse K., Mercier J. C., Corday E., Ganz W. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *American Heart Journal*, 1981, vol. 101, no. 5, pp. 593–600. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90226-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90226-x)

38. Chepelev S. N., Vismont F. I., Gubkin S. V., Maslov L. N. Cardioprotective efficiency of pharmacological postconditioning using lactic acid in ischemia-reperfusion of the myocardium in rats with transitional hypercholesterolemia. *Vestsi Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 135–146 (in Russian).

39. Chepelev S. N., Vismont F. I., Gubkin S. V. On the significance of hyperlactatemia in the implementation of the infarct-limiting effect of remote ischemic postconditioning in myocardial ischemia-reperfusion in the experiment. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2020, vol. 64, no. 3, pp. 332–340 (in Russian).

40. Sack M., Murphy E. The role of comorbidities in cardioprotection. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 2011, vol. 16, no. 3–4, pp. 267–272. <https://doi.org/10.1177/1074248411408313>

Информация об авторах

Чепелев Сергей Николаевич – ст. преподаватель. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: drsergel991@gmail.com

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by

Губкин Сергей Владимирович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, директор. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: gubkin@yandex.ru

Information about the authors

Sergey N. Chepelev – Senior Lecturer. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: drsergel991@gmail.com

Frantisek I. Vismont – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by

Sergey V. Goubkin – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gubkin@yandex.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616-006.66
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-151-159>

Поступила в редакцию 06.12.2021
Received 06.12.2021

К. В. Поддубный, П. Д. Демешко, В. В. Синайко, С. А. Красный, С. Л. Поляков

*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь*

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ, СОВМЕЩЕННОЙ С КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ, С 18F-PSMA-1007 В ВЫЯВЛЕНИИ МЕСТНОГО РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Аннотация. В случае биохимического рецидива (БхР) рака предстательной железы (РПЖ) важным является разграничение местного рецидива в ложе и системного прогрессирования заболевания. Традиционные методы визуализации имеют ограниченные возможности, особенно у пациентов с невысоким уровнем простатического специфического антигена (ПСА). В последние годы возросла роль позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с PSMA-мечеными лигандами, однако в настоящее время не существует единого мнения об эффективности этого метода в выявлении местного рецидива заболевания.

Цель исследования – изучить диагностические возможности ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 в выявлении местного рецидива РПЖ.

В исследование были включены 57 пациентов, которым по поводу БхР после радикальной простатэктомии выполнена ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007, и, согласно полученным результатам, отсутствовали отдаленные и/или регионарные метастазы. У 53 (93,0 %) пациентов клинически верифицирован местный рецидив.

Диагностическая чувствительность (ДЧ) ПЭТ/КТ в выявлении местного рецидива составила 58,5 %, диагностическая специфичность – 75,0, положительное предсказательное значение – 96,9, негативное предсказательное значение – 12,0 %. По данным мультивариантного анализа, только уровень ПСА оказался статистически значимо ассоциирован с истинно положительными находками при ПЭТ/КТ ($p = 0,02$).

По данным многофакторного анализа, уровень ПСА является независимым фактором, влияющим на ДЧ ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 в выявлении местного рецидива ($p < 0,05$). В группе пациентов с низким уровнем ПСА ДЧ составила всего 20,0 %. В связи с этим негативный результат ПЭТ/КТ при ПСА $< 0,5$ нг/мл не является основанием для отсрочки начала «спасительной» лучевой терапии.

Ключевые слова: ПЭТ/КТ, рак предстательной железы, 18F-PSMA-1007, биохимический рецидив, радикальная простатэктомия

Для цитирования: Диагностические возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-PSMA-1007 в выявлении местного рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / К. В. Поддубный [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 151–159. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-151-159>

Kiryl V. Paddubny, Pavel D. Dziameshka, Valery V. Sinaika, Sergey A. Krasny, Sergey L. Polyakov

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

DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY COMBINED WITH COMPUTED TOMOGRAPHY WITH 18F-PSMA-1007 FOR DETECTING LOCAL RECURRENCE OF PROSTATE CANCER AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

Abstract. In the situation of biochemical recurrence (BCR) of prostate cancer (PCa) it is important to distinguish between local recurrence in the prostate bed and systemic disease progression. Conventional imaging modalities have a limited role, especially in patients with low prostate specific antigen (PSA) levels. In recent years, the role of positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) with PSMA-labeled ligands has grown, but there is currently no consensus on the role and effectiveness of the method in detecting local recurrence of the disease.

The aim of the study was to analyze the diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in detecting local recurrence of prostate cancer.

The study included 57 patients with BCR after radical prostatectomy, who underwent PET/CT with 18F-PSMA-1007 and according to its results there were no distant and/or regional metastases. Local recurrence was clinically verified in 53 (93.0%) patients.

The sensitivity of PET/CT in detecting local recurrence was 58.5 %, specificity – 75.0, positive predictive value – 96.9, negative predictive value – 12.0 %. According to multivariate analysis, only PSA level was significantly associated with true-positive PET/CT findings ($p = 0.02$).

According to multivariate analysis, PSA level is an independent predictive factor of 18F-PSMA-1007 PET/CT sensitivity in detecting local recurrence ($p < 0.05$). In the subgroup of patients with a low PSA level sensitivity was only 20.0 %. Therefore, a negative PET/CT scan at PSA level < 0.5 ng/ml is not a reason for delay the initiation of salvage radiation therapy.

Keywords: PET/CT, prostate cancer, 18F-PSMA-1007, biochemical recurrence, radical prostatectomy

For citation: Paddubny K. V., Dziameshka P. D., Sinaika V. V., Krasny S. A., Polyakov S. L. Diagnostic performance of positron emission tomography combined with computed tomography with 18F-PSMA-1007 for detecting local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 151–159 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-151-159>

Введение. Радикальная простатэктомия (РПЭ) является одним из наиболее эффективных методов лечения как локализованного рака предстательной железы (РПЖ), так и местнораспространенных резектабельных форм [1, 2]. Однако, несмотря на то что данный вид лечения обладает высокой онкологической эффективностью, у 18–33 % пациентов со временем развивается биохимический рецидив (БхР) [3–5], обычно проявляющийся бессимптомным повышением уровня простатического специфического антигена (ПСА). Стандартного метода лечения данной категории пациентов не существует, а возможные варианты включают динамическое наблюдение, «спасительную» лучевую терапию, гормональную терапию, локальное лечение олигометастазов. В таких случаях важным является разграничение местного рецидива в ложе железы и системного прогрессирования заболевания (в первую очередь метастатического поражения костных структур и лимфатических узлов) ввиду различной тактики лечения пациентов [6].

Цель исследования – изучить диагностические возможности позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с 18F-PSMA-1007 в выявлении местного рецидива рака предстательной железы.

Материалы и методы исследования. В рамках проведенного исследования были оценены данные обследования и динамического наблюдения за 77 пациентами, которым в период с 2019 по 2021 г. в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова по поводу БхР после РПЭ выполнена ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007.

Обследование осуществлялось на ПЭТ/КТ-сканерах Discovery IQ и Discovery 710 (General Electric, США). Пациентам не предписывалось соблюдение диеты или предварительное голодание при подготовке к исследованию. Активность радиофармпрепарата (РФП) определяли из расчета 3,0–3,5 МБк на 1 кг массы тела пациента. ПЭТ/КТ-исследование начинали через 90 мин после введения РФП и осуществляли нативное КТ-сканирование с последующим ПЭТ-сканированием в статическом 3D-режиме сбора данных продолжительностью 3 мин на одну «кровать». Зона сканирования включала в себя «все тело» – от верхней точки свода черепа до верхней трети бедра. Коррекцию аттенуации ПЭТ-сканов осуществляли по данным КТ.

Анализ реконструированных ПЭТ/КТ-изображений осуществлялся на рабочей станции двумя специалистами – врачом-рентгенологом и врачом радионуклидной диагностики. Изображения оценивали по визуальным и полуколичественным критериям. Визуальный анализ выполняли с помощью серой и цветной шкал в трех проекциях, с построением трехмерных изображений проекции максимальной интенсивности (МПИ). Анатомическое картирование обеспечивалось при совмещении ПЭТ- и КТ-сканов (fusion-изображения).

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

отсутствие при ПЭТ/КТ признаков отдаленных и/или регионарных метастазов (полностью негативный результат ПЭТ либо диагностирован местный рецидив);

отсутствие андрогенной депривационной терапии до проведения обследования;

наличие данных об уровне ПСА перед проведением ПЭТ/КТ, а также для расчета показателей кинетики ПСА;

отсутствие поражения регионарных лимфоузлов по данным послеоперационного морфологического исследования (pN0).

Из 77 пациентов лучевая терапия (ЛТ) на зону ложа простаты была проведена 55 пациентам (медиана СОД составила 66 Гр). У 53 было констатировано снижение уровня ПСА через 3 мес. после окончания ЛТ либо через 3 мес. после окончания краткосрочной андрогенной депривации

на фоне ЛТ (клиническая верификация местного рецидива). У 2 пациентов эффект от лучевого лечения отсутствовал и при дальнейшем наблюдении отмечался рост ПСА в динамике. У 2 пациентов отмечалось снижение уровня ПСА без лечения. Из анализа результатов исследования были исключены 20 пациентов, 17 из которых была назначена длительная андрогенная депривационная терапия, еще 3 выбыли из-под наблюдения.

Таким образом, в окончательный анализ результатов исследования включены сведения о 57 пациентах (средний возраст 67 (50–79) лет), которым была выполнена ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов ($n = 57$)Table 1. General characteristics of patients ($n = 57$)

Показатель	Кол-во пациентов
Патоморфологическая стадия:	
pT2:	33 (57,9 %)
pT2a	5
pT2b	4
pT2c	24
pT3:	24 (42,1 %)
pT3a	14
pT3b	10
Сумма Глисона:	
6	12 (21,0 %)
≥ 7	45 (79,0 %)
Уровень ПСА на момент ПЭТ/КТ, нг/мл:	
медиана	0,82 (0,2–4,7)
$\leq 0,5$	23 (40,3 %)
0,51–1,0	7 (12,3 %)
1,1–2,0	9 (15,8 %)
$> 2,0$	18 (31,6 %)
Время удвоения ПСА (ВУ-ПСА), мес.:	
медиана	7,95 (1,9–88,5)
$< 6,0$	18 (31,6 %)
$\geq 6,0$	39 (68,4 %)
Скорость прироста ПСА (СП-ПСА), нг/мл в месяц:	
медиана	0,01 (0,001–0,75)
$\leq 0,1$	48 (84,2 %)
$> 0,1$	9 (15,8 %)

Для оценки диагностических возможностей ПЭТ/КТ в выявлении местного рецидива РПЖ вычислены диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), положительное предсказательное значение (ППЗ), негативное предсказательное значение (НПЗ) метода. Для определения факторов, влияющих на информативность метода, были выполнены моновариантный и мультивариантный регрессионные логистические анализы, вычислены отношения шансов (ОШ), их 95 %-ные доверительные интервалы (ДИ) и статистическая значимость. Анализ результатов исследования проводили с использованием программных пакетов SPSS 16.0.

Результаты исследования. Из 57 включенных в анализ пациентов у 53 (93,0 %) имел место местный рецидив рака простаты (согласно принятым за основу стандартам сравнения). Из их числа у 31 (58,5 %) пациента были получены истинно положительные результаты ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 (рис. 1).

Ложноотрицательные заключения в отношении местного рецидива составили 41,5 %.

В 4 (7,0 %) случаях местный рецидив был исключен на основании результатов наблюдения за пациентами в динамике, причем по данным ПЭТ/КТ рецидивная опухоль в ложе железы не определялась у 3 (75,0 %) мужчин (истинно отрицательные результаты).

Ложноположительные находки имели место в 1 случае (рис. 2).

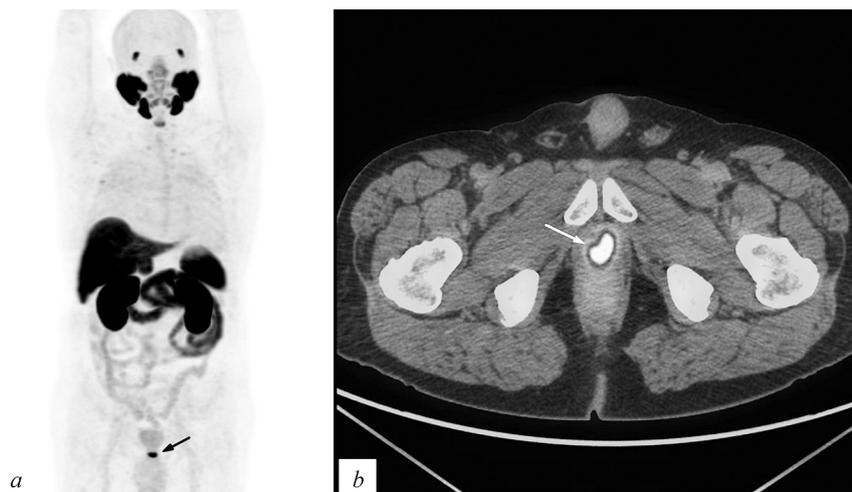


Рис. 1. ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007: *a* – ПЭТ-МІР (проекция максимальной интенсивности) во фронтальной проекции; *b* – ПЭТ/КТ в аксиальной проекции. В области везикуретрального анастомоза (указан стрелками) выявляется очаг интенсивной гиперэкспрессии PSMA. Уровень ПСА – 0,25 нг/мл, время от радикальной простатэктомии до развития БхР – 15 мес. После проведения лучевой терапии отмечено снижение уровня ПСА до 0,07 нг/мл (клинически доказанный местный рецидив)

Fig. 1. 18F-PSMA-1007 PET/CT: *a* – PET-MIP (maximal intensity projection), frontal projection; *b* – PET/CT, axial projection. A focus of intense PSMA overexpression is visible in the area of the vesicourethral anastomosis (indicated by arrows). The PSA level was 0.25 ng/ml, the time from radical prostatectomy to BR was 15 months. After radiation treatment the PSA level decreased to 0.07 ng/ml (clinically proven local recurrence)

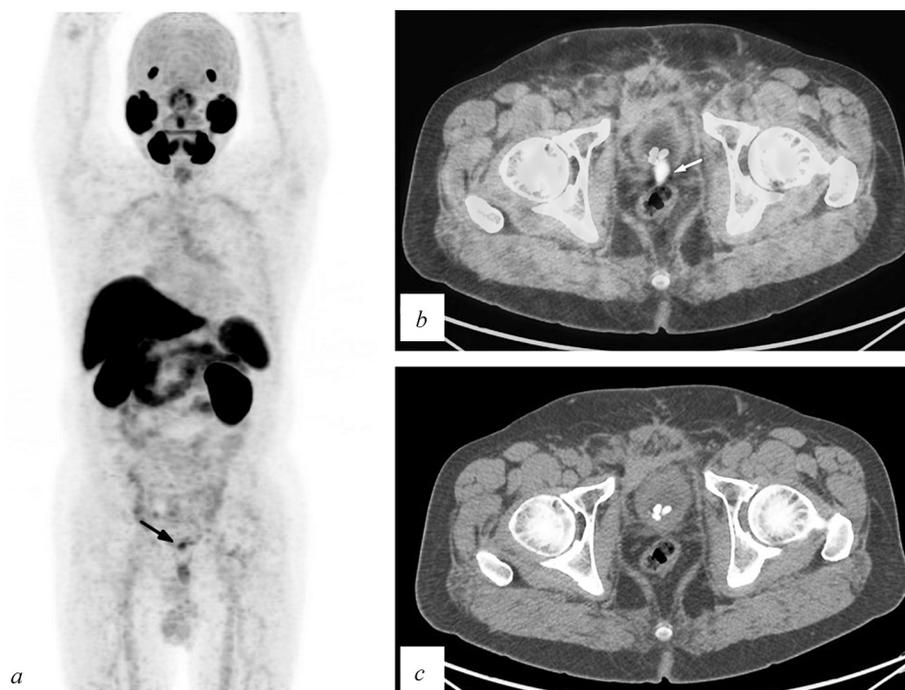


Рис. 2. ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007: *a* – ПЭТ-МІР (проекция максимальной интенсивности) во фронтальной проекции; *b* – ПЭТ/КТ в аксиальной проекции, *c* – КТ в аксиальной проекции. В области задней стенки мочевого пузыря (указана стрелками) выявляется очаг умеренной экспрессии PSMA, в просвете мочевого пузыря видны множественные конкременты. После цистостомии и извлечения конкрементов отмечено снижение уровня ПСА, при исследовании биопсийного материала опухолевого роста не обнаружено

Fig. 2. 18F-PSMA-1007 PET/CT: *a* – PET-MIP (maximal intensity projection), frontal projection; *b* – PET/CT, axial projection, *c* – CT, axial projection. In the area of the posterior wall of the bladder (indicated by arrows) a focus of moderate PSMA expression is revealed, multiple are visible in the bladder. After cystostomy and removal of stones PSA level decreased; the tumor was not detected in the biopsy material

Данные о соотношении результатов ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 и стандартов сравнения представлены в табл. 2.

ДЧ ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 в выявлении местного рецидива в общей когорте обследованных пациентов составила 58,5 % (95 % ДИ 54,5–60,3), ДС – 75,0 % (95 % ДИ 22,6–98,7), ППЗ – 96,9 % (95 % ДИ 90,3–99,8), НПЗ – 12,0 % (95 % ДИ 3,6–15,8).

Учитывая высокое ППЗ, с целью определения факторов, ассоциированных с истинно положительными результатами ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007, проведен монофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 3).

Таблица 2. Соотношение результатов ПЭТ/КТ и стандартов сравнения

Table 2. Correlation of the PET/CT results with the comparison standards

Результат ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007	Стандарт сравнения, абс. (%)		Всего, абс. (%)
	местный рецидив	местного рецидива нет	
Местный рецидив	31 (96,9)	1 (3,1)	32 (100)
Местного рецидива нет	22 (88,0)	3 (12,0)	25 (100)
Итого, абс. (%)	55 (100)	2 (100)	57 (100)

Таблица 3. Монофакторный анализ

Table 3. Monofactor analysis

Переменная	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>
рТ2 против рТ3	2,5	0,8–7,2	0,1
Сумма Глисона: 6 против 7–10	1,4	0,4–4,9	0,6
СП-ПСА, нг/мл в месяц	1,2	0,9–1,1	0,02
ВУ-ПСА, мес.	0,9	0,8–1,1	0,2
Уровень ПСА на момент ПЭТ/КТ, нг/мл	3,4	1,6–7,1	0,001

Как следует из представленных данных, в моновариантном анализе только уровень ПСА и темп его прироста продемонстрировали статистически значимое прогностическое значение, а степень местной распространенности – тенденцию к статистической значимости ($p_{\text{логист. регрессия}} = 0,1$). Указанные переменные включены в многофакторный анализ (табл. 4).

Таблица 4. Многофакторный анализ

Table 4. Multivariate analysis

Переменная	ОШ	95 % ДИ	<i>p</i>
рТ2 против рТ3	0,9	0,3–3,8	0,9
СП-ПСА, нг/мл в месяц	1,2	0,9–1,1	0,4
Уровень ПСА на момент ПЭТ/КТ, нг/мл	2,7	1,8–6,1	0,02

Как следует из представленных в табл. 3, 4 результатов, по данным мультивариантного анализа уровень ПСА на момент проведения обследования был статистически значимо ассоциирован с истинно положительными находками при ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 ($p_{\text{логист. регрессия}} = 0,02$).

С целью определения оптимальной точки разделения показателя применен метод построения ROC-кривой (рис. 3).

Площадь под операционной кривой для уровня ПСА на момент проведения ПЭТ/КТ исследования составила 0,8 ($p_{\text{AUC}} < 0,001$), оптимальная точка разделения – $>0,51$ нг/мл, чувствительность и специфичность – 80,6 и 65,4 % соответственно.

Для проведения дальнейшего анализа уровень ПСА был стратифицирован на две группы ($\leq 0,5$ и $>0,5$ нг/мл) и проанализирована частота выявления местного рецидива по данным ПЭТ/КТ (рис. 4).

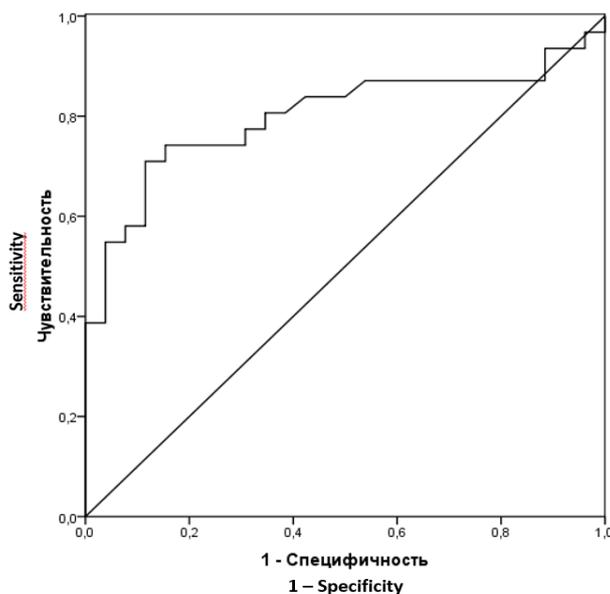


Рис. 3. ROC-кривая для ПСА на момент проведения ПЭТ/КТ (AUC = 0,8)

Fig. 3. ROC-curve for the PSA level at the time of PET/CT (AUC = 0.8)

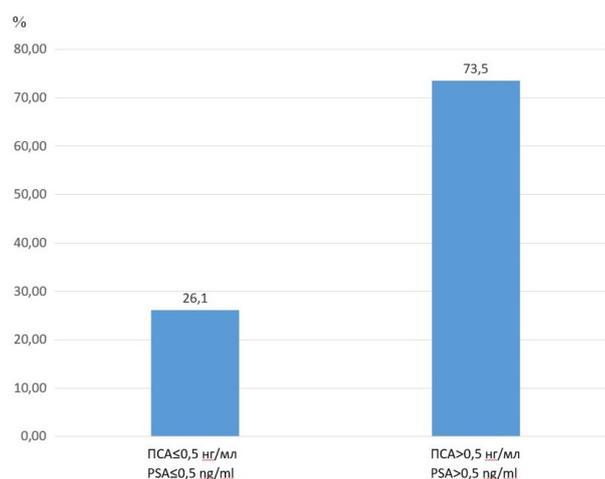


Рис. 4. Частота выявления местного рецидива в зависимости от уровня ПСА

Fig. 4. Detection rate of local recurrence depending on the PSA level

В табл. 5 приведены данные о диагностической информативности ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 в зависимости от сочетания выявленных предикторов.

Как следует из представленных данных, ДЧ метода статистически значимо ($p = 0,02$) зависела от уровня ПСА (при ПСА < 0,5 нг/мл ДЧ составила всего 20,0 %). При этом показатели ДС статистически значимо не различались.

Таблица 5. Диагностическая информативность ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 в выявлении местного рецидива РПЖ в зависимости от уровня ПСА (95 % ДИ)

Table 5. Diagnostic performance of 18F-PSMA1007 PET/CT in detecting local recurrence of prostate cancer depending on the PSA level (95 % CI)

Показатель	Уровень ПСА на момент ПЭТ/КТ		<i>p</i>
	≤0,5 нг/мл	>0,5 нг/мл	
ДЧ	20,0 (3,6–36,4)	80,7 (72,0–89,4)	0,02
ДС	100 (82,9–100)	66,7 (51,0–83,0)	0,1

Обсуждение. В настоящем исследовании проанализирована зависимость частоты выявления местного рецидива от различных факторов с использованием регрессионного анализа, в качестве бинарного признака выступали истинно положительные результаты ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007. Такой подход обусловлен, с одной стороны, тем, что основная роль ПЭТ/КТ при обследовании пациентов с БхР заключается в выявлении местного рецидива, а не в его исключении (что косвенно подтверждается разницей между ППЗ и НПЗ, которые в настоящем исследовании составили 96,9 и 12,0 % соответственно). С другой стороны, использованный нами отрицательный стандарт сравнения (т. е. случаи, когда местный рецидив был исключен) является относительным, поскольку отсутствие эффекта от ЛТ полностью не исключает синхронное присутствие и местного рецидива и occultных метастазов, не выявленных при ПЭТ/КТ всего тела.

Согласно результатам многофакторного анализа, уровень ПСА на момент проведения ПЭТ/КТ исследования явился единственным фактором, позволяющими прогнозировать вероятность обнаружения местного рецидива методом ПЭТ/КТ. ДЧ в случае ПСА < 0,5 нг/мл составила всего 20,0 %.

В настоящем исследовании применялась ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007. 18F-меченные PSMA-лиганды обладают некоторыми преимуществами по сравнению с широко применяемыми в настоящее время 68Ga-PSMA-лигандами. Изотоп 18F характеризуется более длинным периодом полураспада (109,8 мин) в сравнении с 68Ga (67,7 мин), а кроме того, 18F имеет более низкую энергию позитрона (0,65 МэВ) по сравнению с 68Ga (1,9 МэВ), что обуславливает меньшее расстояние от местоположения изотопа до точки аннигиляции и позволяет достичь лучшей пространственной разрешающей способности ПЭТ-сканов [7, 8]. В 2015 г. был разработан радиофармпрепарат 18F-PSMA-1007, который помимо вышеперечисленных преимуществ характеризуется также преобладающей гепатобилиарной экскрецией. Это обуславливает низкую его концентрацию в мочеточниках и мочевом пузыре, что позволяет значительно улучшить выявление местного рецидива и регионарных метастазов [9].

По результатам наиболее крупного на сегодняшний день исследования с применением данного РФП [10], включавшего 251 пациента с развившимся БхР после РПЭ, позитивный результат ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 был получен у 204 (81,3 %) пациентов. При уровне ПСА от 0,2 до 0,5 нг/мл PSMA-позитивные очаги были обнаружены у 61,5 % пациентов, от 0,5 до 1,0 нг/мл – у 74,5 %, от 1,0 до 2,0 нг/мл – у 90,1 %, свыше 2 нг/мл – у 94,1 % пациентов. При этом частота обнаружения местного рецидива при ПСА < 0,5 нг/мл составила 23,6 %, что практически совпадает с полученными нами данными.

Еще в одном исследовании [11] был получен сходный показатель (23,0 %), однако анализируемая группа пациентов с БхР характеризовалась большей гетерогенностью и РПЭ в качестве первичного лечения составляла только 78 %. При использовании в качестве РФП для ПЭТ/КТ 68Ga-PSMA мета-анализ 755 пациентов [12] продемонстрировал более низкую частоту выявления местного рецидива – 10 %, что можно объяснить различием в физических свойствах изотопов и типах экскреции РФП.

Вместе с тем, согласно некоторым данным, уровень и кинетика ПСА при развитии БхР после РПЭ являются достаточно точными предикторами, способными прогнозировать наличие местного рецидивного процесса в ложе удаленной простаты или метастатического процесса. Так, по данным исследования Vidakhvidi с соавт. [11], уровень и скорость прироста ПСА являлись предикторами позитивного ПЭТ/КТ результата у пациентов с БхР при моновариантном анализе. Кроме того, в ряде исследований показано [13–15], что раннее начало «спасительной» лучевой терапии (при ПСА < 0,5 нг/мл), особенно у пациентов с длительным временем удвоения ПСА, характеризуется удовлетворительными отдаленными результатами. В связи с этим негативный результат ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 при ПСА < 0,5 нг/мл не является основанием для отсрочки начала лечения.

Ограничением данного исследования являлось отсутствие гистологической верификации местного рецидива у пациентов. Это обусловлено как невысокой чувствительностью биопсии под ТРУЗИ-навигацией у пациентов с невысоким уровнем ПСА [16], так и зачастую невозможностью ее проведения из-за малых размеров ПЭТ-позитивных очагов. Более того, отрицательный результат биопсии не исключает местного рецидива, а положительный результат не исключает наличия метастазов.

Заключение. По данным многофакторного анализа, уровень ПСА на момент проведения обследования по поводу БхР ($\leq 0,5$ и $> 0,5$ нг/мл) является независимым фактором, влияющим на диагностическую чувствительность ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 в выявлении местного рецидива ($p < 0,05$). В случаях низкого уровня ПСА ДЧ составила всего 20,0 %. В связи с этим негативный результат ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007 при ПСА $< 0,5$ нг/мл не является основанием для отсрочки начала «спасительной» лучевой терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium / A. W. Partin [et al.] // *Urology*. – 2001. – Vol. 58, N 6. – P. 843–848. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01441-8](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01441-8)
2. Partin, A. W. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994 / A. W. Partin, J. E. Oesterling // *J. Urol.* – 1994. – Vol. 152, N 4. – P. 1358–1368. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32422-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32422-9)
3. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results / K. A. Roehl [et al.] // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 172, N 3. – P. 910–914. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb>
4. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer / C. R. Mitchell [et al.] // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 110, N 11. – P. 1709–1713. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11372.x>
5. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy / J. F. Ward [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170, N 5. – P. 1872–1876. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000091876.13656.2e>
6. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer / P. Cornford [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 71, N 4. – P. 631–635. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002>
7. Sanchez-Crespo, A. Comparison of gallium-68 and fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography / A. Sanchez-Crespo // *Appl. Radiat. Isot.* – 2013. – Vol. 76, N 1. – P. 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.06.034>
8. Gorin, M. A. PSMA-targeted imaging of prostate cancer: the best is yet to come / M. A. Gorin, M. G. Pomper, S. P. Rowe // *BJU Int.* – 2016. – Vol. 117, N 5. – P. 715–716. <https://doi.org/10.1111/bju.13435>
9. Intra-individual comparison of 18F-PSMA-1007 PET/CT, multiparametric MRI, and radical prostatectomy specimens in patients with primary prostate cancer: a retrospective, proof-of-concept study / C. Kesch [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 58, N 11. – P. 1805–1810. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.189233>
10. Detection efficacy of [18F]PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy / F. L. Giesel [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2019. – Vol. 60, N 3. – P. 362–368. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.212233>
11. Parameters predicting [18F]PSMA-1007 scan positivity and type and number of detected lesions in patients with biochemical recurrence of prostate cancer / N. A. Bidakhvidi [et al.] // *EJNMMI Res.* – 2021. – Vol. 11, N 1. – Art. 41. <https://doi.org/10.1186/s13550-021-00783-w>
12. 68Ga-labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / F. E. von Eyben [et al.] // *Eur. Urol. Focus.* – 2018. – Vol. 4, N 5. – P. 686–693. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.002>
13. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy / A. Briganti [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66, N 3. – P. 479–486. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.045>
14. Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy / N. Fossati [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 69, N 4. – P. 728–733. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.009>
15. Prognostic factors after salvage radiotherapy alone in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy / W. Song [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2016. – Vol. 23, N 1. – P. 56–61. <https://doi.org/10.1111/iju.12960>
16. Leventis, A. K. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings / A. K. Leventis, S. F. Shariat, K. M. Slawin // *Radiology*. – 2001. – Vol. 219, N 2. – P. 432–439. <https://doi.org/10.1148/radiology.219.2.r01ma20432>

References

1. Partin A. W., Mangold L. A., Lamm D. M., Walsh P. C., Epstein J. I., Pearson J. D. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology*, 2001, vol. 58, no. 6, pp. 843–848. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01441-8](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01441-8)
2. Partin A. W., Oesterling J. E. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *Journal of Urology*, 1994, vol. 152, no. 4, pp. 1358–1368. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)32422-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)32422-9)
3. Roehl K. A., Han M., Ramos C. G., Antenor J. A. V., Catalona W. J. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *Journal of Urology*, 2004, vol. 172, no. 3, pp. 910–914. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb>
4. Mitchell C. R., Boorjian S. A., Umbreit E. C., Rangel L. J., Carlson R. E., Karnes R. J. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU International*, 2012, vol. 110, no. 11, pp. 1709–1713. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11372.x>

5. Ward J. F., Blute M. L., Slezak J., Bergstralh E. J., Zincke H. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. *Journal of Urology*, 2003, vol. 170, no. 5, pp. 1872–1876. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000091876.13656.2e>
6. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., de Santis M., Gross T. [et al.]. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*, 2017, vol. 71, no. 4, pp. 631–635. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002>
7. Sanchez-Crespo A. Comparison of gallium-68 and fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Applied Radiation and Isotopes*, 2013, vol. 76, no. 1, pp. 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.06.034>
8. Gorin M. A., Pomper M. G., Rowe S. P. PSMA-targeted imaging of prostate cancer: the best is yet to come. *BJU International*, 2016, vol. 117, no. 5, pp. 715–716. <https://doi.org/10.1111/bju.13435>
9. Kesch C., Vinsensia M., Radtke J. P., Schlemmer H. P., Heller M., Ellert E. [et al.]. Intraindividual comparison of 18F-PSMA-1007 PET/CT, multiparametric MRI, and radical prostatectomy specimens in patients with primary prostate cancer: a retrospective, proof-of-concept study. *Journal of Nuclear Medicine*, 2017, vol. 58, no. 11, pp. 1805–1810. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.189233>
10. Giesel F. L., Knorr K., Spohn F., Will L., Maurer T., Flechsig P. [et al.]. Detection efficacy of [18F]PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Journal of Nuclear Medicine*, 2019, vol. 60, no. 3, pp. 362–368. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.212233>
11. Bidakhvidi N. A., Laenen A., Jentjens S., Deroose C. M., van Laere K., de Wever L. [et al.]. Parameters predicting [18F]PSMA-1007 scan positivity and type and number of detected lesions in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *EJNMMI Research*, 2021, vol. 11, no. 1, art. 41. <https://doi.org/10.1186/s13550-021-00783-w>
12. von Eyben F. E., Picchio M., von Eyben R., Rhee H., Bauman G. 68Ga-labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Urology Focus*, 2018, vol. 4, no. 5, pp. 686–693. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.002>
13. Briganti A., Karnes R. J., Joniau S., Boorjian S. A., Cozzarini C., Gandaglia G. [et al.]. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *European Urology*, 2014, vol. 66, no. 3, pp. 479–486. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.11.045>
14. Fossati N., Karnes R. J., Cozzarini C., Fiorino C., Gandaglia G., Joniau S. [et al.]. Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *European Urology*, 2016, vol. 69, no. 4, pp. 728–733. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.009>
15. Song W., Jeon H. G., Sung H. H., Jeong B. J., Seo S. I., Jeon S. S., Choi H. Y., Lee H. M. Prognostic factors after salvage radiotherapy alone in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *International Journal of Urology*, 2016, vol. 23, no. 1, pp. 56–61. <https://doi.org/10.1111/iju.12960>
16. Leventis A. K., Shariat S. F., Slawin K. M. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology*, 2001, vol. 219, no. 2, pp. 432–439. <https://doi.org/10.1148/radiology.219.2.r01ma20432>

Информация об авторах

Поддубный Кирилл Витальевич – врач-рентгенолог. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: kiryl.paddubny@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-4944-0432>

Демешко Павел Дмитриевич – д-р мед. наук, доцент, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: pdemeshko@icloud.com. <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>

Синайко Валерий Васильевич – д-р мед. наук, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: sinaikavv@gmail.com

Красный Сергей Анатольевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: sergeykrasny@tut.by. <http://orcid.org/0000-0332-445-664>

Поляков Сергей Львович – д-р мед. наук, директор. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: s.polyakov@yahoo.com

Information about the authors

Kiryl V. Paddubny – radiologist. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: kiryl.paddubny@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-4944-0432>

Pavel D. Dziameshka – D. Sc. (Med.), Associate Professor, Chief Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: pdemeshko@icloud.com. <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>

Valery V. Sinaika – D. Sc. (Med.), Head of the Department. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: sinaikavv@gmail.com

Sergey A. Krasny – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: sergeykrasny@tut.by. <http://orcid.org/0000-0332-445-664>

Sergey L. Polyakov – D. Sc. (Med.), Director. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: s.polyakov@yahoo.com

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.348-007.64-06:616.348-006.6]-089-035

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-160-167>

Поступила в редакцию 12.01.2022

Received 12.01.2022

И. А. Хаджи Исмаил, А. В. Воробей, Ю. А. Семенова

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМОЙ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Аннотация. Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения пациентов с осложненной формой дивертикулярной болезни в сочетании с раком толстой кишки.

Ретроспективно проанализированы истории болезни 206 пациентов, которым проведено хирургическое лечение по поводу осложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки за период с 1998 по 2018 г. Среди них 26 пациентов имели злокачественные новообразования ободочной кишки. Диагноз был установлен с помощью инструментальных методов диагностики (ирригоскопии, колоноскопии) и подтвержден интраоперационными находками и гистологическими исследованиями. При выполнении всех операций, независимо от расположения новообразований и осложненных форм дивертикулярной болезни, были соблюдены онкологические принципы и учтена распространенность воспалительного дивертикулярного процесса.

Ключевые слова: ободочная кишка, дивертикулярная болезнь, колоректальный рак, дифференциальная диагностика, осложнение

Для цитирования: Хаджи Исмаил, И. А. Тактика хирургического лечения пациентов с осложненной формой дивертикулярной болезни в сочетании с раком ободочной кишки / И. А. Хаджи Исмаил, А. В. Воробей, Ю. А. Семенова // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 160–167. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-160-167>

Ismail A. Hadji Ismail, Aliaksandr V. Varabei, Yuliya A. Siamionava

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

SURGICAL TREATMENT APPROACH OF PATIENTS WITH A COMPLICATED FORM OF THE DIVERTICULAR DISEASE IN COMBINATION WITH COLON CANCER

Abstract. The aim was to make a retrospective analysis of the results of surgical treatment of patients with the complicated diverticular disease in combination with colon cancer.

We analyzed retrospectively the medical data of 206 patients who underwent surgical treatment of the complicated diverticular disease for the period 1998–2018. Among them, 26 patients still had malignant neoplasms of the colon. The diagnoses were established using the instrumental diagnostic methods (colonic contrast enema and colonoscopy) and were confirmed by the intraoperative findings and the histological analysis. At the same time, in all operations performed, despite the cancer location and the complicated diverticular disease forms, the oncological principles were observed and the prevalence of the inflammatory diverticular process was taken into account.

Keywords: colon, diverticular disease, colon cancer, differential diagnosis, complication

For citation: Hadji Ismail I. A., Varabei A. V., Siamionava Yu. A. Surgical treatment approach of patients with a complicated form of the diverticular disease in combination with colon cancer. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 160–167 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-160-167>

Введение. В последние десятилетия отмечается тенденция к значительному увеличению числа пациентов, страдающих различными заболеваниями ободочной кишки, в частности злокачественными новообразованиями и дивертикулярной болезнью ободочной кишки (ДБОК). По числу выявляемых и умерших раком ободочной кишки (РОК) входит в пятерку лидеров после рака молочной железы у женщин, простаты у мужчин, рака кожи и легкого у обоих полов [1–3]. Развитие РОК у 3–5 % пациентов связано с наличием известных наследственных синдромов, наиболее распространенными из которых являются синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз

толстой кишки и MutYH-ассоциированный полипоз [4]. У остальных пациентов рак ободочной кишки и ректосигмоидного соединения носит спорадический характер [5]. В качестве факторов его риска рассматриваются хронические воспалительные заболевания толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона). Многие авторы предполагают, что другие факторы риска развития злокачественных новообразований ободочной кишки, связанные с питанием и образом жизни, схожи с факторами, играющими большую роль в развитии дивертикулярной болезни (курение, употребление алкоголя, потребление малого количества клетчатки и большого количества рафинированных продуктов растительного и животного происхождения, преобладание в рационе красного мяса, сахарный диабет, повышенный индекс массы тела, низкая физическая активность, длительное применение глюкокортикоидов или нестероидных противовоспалительных препаратов) [6–11].

Есть и другие факторы, которые могут играть большую роль в механизме появления мешковидных выпячиваний в стенке кишки при ДБОК. Они связаны в первую очередь с изменением механических свойств соединительной ткани, что ведет к образованию слабых участков мышечного слоя стенки кишки в местах прохождения сквозь нее сосудов. Эти изменения происходят в основном на фоне врожденных синдромов, таких как синдром Марфана (аутосомно-доминантная патология соединительной ткани, вызванная мутацией гена, который кодирует синтез гликопротеина фибрилина-1) и синдром Элерса–Данлоса (дисфункция соединительной ткани, вызванная дефектом в синтезе коллагена). Вследствие этих изменений увеличивается число поперечных сшивок в коллагеновых волокнах, растет доля коллагена III типа и возрастает концентрация эластина, что ведет к снижению растяжимости и вязкоупругих свойств соединительной ткани, делает ее более плотной и хрупкой [12–14].

Пациенты с осложненной дивертикулярной болезнью подвергаются риску развития колоректального рака (КРР). Провести дифференциальную диагностику между этими патологиями в дооперационном периоде сложно. Это обусловлено тем, что оба заболевания возникают в однородной возрастной группе, в аналогичных сегментах кишки и имеют схожие проявления и осложнения [15–17]. Систематический обзор и метаанализ показали, что риск злокачественности у пациентов с осложненным дивертикулитом составлял 11 %, с неосложненным – 0,7 % [18]. Другой систематический обзор показал частоту 7,9 и 1,3 % соответственно [19, 20].

Рутинные методы диагностики, применяемые для исследования всех отделов толстой кишки (ирригоскопия и колоноскопия), могут быть полезными, но нередко оказываются сомнительными, особенно при развитии таких осложнений, как инфильтраты, стенозы, стриктуры и перфорации с абсцессом [21, 22].

Эпидемиологические исследования показали, что рак ректосигмоидного соединения встречается чаще у пациентов с дивертикулярной болезнью левого фланга, чем у пациентов без дивертикулов. Особенно это заметно у пациентов с предыдущими эпизодами дивертикулита и тотальным поражением ободочной кишки дивертикулами [23].

Цель исследования – ретроспективный анализ результатов хирургического лечения пациентов с осложненной формой дивертикулярной болезни в сочетании с раком толстой кишки.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 206 пациентов, прошедших хирургическое лечение по поводу различных осложнений ДБОК в отделении проктологии УЗ «Минская областная клиническая больница» в период с 1998 по 2018 г. Среди них было 105 (51 %) женщин в возрасте от 32 до 82 лет и 101 (49 %) мужчины в возрасте от 35 до 87 лет. В зависимости от проводимого хирургического вмешательства пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 112 (54,4 %) первичных пациентов, которые подвергались одноэтапному хирургическому вмешательству по поводу осложненной дивертикулярной болезни; 94 (45,6 %) пациента второй группы в результате хирургического лечения осложнений дивертикулярной болезни имели кишечные стомы различных уровней и нуждались в реконструктивно-восстановительных операциях (не включены в данный анализ).

Пациенты первой группы были разделены на две подгруппы в зависимости от характера течения осложнений. Первая подгруппа объединила 67 (59,8 %) пациентов с острым течением осложнений дивертикулярной болезни, таких как дивертикулит с инфильтратами без разрушения стенки ободочной кишки, прикрытая перфорация с инфильтратом, перфорация с абсцессом, кишечное

кровотечение, перфорация с перитонитом, толстокишечная непроходимость (табл. 1). Вторая подгруппа объединила 45 (40,2 %) пациентов с хроническим течением осложнений, таких как наружный кишечный свищ, мочепузырно-толстокишечный свищ, кишечно-вагинальный свищ, тонко-толстокишечный свищ, желчнопузырно-толстокишечный свищ, спаечная болезнь брюшной полости, рубцовый стеноз ободочной кишки (табл. 1). Всем пациентам в качестве рутинного метода диагностики была выполнена ирригоскопия. В случае обнаружения стеноза просвета кишки или кровотечения выполняли колоноскопию с целью остановки кровотечения и взятия биопсии из места стеноза. Обзорную рентгенограмму брюшной полости выполняли при осложнениях с острым течением, особенно при признаках кишечной непроходимости.

Таблица 1. Характеристика осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки
Table 1. Characteristics of the complications of the diverticular disease of the colon

Вид осложнений ДБОК	Кол-во наблюдений
<i>Острые осложнения (n = 67)</i>	
Дивертикулит с инфильтратами без разрушения стенки ободочной кишки	14 (12,5 %)
Прикрытая перфорация с инфильтратом	29 (43,3 %)
Перфорация с абсцессом	15 (13,4 %)
Кишечное кровотечение	2 (1,7 %)
Перфорация с перитонитом	3 (2,7 %)
Толстокишечная непроходимость	4 (3,5 %)
<i>Хронические осложнения (n = 45)</i>	
Наружный кишечный свищ	12 (10,7 %)
Мочепузырно-толстокишечный свищ	5 (4,5 %)
Кишечно-вагинальный свищ	3 (2,7 %)
Тонко-толстокишечный свищ	11 (9,8 %)
Желчнопузырно-толстокишечный свищ	1 (0,9 %)
Спаечная болезнь брюшной полости	9 (8 %)
Рубцовый стеноз ободочной кишки	4 (3,5 %)
Всего	112 (100 %)

У 26 (12,6 %) пациентов обнаружена сочетанная патология толстой кишки: рак и дивертикулярная болезнь. Среди них было 17 (65,4 %) мужчин в возрасте от 46 до 87 лет и 9 (34,6 %) женщин в возрасте от 51 до 76 лет.

Частота локализации опухоли в разных отделах толстой кишки представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика сочетания и локализации осложнений дивертикулярной болезни и рака толстой кишки

Table 2. Characteristics of the combination and localization of the complications of the diverticular disease and colon cancer

Локализация патологии	Кол-во наблюдений	
	КРР (n = 26)	ДБОК (n = 26)
Правый фланг	4 (15,4 %)	2 (7,3 %)
Левый фланг	20 (76,9 %)	24 (92,3 %)
Прямая кишка	2 (7,7 %)	–
Всего	26 (100 %)	26 (100 %)

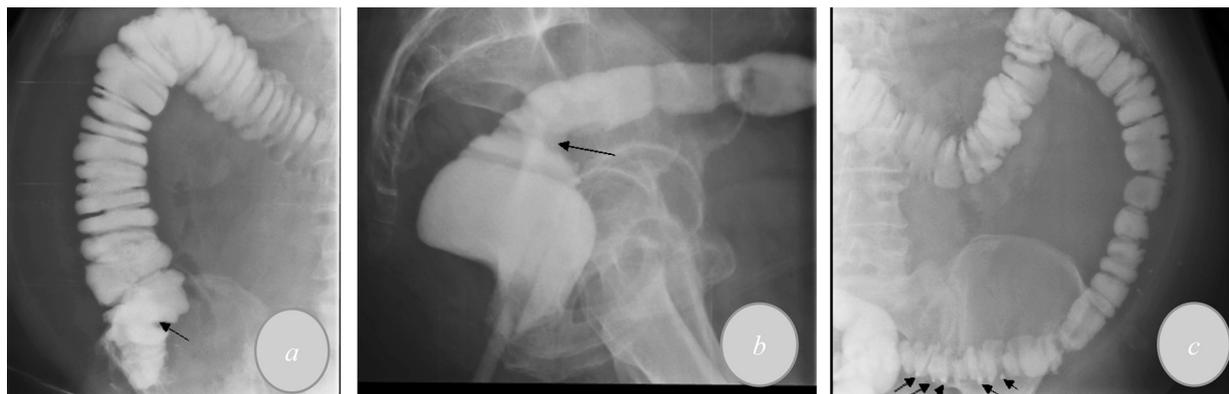
Таким образом, совпадение локализации КРР и осложненной дивертикулярной болезни имело место в 84,6 % наблюдений. В таких ситуациях хирургическая тактика однозначна – резекция сегмента толстой кишки с двумя патологическими процессами. Более сложные тактические вопросы возникают при тотальном поражении ободочной кишки дивертикулярной болезнью и при

любой локализации опухоли толстой кишки или несовпадении очагов КРР и осложненной ДБОК (15,4 %).

Результаты и их обсуждение. У всех пациентов при выборе объема хирургического вмешательства учитывали следующие факторы: локализацию злокачественных новообразований и дивертикулов ободочной кишки, наличие той или иной формы осложнения дивертикулярной болезни, возраст пациентов, общее состояние и наличие сопутствующих заболеваний. При выполнении операций были соблюдены все онкологические принципы, учтена распространенность дивертикулярной болезни. Принимая во внимание расположение злокачественных новообразований и дивертикулов с их осложнениями оптимальным представлялось проведение следующих операций: у первого (3,8 %) пациента (рак слепой кишки, дивертикулит правого фланга) – правосторонней мезоколонэктомии с формированием илеотрансверзоанастомоза «конец в конец»; у второго (3,8 %) пациента (рак ректосигмоидного соединения, дивертикулярная болезнь правого фланга без признаков воспаления) – резекции сигмы с формированием десцендоректоанастомоза «конец в конец» (правый фланг остался не тронут). У 3 (11,6 %) пациентов, у которых диагностированы рак слепой кишки, дивертикулярная болезнь сигмы, осложненная прикрытой перфорацией, выполнены правосторонняя мезоколонэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза «конец в конец», резекция сигмы с дивертикулами и формирование десцендоректоанастомоза «конец в конец». У 1 (3,8 %) пациента, у которого диагностированы рак верхнеампулярного отдела прямой кишки и дивертикулярная болезнь левого фланга, осложненная инфильтратом без разрушения стенки дивертикулов, проведены передняя резекция прямой кишки, левосторонняя мезоколонэктомия с формированием концевой трансверзостомы; у 1 (3,8 %) пациентки, у которой диагностированы синхронный (тройной) рак слепой, сигмовидной и прямой кишок, а также неосложненная дивертикулярная болезнь сигмовидной кишки, выполнены одномоментная операция – правосторонняя мезоколонэктомия с формированием илеотрансверзоанастомоза «конец в конец», резекция сигмы с мезоректумэктомией и формированием десцендоректоанастомоза «конец в конец», сформирована превентивная петлевая илеостома в правой мезогастральной области. У 3 (11,5 %) пациентов, у которых диагностированы рак сигмовидной кишки, дивертикулярная болезнь сигмовидной кишки, осложненная инфильтратом с прикрытой перфорацией и частичным нарушением кишечной проходимости», выполнены операции Гартмана. У 16 (61,5 %) пациентов, у которых диагностированы рак и дивертикулярная болезнь сигмовидной кишки, осложненная перикишечным инфильтратом, проведена левосторонняя мезоколонэктомия с формированием трансверзоректоанастомоза «конец в конец».

При сочетании двух патологий в пределах одного сегмента или фланга толстой кишки соблюдали онкологические принципы и учитывали распространенность воспалительного процесса ДБОК и непроходимость кишки. Резекцию выполняли одним блоком. В случае локализации рака толстой кишки и ДБОК в разных флангах выполняли оперативное вмешательство, соблюдая онкологические принципы и учитывая распространенность дивертикулярного процесса в пределах каждого фланга. При наличии признаков, указывающих на частичное нарушение проходимости кишки (интраоперационная оценка) после резекции кишки формировали концевые колостомы. Диапазон выполняемых операций – от сегментарной резекции до гемиколэктомии. В случаях, когда рак был расположен в одном фланге, а дивертикулы без признаков воспалительного процесса – в другом, производили только резекцию сегмента, где расположено злокачественное новообразование, не затрагивая дивертикулы. Таким образом, первичные анастомозы сформированы без превентивной стомы у 21 (80,8 %) пациента, концевые колостомы – у 4 (15,4 %), первичные анастомозы с превентивной илеостомой – у 1 (3,8 %) пациента.

В условиях отделения интенсивной терапии 21 (80,8 %) пациент наблюдался от 1 до 3 сут. Несостоятельность первичного анастомоза была констатирована на 4-е сутки в 1 (4,8 %) случае. Произведена релапаротомия, сформирована концевая десцендостома, выполнены санация брюшной полости и замена дренажных трубок. Несмотря на проведение лечебных мероприятий в отделении интенсивной терапии, пациент умер на вторые сутки после релапаротомии. У пациентки с синхронным (тройным) раком слепой, сигмовидной и прямой кишок диагностирован затек



Новообразования ободочной кишки (указаны стрелками), выявленные с помощью ирригоскопии: *a* – рак слепой кишки, *b* – рак прямой кишки, *c* – дивертикулы сигмовидной кишки без признаков воспалительного процесса

Colon neoplasms (indicated by the arrows) identified by irrigoscopy: *a* – cecum cancer, *b* – rectum cancer, *c* – sigmoid colon diverticula without inflammation signs

в малом тазу, в области десцендоректоанастомоза, который был дренирован через анальный канал с ежедневным промыванием в течение 8 дней до полного его исчезновения.

Приведем клинический случай.

Пациентка, 71 год, поступила в стационар с жалобами на частые запоры, ощущение неполного опорожнения кишечника, выделение слизи во время акта дефекации, чувство вздутия и переливания в животе, болевые ощущения в левом квадранте до дефекации и при отхождении газов. ИМТ = 36. Сопутствующая патология: анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 95 г/л), сахарный диабет второго типа. До поступления в клинику пациентке была выполнена КТ-ангиография. При проведении КТ-исследования кишечника на 90 мм выше ануса на протяжении до 35 мм визуализировалось циркулярное утолщение (до 12 мм) стенки прямой кишки на границе с сигмовидной, признаков супрастенотического расширения кишки не выявлено, имелись дивертикулы сигмовидной кишки. На ирригоскопии, выполненной в клинике, в верхнеампулярном отделе прямой кишки по передне-правой стенке выявлены дефект наполнения с подрытыми краями и ригидными стенками, а также множественные дивертикулы (до 5 см в диаметре) левого фланга без признаков воспаления и опухолевое образование слепой кишки размером 3×3,5 см (см. рисунок).

Пациентке была проведена также колоноскопия с биопсией. Гистологически выявлено: 1) в восходящем отделе на третьей складке от баугиниевой заслонки тубулярная аденома LG 0,4 см; 2) в 1/3 сигмовидной кишки умеренно дифференцированная аденокарцинома G2 0,5 см; 3) в верхнеампулярном отделе прямой кишки умеренно дифференцированная аденокарцинома G2 с изъязвлением (1,2×0,8 см) и дивертикулы сигмовидной кишки.

Выполнены лапаротомия, резекция сигмовидной кишки, мезоректумэктомия, степлерный десцендоанальный анастомоз «конец в конец», правосторонняя мезоколонэктомия и илеотрансверзоанастомоз «конец в конец», петлевая илеостома. Выставлен клинический диагноз: первично-множественный синхронный (тройной) рак слепой (T1N0M0 ст. 1), сигмовидной и прямой кишок (T2NxM0 ст. 1), клиническая группа III; эпителиальные образования ободочной кишки; дивертикулы сигмовидной кишки.

Выводы

1. При выборе объема хирургического вмешательства при сочетании рака и ДБОК необходимо не только руководствоваться онкологическими принципами, но и учитывать локализацию дивертикулов, выраженность и характер осложнений ДБОК.

2. Выбор оптимальной тактики лечения пациентов с сочетанной патологией ободочной кишки зависит от правильности диагностики в предоперационном периоде, что требует проведения современных лабораторных и инструментальных методов исследований.

3. При выявлении при экстренной лапаротомии осложненной ДБОК и опухолеподобного инфильтрата в этой зоне резекцию патологического сегмента ободочной кишки следует выполнять в соответствии с онкологическими принципами.

4. Не рекомендуется формировать любые виды межкишечных соустьев в зоне интраоперационно выявленных дивертикулов ободочной кишки из-за риска несостоятельности швов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Inflammation and colon cancer / J. Terzić [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138, N 6. – P. 2101–2114e.5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.058>
2. Воробьев, А. В. Общие вопросы скрининга / А. В. Воробьев, А. Э. Протасова // *Практ. онкология*. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 53–59.
3. Cancer and diverticulitis of the sigmoid colon. Differentiation with computed tomography versus magnetic resonance imaging: preliminary experiences / E. Öistämö [et al.] // *Acta Radiol*. – 2013. – Vol. 54, N 3. – P. 237–241. <https://doi.org/10.1258/ar.2012.120543>
4. Johns, L. E. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk / L. E. Johns, R. S. Houlston // *Am. J. Gastroenterol*. – 2001. – Vol. 96, N 10. – P. 2992–3003. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04677.x>
5. Tenesa, A. New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies / A. Tenesa, M. G. Dunlop // *Nat. Rev. Genet*. – 2009. – Vol. 10, N 6. – P. 353–358. <https://doi.org/10.1038/nrg2574>
6. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence / R. R. Huxley [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 125, N 1. – P. 171–180. <https://doi.org/10.1002/ijc.24343>
7. Subsite-specific dietary risk factors for colorectal cancer: a review of cohort studies / A. Hjartåker [et al.] // *J. Oncol*. – 2013. – Vol. 2013. – Art. 703854. <https://doi.org/10.1155/2013/703854>
8. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding / L. L. Strate [et al.] // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136, N 1. – P. 115–122.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.025>
9. Diverticulitis in transplant patients and patients on chronic corticosteroid therapy: a systematic review / S. S. Hwang [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. – 2010. – Vol. 53, N 12. – P. 1699–1707. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181f5643c>
10. Natural history of acute colonic diverticular bleeding: a prospective study in 133 consecutive patients / G. Poncet [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 2010. – Vol. 32, N 3. – P. 466–471. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04362.x>
11. Diagnostic value of inflammation markers in predicting perforation in acute sigmoid diverticulitis / S. A. Käser [et al.] // *World J. Surg*. – 2010. – Vol. 34, N 11. – P. 2717–2722. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0726-7>
12. Association between diverticular disease and Ehlers-Danlos syndrome: a 13-year nationwide population-based cohort study / J. Leganger [et al.] // *Int. J. Colorectal. Dis*. – 2016. – Vol. 31, N 12. – P. 1863–1867. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2650-2>
13. Diverticulitis and polycystic kidney disease / E. D. Lederman [et al.] // *Am. Surg*. – 2000. – Vol. 66, N 2. – P. 200–203.
14. Demographic determinants of risk, colon distribution and density scores of diverticular disease / M. Golder [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 17, N 8. – P. 1009–1017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i8.1009>
15. Is early colonoscopy after CT-diagnosed diverticulitis still necessary? / T. S. Suhardja [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis*. – 2017. – Vol. 32, N 4. – P. 485–489. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2749-5>
16. Sallinen, V. Risk of colon cancer after computed tomography-diagnosed acute diverticulitis: is routine colonoscopy necessary? / V. Sallinen, P. Mentula, A. Leppäniemi // *Surg. Endosc*. – 2014. – Vol. 28, N 3. – P. 961–966. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3257-0>
17. Diverticulitis versus colon cancer: differentiation with helical CT findings / K. N. Chintapalli [et al.] // *Radiology*. – 1999. – Vol. 210, N 2. – P. 429–435. <https://doi.org/10.1148/radiology.210.2.r99fe48429>
18. Systematic review and meta-analysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis / P. V. Sharma [et al.] // *Ann. Surg*. – 2014. – Vol. 259, N 2. – P. 263–272. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000294>
19. Risk of colorectal cancer in patients with acute diverticulitis: a systematic review and metaanalysis of observational studies / J. Meyer [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2019. – Vol. 17, N 8. – P. 1448–1456e17. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.031>
20. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease / D. M. Commane [et al.] // *World J. Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 15, N 20. – P. 2479–2488. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2479>
21. Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: meta-analysis of test accuracy / W. Laméris [et al.] // *Eur. Radiol*. – 2008. – Vol. 18, N 11. – P. 2498–2511. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1018-6>
22. Early colonoscopy in patients with acute diverticulitis: results of a prospective pilot study / E. Sakhnini [et al.] // *Endoscopy*. – 2004. – Vol. 36, N 6. – P. 504–507. <https://doi.org/10.1055/s-2004-814398>
23. Diverticulosis and colorectal cancer between lights and shadows / S. Morini [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 42, N 7. – P. 763–770. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31816200fb>

References

1. Terzić J., Grivennikov S., Karin E., Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*, 2010, vol. 138, no. 6, pp. 2101–2114e.5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.058>
2. Vorob'ev A. V., Protasova A. E. General screening questions. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical oncology], 2010, vol. 11, no. 2, pp. 53–59 (in Russian).
3. Öistämö E., Hjern F., Blomqvist L., Von Heijne A., Abraham-Nordling M. Cancer and diverticulitis of the sigmoid colon. Differentiation with computed tomography versus magnetic resonance imaging: preliminary experiences. *Acta Radiologica*, 2013, vol. 54, no. 3, pp. 237–241. <https://doi.org/10.1258/ar.2012.120543>
4. Johns L. E., Houlston R. S. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *American Journal of Gastroenterology*, 2001, vol. 96, no. 10, pp. 2992–3003. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04677.x>
5. Tenesa A., Dunlop M. G. New insights into the aetiology of colorectal cancer from genome-wide association studies. *Nature Reviews. Genetics*, 2009, vol. 10, no. 6, pp. 353–358. <https://doi.org/10.1038/nrg2574>
6. Huxley R. R., Ansary-Moghaddam A., Clifton P., Czernichow S., Parr C. L., Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *International Journal of Cancer*, 2009, vol. 125, no. 1, pp. 171–180. <https://doi.org/10.1002/ijc.24343>
7. Hjartåker A., Aagnes B., Robsahm T. E., Langseth H., Bray F., Larsen I. K. Subsite-specific dietary risk factors for colorectal cancer: a review of cohort studies. *Journal of Oncology*, 2013, vol. 2013, art. 703854. <https://doi.org/10.1155/2013/703854>
8. Strate L. L., Liu Y. L., Aldoori W. H., Syngal S., Giovannucci E. L. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology*, 2009, vol. 136, no. 1, pp. 115–122.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.025>
9. Hwang S. S., Cannom R. R., Abbas M. A., Etzioni D. Diverticulitis in transplant patients and patients on chronic corticosteroid therapy: a systematic review. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2010, vol. 53, no. 12, pp. 1699–1707. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181f5643c>
10. Poncet G., Heluwaert F., Voirin D., Bonaz B., Faucheron J. L. Natural history of acute colonic diverticular bleeding: a prospective study in 133 consecutive patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2010, vol. 32, no. 3, pp. 466–471. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04362.x>
11. Käser S. A., Fankhauser G., Glauser P. M., Toia D., Maurer C. A. Diagnostic value of inflammation markers in predicting perforation in acute sigmoid diverticulitis. *World Journal of Surgery*, 2010, vol. 34, no. 11, pp. 2717–2722. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0726-7>
12. Leganger J., Søborg M. K., Mortensen L. Q., Gregersen R., Rosenberg J., Burcharth J. Association between diverticular disease and Ehlers-Danlos syndrome: a 13-year nationwide population-based cohort study. *International Journal of Colorectal Disease*, 2016, vol. 31, no. 12, pp. 1863–1867. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2650-2>
13. Lederman E. D., McCoy G., Conti D. J., Lee E. C. Diverticulitis and polycystic kidney disease. *American Surgeon*, 2000, vol. 66, no. 2, pp. 200–203.
14. Golder M., Ster I. C., Babu P., Sharma A., Bayat M., Farah A. Demographic determinants of risk, colon distribution and density scores of diverticular disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2011, vol. 17, no. 8, pp. 1009–1017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i8.1009>
15. Suhardja T. S., Norhadi S., Seah E. Z., Rodgers-Wilson S. Is early colonoscopy after CT-diagnosed diverticulitis still necessary? *International Journal of Colorectal Disease*, 2017, vol. 32, no. 4, pp. 485–489. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2749-5>
16. Sallinen V., Mentula P., Leppäniemi A. Risk of colon cancer after computed tomography-diagnosed acute diverticulitis: is routine colonoscopy necessary? *Surgical Endoscopy*, 2014, vol. 28, no. 3, pp. 961–966. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3257-0>
17. Chintapalli K. N., Chopra S., Ghiatas A. A., Esola C. C., Fields S. F., Dodd G. D. 3rd. Diverticulitis versus colon cancer: differentiation with helical CT findings. *Radiology*, 1999, vol. 210, no. 2, pp. 429–435. <https://doi.org/10.1148/radiology.210.2.r99fe48429>
18. Sharma P. V., Eglinton T., Hider P., Frizelle F. Systematic review and meta-analysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis. *Annals of Surgery*, 2014, vol. 259, no. 2, pp. 263–272. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000294>
19. Meyer J., Orci L. A., Combesure C., Balaphas A., Morel P., Buchs N. C., Ris F. Risk of colorectal cancer in patients with acute diverticulitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019, vol. 17, no. 8, pp. 1448–1456.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.031>
20. Commane D. M., Arasaradnam R. P., Mills S., Mathers J. C., Bradburn M. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2009, vol. 15, no. 20, pp. 2479–2488. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2479>
21. Laméris W., van Randen A., Bipat S., Bossuyt P. M., Boermeester M. A., Stoker J. Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: meta-analysis of test accuracy. *European Radiology*, 2008, vol. 18, no. 11, pp. 2498–2511. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1018-6>
22. Sakhnini E., Lahat A., Melzer E., Apter S., Simon C., Natour M., Bardan E., Bar-Meir S. Early colonoscopy in patients with acute diverticulitis: results of a prospective pilot study. *Endoscopy*, 2004, vol. 36, no. 6, pp. 504–507. <https://doi.org/10.1055/s-2004-814398>
23. Morini S., Zullo A., Hassan C., Tomao S., Campo S. M. Diverticulosis and colorectal cancer: between lights and shadows. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2008, vol. 42, no. 7, pp. 763–770. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31816200fb>

Информация об авторах

Хаджи-Исмаил Исмаил Аббас – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровка, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: docismailabbas@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-9588-7422>

Воробей Александр Владимирович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровка, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: varabeiproct@tut.by. <https://orcid.org/0000-0002-9765-2755>

Семенова Юлия Александровна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровка, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dzuliya2009@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1862-7747>

Information about the authors

Ismail A. Hadji-Ismail – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: docismailabbas@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-9588-7422>

Aliaksandr V. Varabei – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: varabeiproct@tut.by. <https://orcid.org/0000-0002-9765-2755>

Yuliya A. Siamionava – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dzuliya2009@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1862-7747>

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-053.34-056.25:618.3-06:616.379-008.64

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-168-177>

Поступила в редакцию 11.02.2022

Received 11.02.2022

В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало

*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Республика Беларусь*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ КРУПНОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Аннотация. Цель исследования – провести сравнительную оценку состояния здоровья крупновесных новорожденных детей.

Обследовано 348 доношенных новорожденных, родившихся в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя». Основную группу 1 (Gr1) составили 58 крупновесных для гестационного возраста (КГВ) детей, рожденных матерями с сахарным диабетом I типа, основную группу 2 (Gr2) – 66 КГВ новорожденных от матерей без нарушений углеводного и липидного обмена, основную группу 3 (Gr3) – 65 КГВ детей от матерей с прегравидарными избыточной массой или ожирением, группу контроля (Gr4) – 159 детей с соответствующими сроку гестации антропометрическими показателями, рожденных от матерей без нарушений углеводного и липидного обмена.

Установлено негативное влияние метаболических нарушений у женщин на уровень здоровья, функциональное состояние и нервно-психическое развитие новорожденных. У макросомов от матерей с диабетом значимо чаще ($p < 0,001$) диагностировали гипогликемию, врожденную пневмонию, гипербилирубинемия, неонатальную энцефалопатию. Для крупновесных к сроку гестации детей от матерей с ожирением были характерны полицитемия, гипербилирубинемия, неонатальная энцефалопатия. У КГВ детей Gr2 часто отмечались полицитемия, гипербилирубинемия, токсическая эритема. Не выявлено случаев травм плечевого сплетения и переломов конечностей. Установлено замедление темпов нервно-психического развития крупновесных детей всех групп, более выраженное у младенцев от матерей с сахарным диабетом и ожирением. Среди крупновесных младенцев Gr1 высока доля получавших лечение в отделении интенсивной терапии, что приводило к разделению матери и ребенка и более низкой частоте грудного вскармливания в неонатальном периоде.

У крупновесных новорожденных от матерей с сахарным диабетом I типа и от женщин с ожирением отмечались более высокая вероятность неблагоприятных неонатальных исходов и снижение уровня здоровья в периоде новорожденности.

Ключевые слова: новорожденные дети, крупновесный для гестационного возраста, беременность, сахарный диабет, состояние здоровья, нервно-психическое развитие

Для цитирования: Прилуцкая, В. А. Сравнительная оценка здоровья крупновесных новорожденных детей / В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 168–177. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-168-177>

Veranika A. Prylutskaya, Alexander V. Sukalo

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE HEALTH STATUS OF LARGE FOR GESTATIONAL AGE NEWBORNS

Abstract. Our aim was to conduct a comparative assessment of the health status of large for gestational age (LGA) newborns. 348 full-term neonates who were born at the Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child” were examined. The main group 1 (Gr1) consisted of 58 LGA newborns from mothers with diabetes mellitus (DM) type 1, the main group 2 (Gr2) consisted of 66 LGA babies from mothers without carbohydrate and lipid metabolism disorders, the main group 3 (Gr3) included 65 LGA babies from mothers with pregravid overweight or obesity, the control group (Gr4) had 159 newborns with the anthropometric parameters corresponding to the gestational age (AGA) from mothers without carbohydrate and lipid metabolism disorders.

The negative impact of the mothers' metabolic disorders on the newborns' health status, functional state, and neuropsychological development was established. Babies born with macrosomia from mothers with DM were diagnosed with hypoglycemia, congenital pneumonia, hyperbilirubinemia, and neonatal encephalopathy much more often ($p < 0.001$). LGA babies from obese women were characterized by polycythemia, hyperbilirubinemia, and neonatal encephalopathy. Polycythemia,

hyperbilirubinemia, and toxic erythema were often noted in Gr2 patients. The cases of brachial plexus injuries and limb fractures were not registered. A slower rate of neuropsychological development was noted in large neonates in the analyzed groups, and was more pronounced in infants from mothers with diabetes mellitus and obesity. LGA newborns from mothers with DM had a high hospitalization rate at the intensive care unit, followed by the separation of mother and child and a lower breastfeeding rate in the neonatal period.

Large newborns from mothers with DM and from women with obesity had a higher probability of adverse neonatal outcomes and a reduced health status in the neonatal period.

Keywords: newborns, large for gestational age, pregnancy, diabetes mellitus, health status, neuropsychological development

For citation: Prylutskaya V. A., Sukalo A. V. Comparative assessment of the health status of large for gestational age newborns. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 168–177 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-168-177>

Введение. Под макросомией принято понимать чрезмерный внутриутробный рост независимо от гестационного возраста (ГВ) и массу тела (МТ) ребенка 4000 г и более при рождении. В педиатрической и неонатальной практике термином «крупновесный новорожденный» (большевесный новорожденный, макросом) обозначают детей, МТ которых составляет более 90-го перцентиля для пола и ГВ [1]. Макросомия ассоциирована с повышенным риском материнских и неонатальных осложнений и является фактором риска оперативного родоразрешения, материнских и неонатальных травматических повреждений [1, 2]. Крупновесность обусловлена конституциональными факторами (крупные родители, мужской пол, этническая принадлежность), особенностями внутриутробной среды во время беременности (гестационный сахарный диабет (ГСД), сахарный диабет (СД), чрезмерная гестационная прибавка МТ, избыточная МТ и ожирение женщины, пролонгирование беременности) или наследственно-генетическими факторами [3]. Патогенез большевесности новорожденных при предгестационном СД или ГСД у беременной обусловлен материнской и фетальной гипергликемией с последующей секрецией инсулина, инсулиноподобных факторов роста и гормона роста, которые приводят к увеличению фетального гликогена и отложению жира. Большое внимание уделяется вкладу гормонов жировой ткани, особенностям липидного профиля [2].

Избыточная МТ и ожирение женщины являются доказанными факторами риска тяжелых осложнений беременности и предиктором неблагоприятных перинатальных исходов [3]. По мнению ряда исследователей, сочетание ГСД и ожирения у женщины не только повышает вероятность формирования макросомии, но и ассоциировано с перинатальным поражением центральной нервной системы (ЦНС), нарушениями процесса ранней адаптации младенцев, когнитивными нарушениями в детском возрасте [4]. Убедительно доказано, что большевесные при рождении дети имеют долгосрочные метаболические эффекты, повышающие риск ожирения, резистентности к инсулину и сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Цель исследования – провести сравнительную оценку состояния здоровья крупновесных для гестационного возраста новорожденных детей.

Объекты и методы исследования. На клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» (РНПЦ «Мать и дитя») проведено проспективное исследование. Выполнено клиничко-лабораторное обследование 348 доношенных новорожденных (189 крупновесных и 159 нормовесных). Учитывая, что самыми значимыми факторами риска формирования избыточного роста плода являются нарушения углеводного и/или жирового обмена у матери, все крупновесные для гестационного возраста (КГВ) дети были разделены на три группы. Основную группу 1 (Гр1) составили 58 детей, рожденных матерями с СД I типа (СД1), основную группу 2 (Гр2) – 66 КГВ новорожденных от матерей без нарушений углеводного и липидного обмена, основную группу 3 (Гр3) – 65 КГВ младенцев от матерей с прегравидарными избыточной МТ или ожирением, группу контроля (Гр4) – 159 детей с соответствующими ГВ антропометрическими показателями, рожденных матерями без выявленных нарушений углеводного и липидного обмена.

Новорожденные были сопоставимы по гендерному признаку. В Гр1 была 21 (36,2 %) девочка, в Гр2 – 24 (36,4 %), в Гр3 – 23 (35,4 %), в Гр4 – 73 (45,9 %) ($\chi^2 = 3,55$, $p = 0,3143$; $\chi^2_{1-4} = 1,63$,

$p = 0,2017$; $\chi^2_{2-4} = 1,73$, $p = 0,1879$; $\chi^2_{3-4} = 2,08$, $p = 0,1485$). ГВ новорожденных колебался от 37,0 до 41,0 недели и составил 37,5 (37,0–38,0), 40,0 (39,5–40,5), 39,0 (38,0–40,0) и 39,5 (38,5–40,0) недели соответственно ($H = 112,7$, $p = 0,000$), что отражает существующую акушерскую тактику более раннего родоразрешения беременных с СД1. Антропометрические характеристики детей при рождении отражены в табл. 1. При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитывали показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Кетле (отношение МТ в килограммах к длине тела (ДТ) в метрах, возведенной в квадрат). Для оценки физического развития новорожденных использовали онлайн-калькулятор и программу Intergrowth-21st [6]. В соответствии с критериями включения у крупновесных новорожденных все прямые (МТ, ДТ, окружности головы и груди) и производные (перцентили и z-score МТ, ИМТ, коэффициент гармоничности (КГ)) антропометрические показатели имели статистически значимые различия с группой контроля ($p = 0,0000$).

Все стадии исследования соответствовали международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при РНПЦ «Мать и дитя». На всех обследованных новорожденных получено информированное согласие от законных представителей.

Таблица 1. Характеристика новорожденных детей обследованных групп, Ме (25 %–75 %)

Table 1. Characteristics of the newborns of the study groups, Me (25 %–75 %)

Показатель	Гр1 (n = 58)	Гр2 (n = 66)	Гр3 (n = 65)	Гр4 (n = 159)	Статистическая значимость различий
Масса тела, г	4225,0 (4000,0–4580,0)	4185,0 (4100,0–4320,0)	4300,0 (4200,0–4540,0)	3380,0 (3170,0–3650,0)	$H = 258,2$, $p = 0,0000$; $z_{1-4} = 10,76$, $p = 0,0000$; $z_{2-4} = 10,82$, $p = 0,0000$; $z_{3-4} = 11,96$, $p = 0,0000$
Перцентили массы тела	99,1 (98,6–99,9)	97,2 (96,0–98,7)	99,4 (98,8–99,8)	64,8 (47,3–72,7)	$H = 268,8$, $p = 0,0000$; $z_{1-2} = 3,59$, $p = 0,0020$; $z_{1-4} = 12,89$, $p = 0,0000$; $z_{2-3} = 3,06$, $p = 0,0134$; $z_{2-4} = 9,10$, $p = 0,0000$; $z_{3-4} = 12,68$, $p = 0,0000$
z-score массы тела	2,74 (2,19–3,25)	1,92 (1,76–2,22)	2,53 (2,27–2,81)	0,38 (–0,07–0,90)	$H = 268,8$, $p = 0,0000$; $z_{1-2} = 3,59$, $p = 0,0020$; $z_{1-4} = 12,89$, $p = 0,0000$; $z_{2-3} = 3,06$, $p = 0,0133$; $z_{2-4} = 9,09$, $p = 0,0000$; $z_{3-4} = 12,68$, $p = 0,0000$
Длина тела, см	55,0 (54,0–56,0)	56,0 (55,0–57,0)	56,0 (55,0–57,0)	53,0 (51,0–54,0)	$H = 147,6$, $p = 0,0000$; $z_{1-4} = 6,12$, $p = 0,0000$; $z_{2-4} = 9,22$, $p = 0,0000$; $z_{3-4} = 9,81$, $p = 0,0000$
z-score ДТ	3,27 (2,78–3,80)	3,24 (2,77–3,62)	3,50 (3,15–3,90)	2,05 (1,26–2,71)	$H = 153,8$, $p = 0,0000$; $z_{1-4} = 8,27$, $p = 0,0000$; $z_{2-4} = 8,27$, $p = 0,0000$; $z_{3-4} = 10,07$, $p = 0,0000$
Индекс массы тела, кг/м ²	14,3 (13,6–14,8)	13,6 (13,2–14,2)	14,0 (13,5–14,6)	12,3 (11,8–12,7)	$H = 191,9$, $p = 0,0000$; $z_{1-4} = 10,69$, $p = 0,0000$; $z_{2-4} = 8,30$, $p = 0,0000$; $z_{3-4} = 10,61$, $p = 0,0000$
Коэффициент гармоничности, кг/м ³	26,4 (24,2–27,1)	24,6 (23,3–26,1)	25,2 (23,9–26,2)	23,3 (22,1–24,3)	$H = 73,13$, $p = 0,0000$; $z_{1-2} = 3,31$, $p = 0,0106$; $z_{1-4} = 7,48$, $p = 0,0000$; $z_{2-4} = 3,99$, $p = 0,0004$; $z_{3-4} = 5,92$, $p = 0,0000$

Окончание табл. 1

Показатель	Гр1 (n = 58)	Гр2 (n = 66)	Гр3 (n = 65)	Гр4 (n = 159)	Статистическая значимость различий
Окружность головы, см	36,0 (35,0–37,0)	36,0 (36,0–37,0)	36,0 (36,0–37,0)	35,0 (34,0–35,0)	$H = 149,0, p = 0,000$; $z_{1-4} = 6,52, p = 0,0000$; $z_{2-4} = 9,22, p = 0,0000$; $z_{3-4} = 9,42, p = 0,0000$
Окружность груди, см	36,0 (35,0–37,0)	36,0 (35,0–36,5)	36,0 (35,0–37,0)	34,0 (33,0–34,0)	$H = 202,8, p = 0,000$; $z_{1-4} = 10,3, p = 0,0000$; $z_{2-4} = 9,77, p = 0,0000$; $z_{3-4} = 10,3, p = 0,0000$
Разница между окружностью головы и окружностью груди, см	0,00 (–1,00–1,00)	1,00 (0,00–1,00)	1,00 (0,00–1,00)	1,00 (1,00–2,00)	$H = 50,66, p = 0,0000$; $z_{1-2} = 3,43, p = 0,0036$; $z_{1-3} = 3,02, p = 0,0152$; $z_{1-4} = 6,61, p = 0,0000$; $z_{2-4} = 2,70, p = 0,0417$; $z_{3-4} = 3,18, p = 0,0089$

Для раннего выявления психоневрологических нарушений был использован метод балльной оценки психоневрологического развития новорожденных детей [7]. Оценивались следующие основные сферы нервно-психического развития (НПР): грубая моторика, тонкая моторика, перцепция, довербальное развитие, социальное развитие в возрасте 6–7 дней и в 1 мес. жизни. Выполнение каждого теста оценивали в баллах следующим образом: 0 – ребенок тест не выполняет; 1 – выполняет непостоянно или не в полном объеме; 2 – выполняет тест постоянно и в полном объеме [7]. Максимальная суммарная оценка при выполнении всех заданий – 26 баллов в возрасте 6–7 дней и 38 баллов в возрасте 1 мес. жизни. Для каждой сферы (класса) НПР дополнительно вычисляли уровень отставания (отклонения) каждого ребенка, равный отношению фактического уровня к контрольному, выраженному в процентах.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием статистической программы Statistica 10. При распределении признаков в группах исследования, отличном от нормального (с учетом критериев Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Для анализа повторных измерений внутри группы использовали *T*-критерий Вилкоксона. При сравнении показателя в нескольких независимых группах применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса (*H*) и критерий *z* для множественности сравнения. Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли; для сравнения качественных показателей в группах использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса (χ^{2Y}), менее 5 – точный критерий Фишера (*F*дв). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Прегравидарные МТ и ИМТ имели значимые различия с учетом формирования групп наблюдения ($H = 142,8, p = 0,0000$ и $H = 156,4, p = 0,0000$ соответственно). Рост женщин был сопоставим ($H = 3,93, p = 0,2693$). Прибавка МТ за беременность в Гр1 составила 14,0 (12,0–17,0) кг, в Гр2 – 15,0 (13,0–18,5), в Гр3 – 13,0 (10,0–17,0), в Гр4 – 13,9 (11,0–16,5) кг ($H = 12,89, p = 0,0049$; $z_{2-3} = 3,29, p = 0,0061$; $z_{3-4} = 3,05, p = 0,0136$).

Патологическое течение гестационного периода было характерно для женщин всех трех основных групп. При внутригрупповом анализе осложнений во время беременности выявлены статистически значимые различия. В Гр1 и Гр3 чаще, чем в Гр2, диагностировали гипертензивные расстройства во время беременности (преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия): в Гр1 – 17 (29,3 %), в Гр2 – 3 (4,6 %), в Гр3 – 12 (18,5 %) ($\chi^2 = 13,63, p = 0,0011$; $F_{дв_{1-2}} = 0,34, p = 0,0002$; $\chi^2_{1-3} = 2,00, p = 0,1571$; $F_{дв_{2-3}} = 0,22, p = 0,0142$). Среди женщин Гр3 в 8 (12,3 %) случаях отмечался прегравидарный СД II типа, в 12 (18,5 %) – ГСД. При анализе распределения родильниц по способу родоразрешения установлены следующие особенности в группах исследования.

Беременные Гр1 в 1,8 и 1,4 раза чаще, чем в Гр2 и Гр3, родоразрешались путем операции кесарева сечения (КС): 56 (96,5 %), 35 (53,0 %) и 46 (70,8 %) случаев соответственно ($\chi^2 = 29,47$, $p = 0,0000$; $\chi^2_{1-2} = 29,94$, $p = 0,0000$; $\chi^2_{1-3} = 14,39$, $p = 0,0002$; $\chi^2_{2-3} = 4,37$, $p = 0,0367$). Экстренное КС выполнено у 8 (16,0 %) женщин Гр1, у 6 (15,8 %) Гр2 и у 5 (11,1 %) Гр3 ($\chi^2 = 3,12$, $p = 0,5382$). На частоту КС у данной категории родильниц влияло множество факторов (послеоперационный рубец на матке, сопутствующие соматические заболевания, преэклампсия, крупный плод и др.). Высокие уровни КС при беременности на фоне СД – одна из наиболее дискутируемых проблем современной перинатологии [1, 2].

Уровень здоровья детей, рожденных от женщин с СД1 и избыточной МТ или ожирением, оказался ниже, чем у КГВ младенцев, рожденных от матерей без нарушений углеводного и липидного обмена, и у детей контрольной группы. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте в Гр1 составила $7,8 \pm 1,0$ балла, в Гр2 – $8,0 \pm 0,1$, в Гр3 – $7,9 \pm 0,6$, в Гр4 – $8,0 \pm 0,4$ ($p = 0,0812$). У детей Гр1 и Гр3 на 5-й минуте отмечалась статистически значимо более низкая оценка по шкале Апгар, чем у младенцев Гр2 и Гр4 ($7,2 \pm 1,5$ и $8,0 \pm 0,8$ против $8,4 \pm 0,5$ и $8,4 \pm 0,6$ балла соответственно ($p_{1-2} = 0,0003$; $p_{1-4} = 0,0000$; $p_{3-4} = 0,0043$). При внутригрупповом анализе физического развития у КГВ новорожденных Гр1 и Гр3 перцентили и z-score МТ были выше, чем у младенцев Гр2 (табл. 1). У детей Гр1 вследствие большей доли диспропорциональной макросомии коэффициент гармоничности был существенно выше, чем у новорожденных Гр2 ($26,4$ ($24,2$ – $27,1$) $\text{кг}/\text{м}^3$ против $24,6$ ($23,3$ – $26,1$) $\text{кг}/\text{м}^3$, $p = 0,0106$). Разница между окружностью головы и окружностью груди у детей Гр1 была статистически значимо меньше, чем в Гр2 и Гр3 ($p_{1-2} = 0,0036$ и $p_{1-3} = 0,0152$).

Согласно данным табл. 2, у макросомов от матерей с СД1 значимо чаще по сравнению с младенцами Гр2 и Гр3 диагностировали врожденную инфекцию неуточненную ($p = 0,0000$), гипогликемию ($p = 0,0000$), врожденную пневмонию ($p = 0,0000$), гипербилирубинемия ($p = 0,0000$), неонатальную энцефалопатию ($p = 0,0000$), синдром угнетения ЦНС ($0,007$). У детей Гр1 при эхокардиографии ($n = 165$) существенно чаще, чем в Гр2, отмечались открытое овальное окно ($p_{1-2} = 0,0004$) и гипертрофия межжелудочковой перегородки ($p_{1-2} = 0,0115$). Среди КГВ детей от матерей с избыточной МТ или ожирением значимо чаще, чем в Гр2, выявлялись полицитемия ($p_{2-3} = 0,0039$), гипербилирубинемия ($p_{2-3} = 0,0309$), неонатальная энцефалопатия ($p_{2-3} = 0,0468$). У КГВ новорожденных Гр2 часто отмечались полицитемия (34,9 %), гипербилирубинемия (38,5 %), гипогликемия (22,7 %), токсическая эритема (24,2 %). Среди обследованных макросомов не выявлено случаев травм плечевого сплетения и переломов конечностей, что во многом обусловлено высоким удельным весом КС в группах.

Таблица 2. Диагностированные заболевания и состояния крупновесных новорожденных в обследованных группах

Table 2. Diagnosed diseases and the state of large for gestational age newborns of the examined groups

Показатель	Гр1 ($n = 58$)	Гр2 ($n = 66$)	Гр3 ($n = 65$)	Статистическая значимость различий
Врожденная инфекция неуточненная, n (%)	40 (67,0)	9 (13,6)	12 (18,5)	$\chi^2 = 51,88$, $p = 0,0000$; $\chi^2_{1-2} = 37,26$, $p = 0,0000$; $\chi^2_{1-3} = 33,54$, $p = 0,0000$; $\chi^2_{2-3} = 0,26$, $p = 0,6069$
Врожденная пневмония, n (%)	26 (44,8)	4 (6,1)	7 (10,8)	$\chi^2 = 34,35$, $p = 0,0000$; $F_{\text{ДВ}}_{1-2} = 0,45$, $p = 0,0000$; $F_{\text{ДВ}}_{1-3} = 0,38$, $p = 0,0000$; $F_{\text{ДВ}}_{2-3} = 0,08$, $p = 0,3646$
Неонатальная гипербилирубинемия неуточненная, n (%)	49 (84,5)	14 (21,2)	25 (38,5)	$\chi^2 = 52,28$, $p = 0,0000$; $\chi^2_{1-2} = 49,45$, $p = 0,0000$; $\chi^2_{1-3} = 27,09$, $p = 0,0000$; $\chi^2_{2-3} = 4,66$, $p = 0,0309$
Кефалогематома, n (%)	0 (0)	3 / 31 (2,7)	2 / 19 (10,5)	$\chi^2 = 0,23$, $p = 0,8909$

Окончание табл. 2

Показатель	Гр1 (n = 58)	Гр2 (n = 66)	Гр3 (n = 65)	Статистическая значимость различий
Неонатальная энцефалопатия, n (%)	49 (84,5)	9 (13,6)	18 (27,7)	$\chi^2 = 70,91, p = 0,0000$; $\chi^2_{1-2} = 62,24, p = 0,0000$; $\chi^2_{1-3} = 39,86, p = 0,0000$; $\chi^2_{2-3} = 3,95, p = 0,0468$
Синдром угнетения ЦНС, n (%)	16 (27,6)	5 (7,6)	8 (12,5)	$\chi^2 = 9,93, p = 0,0070$; $F_{дв1-2} = 0,26, p = 0,0040$; $F_{дв1-3} = 0,19, p = 0,0423$
Дефект межжелудочковой перегородки, n (%)	20 (34,5)	13 (24,1)	14 (26,4)	$\chi^2 = 1,65, p = 0,4379$
Открытый артериальный проток, n (%)	5 (8,6)	6 (11,1)	3 (5,7)	$\chi^2 = 1,03, p = 0,5988$
Открытое овальное окно, n (%)	40 (67,0)	19 (35,2)	28 (52,8)	$\chi^2 = 12,80, p = 0,0017$; $\chi^2_{1-2} = 12,80, p = 0,0004$
Гипертрофия межжелудочковой перегородки, n (%)	15 (25,9)	4 (7,4)	7 (13,5)	$\chi^2 = 7,56, p = 0,0229$; $F_{дв1-2} = 0,25, p = 0,0115$
Токсическая эритема, n (%)	5 (8,6)	16 (24,2)	7 (10,8)	$\chi^2 = 7,25, p = 0,0266$; $F_{дв1-2} = 0,21, p = 0,0296$; $F_{дв2-3} = 0,18, p = 0,0648$
Полицитемия, n (%)	19 (32,8)	23 (34,9)	39 (60,0)	$\chi^2 = 11,94, p = 0,0026$; $\chi^2_{1-3} = 9,13, p = 0,0025$; $\chi^2_{2-3} = 8,31, p = 0,0039$
Гипогликемия, n (%)	46 (79,3)	15 (22,7)	18 (27,7)	$\chi^2 = 48,73, p = 0,0000$; $\chi^2_{1-2} = 39,55, p = 0,0000$; $\chi^2_{1-3} = 32,72, p = 0,0000$
Убыль МТ на 3-и сутки жизни, %	2,45 (1,00–4,53)	3,64 (2,60–4,88)	3,91 (2,37–5,00)	$H = 7,31, p = 0,0259$; $z_{1-2} = 2,50, p = 0,0372$

Необходимость в оказании новорожденным Гр1 медицинской помощи в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) возрастала в 5 раз (до 55,2 % в Гр1 и 10,8 % в Гр3 ($\chi^2 = 27,91, p < 0,001$). Частота переводов на второй этап выхаживания в Гр3 была в 1,5 раза выше, чем среди детей от нормовесных матерей. Домой из роддома было выписано: в Гр1 – 2 (3,5 %) ребенка, в Гр2 – 50 (75,8 %), в Гр3 – 35 (53,8 %) ($\chi^2 = 67,41, p < 0,001$).

Крупновесным младенцам от женщин с СД, как и их матерям после абдоминального родоразрешения, требовалась медицинская помощь в условиях ОИТР, что приводило к разделению матери и ребенка, отсроченному началу и более низкой частоте грудного вскармливания в неонатальном периоде. Грудное молоко на этапе выписки получали 28 (48,3 %) детей Гр1, 62 (93,9 %) Гр2, 52 (80,0 %) Гр3 ($\chi^2 = 35,71, p = 0,0000$; $\chi^2_{1-2} = 32,35, p = 0,0000$; $\chi^2_{1-3} = 13,57, p = 0,0002$; $\chi^2_{2-3} = 5,63, p = 0,0176$).

Нами установлено замедление темпов НПР крупновесных детей во всех группах наблюдения, более выраженное у младенцев от матерей с СД и прегравидарными избыточной МТ или ожирением. При психоневрологическом обследовании новорожденных в динамике 1-го месяца жизни суммарная балльная оценка статуса у новорожденных Гр1 и Гр3 оказалась значительно ниже, чем в Гр2, как на 6–7-е сутки жизни (Гр1 – 10,0 (9,0–11,0) балла, Гр3 – 14,0 (12,0–14,0), Гр2 – 16,0 (15,0–17,0) балла; $H = 75,52, p = 0,0000$; $z_{1-2} = 8,63, p = 0,0000$; $z_{1-3} = 5,02, p = 0,0000$; $z_{2-3} = 3,71, p = 0,0006$), так и к концу 1-го месяца жизни (Гр1 – 24,5 (22,0–26,0) балла, Гр3 – 25,0 (23,0–27,0), Гр2 – 27,0 (26,0–29,0) балла; $H = 28,35, p = 0,0000$; $z_{1-2} = 4,92, p = 0,0000$; $z_{2-3} = 4,17, p = 0,0000$). В раннем неонатальном периоде дети Гр1 относительно новорожденных Гр2 и Гр3 имели статистически более низкую балльную оценку грубой моторики ($p = 0,0304$ и $p = 0,0000$ соответственно), тонкой моторики ($p = 0,0304$ и $p = 0,0001$), довербального развития ($p = 0,0000$ и $p = 0,0000$). К концу 1-го месяца жизни у младенцев Гр1 и Гр3 относительно Гр2 отмечались

более низкие баллы тонкой моторики ($p = 0,0000$ и $p = 0,0017$), перцепции ($p = 0,0090$ и $p = 0,0474$), довербального развития ($p = 0,0000$ и $p = 0,0006$). Медианные значения по основным анализируемым сферам НПР и суммарная балльная оценка в динамике неонатального периода приведены на рис. 1, 2.

Сведения о результате анализа отклонений от должностующих показателей по основным сферам НПР в группах представлены в табл. 3. Исходные уровни отклонения в НПР относительно нормы у крупновесных детей Гр1 на 6–7-е сутки жизни составляли 61,5 %, Гр2 – 38,5, Гр3 – 46,2 % ($H = 75,52$, $p = 0,0000$). К концу 1-го месяца жизни НПР детей от матерей с СД при суммарной оценке отставало в среднем на 35,5 %, макросомов от женщин без эндокринопатий – на 28,9, детей от матерей с ожирением – на 34,2 % ($H = 28,35$, $p = 0,0000$). По сферам психоневрологических нарушений у всех обследованных детей отмечалось отставание в моторике и довербальном развитии, причем у месячных пациентов Гр1 преобладали отклонения тонкой моторики и довербального развития, у младенцев Гр3 – грубой моторики, перцепции и социального развития, у новорожденных Гр2 – тонкой моторики.

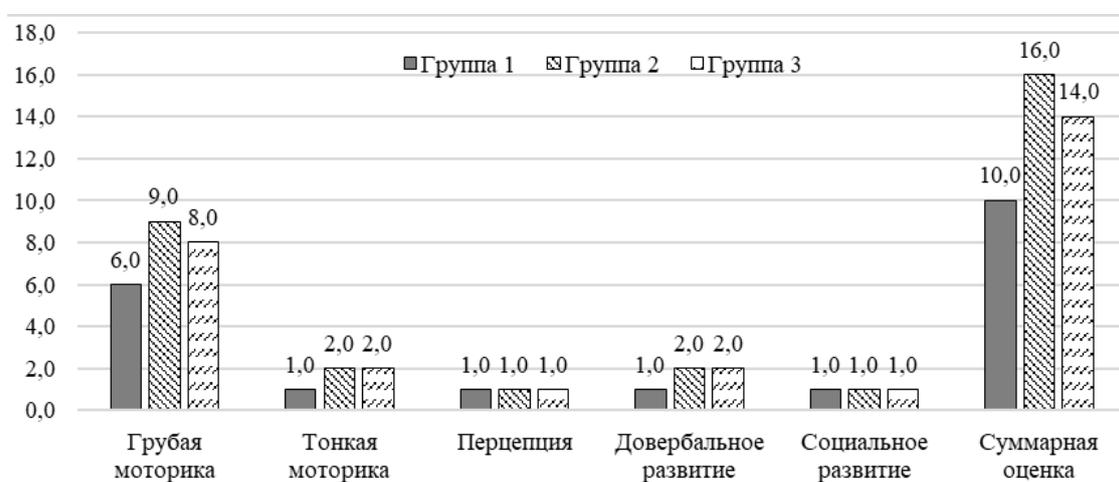


Рис. 1. Результаты оценки уровня нервно-психического развития крупновесных новорожденных детей на 6–7-е сутки жизни, баллы

Fig. 1. Assessment results on the neuropsychic development level of large for gestational age newborns on the 6th–7th day of life, points

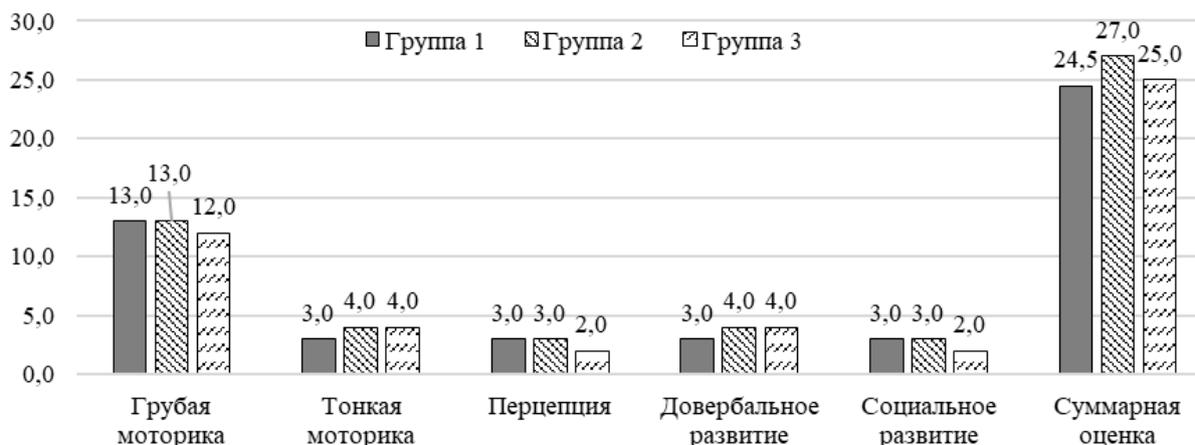


Рис. 2. Результаты оценки уровня нервно-психического развития крупновесных новорожденных детей в 1-й месяц жизни, баллы

Fig. 2. Assessment results on the neuropsychic development level of large for gestational age newborns in the 1st month of life, points

Таблица 3. Уровни отставания нервно-психического развития крупновесных детей относительно нормы в динамике неонатального периода, Ме (25 %–75 %)

Table 3. Deviation of the neuropsychological development level of large for gestational age newborns with respect to the norm in the neonatal period dynamics, Me (25 %–75 %)

Показатель	Период жизни	Гр1	Гр2	Гр3	Статистическая значимость различий
Грубая моторика	6–7-е сутки	57,1 (57,1–57,1)	35,7 (28,6–35,7)	42,9 (42,9–42,9)	$H = 75,41, p = 0,0000$; $z_{1-2} = 8,48, p = 0,0304$; $z_{1-3} = 4,43, p = 0,0000$; $z_{2-3} = 4,16, p = 0,0000$
	1-й месяц	27,8 (22,2–38,9) $T = 28,5, p < 0,001$	27,8 (22,2–33,3) $T = 456,0, p < 0,001$	33,3 (22,2–33,3) $T = 101,0, p < 0,001$	$H = 3,16, p = 0,2058$
Тонкая моторика	6–7-е сутки	75,0 (50,0–75,0)	50,0 (25,0–50,0)	50,0 (50,0–50,0)	$H = 41,64, p = 0,0000$; $z_{1-2} = 5,96, p = 0,0304$; $z_{1-3} = 4,10, p = 0,0001$
	1-й месяц жизни	50,0 (33,3–50,0) $T = 4,5, p < 0,001$	33,3 (16,7–33,3) $T = 100,5, p < 0,001$	33,3 (33,3–33,3) $T = 99,0, p < 0,001$	$H = 29,86, p = 0,0000$; $z_{1-2} = 5,08, p = 0,0000$; $z_{1-3} = 3,45, p = 0,0017$
Перцепция	6–7-е сутки	50,0 (50,0–100,0)	50,0 (50,0–50,0)	50,0 (50,0–50,0)	$H = 6,00, p = 0,0498$
	1-й месяц	25,0 (25,0–50,0) $T = 110,0, p < 0,001$	25,0 (25,0–25,0) $T = 203,5, p < 0,001$	50,0 (25,0–50,0) $T = 299,5, p = 0,303$	$H = 35,21, p = 0,0000$; $z_{1-2} = 2,97, p = 0,0090$; $z_{1-3} = 2,41, p = 0,0474$; $z_{2-3} = 5,49, p = 0,0000$
Довербальное развитие	6–7-е сутки	75,0 (50,0–75,0)	50,0 (25,0–50,0)	50,0 (50,0–50,0)	$H = 48,50, p = 0,0000$; $z_{1-2} = 6,43, p = 0,0000$; $z_{1-3} = 4,69, p = 0,0000$
	1-й месяц	50,0 (50,0–50,0) $T = 3,0, p < 0,001$	33,3 (16,7–33,3) $T = 238,0, p < 0,001$	33,3 (33,3–50,0) $T = 197,0, p < 0,001$	$H = 31,21, p = 0,0000$; $z_{1-2} = 5,23, p = 0,0000$; $z_{1-3} = 3,70, p = 0,0006$
Социальное развитие	6–7-е сутки	50,0 (50,0–50,0)	50,0 (50,0–50,0)	50,0 (50,0–50,0)	$H = 4,52, p = 0,0105$
	1-й месяц	25,0 (25,0–50,0) $T = 17,0, p < 0,001$	25,0 (25,0–50,0) $T = 118,5, p < 0,001$	50,0 (25,0–50,0) $T = 51,0, p < 0,001$	$H = 15,51, p = 0,0006$; $z_{1-3} = 2,60, p = 0,0279$; $z_{2-3} = 3,49, p = 0,0015$
Суммарная оценка	6–7-е сутки	61,5 (57,7–65,4)	38,5 (34,6–42,3)	46,2 (46,2–53,8)	$H = 75,52, p = 0,0000$; $z_{1-2} = 8,63, p = 0,0000$; $z_{1-3} = 5,02, p = 0,0000$; $z_{2-3} = 3,71, p = 0,0006$
	1-й месяц	35,5 (31,6–42,1) $T = 4,0, p < 0,001$	28,9 (23,7–31,6) $T = 89,0, p < 0,001$	34,2 (28,9–39,5) $T = 22,0, p < 0,001$	$H = 28,35, p = 0,0000$; $z_{1-2} = 4,92, p = 0,0000$; $z_{2-3} = 4,17, p = 0,0000$

При сравнительном анализе в динамике неонатального периода (на 6–7-е сутки и к концу 1-го месяца жизни) у крупновесных новорожденных всех групп наблюдалось статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение величины отклонений большинства показателей НПР.

Выводы

1. Согласно результатам исследования, метаболические нарушения у беременных женщин при прегравидарных избыточной МТ или ожирении и СД1 оказывают неблагоприятное воздействие на состояние здоровья крупновесных детей, более выраженное при СД.

2. Физическое развитие детей, рожденных женщинами с СД1 или ожирением, характеризовалось статистически значимо более высокими z-score МТ и центилями МТ, чем у новорожденных Гр2 и группы контроля. У детей Гр1 вследствие большей доли диспропорциональной макросомии коэффициент гармоничности был значимо выше, чем у новорожденных Гр2 ($p = 0,0106$).

3. При сравнительной оценке соматических нарушений у макросомов от матерей с СД1 значимо чаще по сравнению с младенцами Гр2 и Гр3 диагностировались врожденная инфекция ($p = 0,0000$), гипогликемия ($p = 0,0000$), врожденная пневмония ($p = 0,0000$), гипербилирубинемия ($p = 0,0000$), неонатальная энцефалопатия ($p = 0,0000$), гипертрофия межжелудочковой перегородки ($p = 0,0229$). Среди КГВ детей от матерей с избыточной МТ или ожирением значимо чаще, чем у младенцев Гр2, выявлялись полицитемия ($p = 0,0039$), гипербилирубинемия ($p = 0,0309$), неонатальная энцефалопатия ($p = 0,0468$). У КГВ детей Гр2 чаще отмечались гипербилирубинемия, гипогликемия, ранние аллергические проявления ($p = 0,0296$).

4. С помощью алгоритма балльной оценки психоневрологического развития детей 1-го месяца жизни установлено замедление темпов нервно-психического развития большевесных для гестационного возраста новорожденных всех трех групп, более выраженное у младенцев, рожденных от матерей с СД1 и прегравидарными избыточной массой тела и ожирением.

5. Среди крупновесных младенцев Гр1 высока доля рожденных путем кесарева сечения, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, что приводило к разделению матери и ребенка и статистически значимо более низкой частоте грудного вскармливания в неонатальном периоде.

6. Комплексная оценка состояния здоровья крупновесных новорожденных с учетом анамнеза матерей, производных антропометрических показателей детей и балльной оценки основных классов психоневрологических нарушений позволяет прогнозировать особенности формирования отклонений, выработать рациональный подход к лечению патологических состояний у этих младенцев и индивидуальную программу их реабилитации. Для снижения риска нежелательных для здоровья детей последствий необходимо мотивировать беременных с СД1 на мониторинг и поддержание целевых уровней гликемии и гликированного гемоглобина, а женщин с ожирением – на контроль гестационных прибавок МТ и обеспечить в родовспомогательных учреждениях возможность и эффективность триады «мать–грудное молоко–младенец».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Large-for-gestational-age or macrosomia as a classifier for risk of adverse perinatal outcome: a retrospective cross-sectional study / J. Modzelewski [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2021. – Vol. 18. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1887127>
2. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. A clinical review / A. Oroya [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, N 6. – Art. 2965. <https://doi.org/10.3390/ijms22062965>
3. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis / L. Gaudet [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – Art. 640291. <https://doi.org/10.1155/2014/640291>
4. Евсюкова, И. И. Влияние ожирения и сахарного диабета матери на развитие мозга ребенка (механизмы и профилактика) / И. И. Евсюкова // *Журн. акушерства и женских болезней.* – 2020. – Т. 69, № 3. – С. 33–38.
5. Hong, Y. H. Large for gestational age and obesity-related comorbidities / Y. H. Hong, J. Lee // *J. Obes. Metab. Syndrome.* – 2021. – Vol. 30, N 2. – P. 124–131. <https://doi.org/10.7570/jomes20130>
6. The Global Health network [Electronic resource]. – Mode of access: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>. – Date of access: 05.06.2021.
7. Девялтовская, М. Г. Алгоритм оценки психоневрологических нарушений у новорожденных детей / М. Г. Девялтовская // *Мед. панорама.* – 2008. – № 2. – С. 68–71.

References

1. Modzelewski J., Pokropek A., Jakubiak-Proć M., Muzyka-Placzyńska K., Filipecka-Tyczka D., Kajdy A., Rabijewski M. Large-for-gestational-age or macrosomia as a classifier for risk of adverse perinatal outcome: a retrospective cross-sectional study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2021, vol. 18, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1887127>
2. Ornoy A., Becker M., Weinstein-Fudim L., Ergaz Z. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. A clinical review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, vol. 22, no. 6, art. 2965. <https://doi.org/10.3390/ijms22062965>

3. Gaudet L., Ferraro Z. M., Wen S. W., Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*, 2014, vol. 2014, art. 640291. <https://doi.org/10.1155/2014/640291>

4. Evsyukova I. I. The impact of maternal obesity and diabetes on fetal brain development (mechanisms and prevention). *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei = Journal of obstetrics and women's diseases*, 2020, vol. 69, no. 3, pp. 33–38 (in Russian).

5. Hong Y. H., Lee J. Large for gestational age and obesity-related comorbidities. *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome*, 2021, vol. 30, no. 2, pp. 124–131. <https://doi.org/10.7570/jomes20130>

6. *The Global Health network*. Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed 05.06.2021).

7. Devyaltovskaya M. G. Algorithm for assessing psychoneurological disorders in newborn children. *Meditinskaya panorama [Medical panorama]*, 2008, no. 2, pp. 68–71 (in Russian).

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: childill1@bsmu.by

Information about the authors

Veranika A. Prylutskaya – Ph. D. (Med.), Associate 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). E-mail: childill1@bsmu.by

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.314.2-073.75-089.23-07:617.51

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-178-186>

Поступила в редакцию 17.11.2021

Received 17.11.2021

**М. А. Постников¹, Д. А. Кузнецов², С. П. Рубникович³, Ю. Л. Денисова³,
Г. В. Кузнецова⁴, Н. В. Панкратова⁴, А. И. Агашина⁴, Е. М. Постникова⁵**

¹*Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация*

²*«SimplyCeph», Москва, Российская Федерация*

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

⁴*Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация*

⁵*Сеченовский университет, Москва, Российская Федерация*

ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСТАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ЗУБНЫХ РЯДОВ ПО ДАННЫМ ТЕЛЕРЕНТГЕНОГРАФИИ

Аннотация. Цель работы – изучение по данным телерентгенографии (ТРГ) в боковой проекции морфологического состояния зубочелюстной системы у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов и его анализ.

Определенные с помощью ТРГ антропометрические параметры головы были разделены по принципу измерений (линейные, угловые) и их морфологической принадлежности (черепные, гнатические, зубоальвеолярные).

Анализ угловых и линейных показателей телерентгенограмм головы в боковой проекции пациентов при дистальной окклюзии зубных рядов позволил определить взаимовлияние черепных, гнатических и зубоальвеолярных параметров. Положение апикального базиса верхней челюсти в сагиттальной плоскости и положение подбородочного выступа относительно переднего отдела основания черепа в среднем соответствуют возрастной норме. Угол, характеризующий взаимоотношение плоскости основания верхней и нижней челюстей, уменьшен. Угловые параметры, характеризующие соотношение передних точек апикальных базисов верхней и нижней челюстей, положение плоскости основания нижней челюсти относительно переднего отдела основания черепа, суммарный угол Bjork уменьшены. Положение плоскости основания верхней челюсти относительно переднего отдела основания черепа в среднем соответствует возрастной норме. Протрузия резцов как верхней, так и нижней челюсти обусловлена определенными изменениями углов их наклона. Изменения гнатических параметров телерентгенограмм головы в боковой проекции имели отклонения от нормы как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

Ключевые слова: дистальная окклюзия; параметры черепные, лицевые, гнатические; компьютерные технологии; анализ телерентгенограмм головы в боковой проекции

Для цитирования: Оценка морфологического состояния зубочелюстной системы у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов по данным телерентгенографии / М. А. Постников [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 178–186. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-178-186>

**Mikhail A. Postnikov¹, Denis A. Kuznetsov², Sergey P. Rubnikovich³, Yuliya L. Denisova³,
Galina V. Kuznetsova⁴, Natalya V. Pankratova⁴, Alina I. Agashina⁴, Elizaveta M. Postnikova⁵**

¹*Samara State Medical University, Samara, Russian Federation*

²*“SimplyCeph”, Moscow, Russian Federation*

³*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

⁴*A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation*

⁵*Sechenov University, Moscow, Russian Federation*

ASSESSMENT OF THE MORPHOLOGICAL STATE OF MAXILLOFACIAL SYSTEM IN PATIENTS WITH MALOCCLUSION CLASS II USING CEPHALOMETRIC IMAGE

Abstract. The aim was to study the analysis of cephalometric images of patients with distal occlusion of the dentition. The parameters obtained on cephalometric images were studied, divided into groups according to the principle of measurements (linear, angular) and their morphological affiliation (cranial, gnathic, dentoalveolar).

Analysis of angular and linear cephalometric indicators of patients with malocclusion class II of the dentition made it possible to determine the mutual influence of cranial, gnathic and dental alveolar parameters. The position of the apical base of the upper jaw in the sagittal plane and the position of the chin protrusion relative to the anterior part of the skull base correspond to the average values of the age norm. The angle characterizing the relationship between the plane of the base of the upper and lower jaws is reduced. Angular parameters characterizing the ratio of the anterior points of the apical bases of the upper and lower jaws, the position of the plane of the base of the lower jaw relative to the anterior part of the base of the skull, the total angle Bjork is reduced. The position of the plane of the base of the upper jaw relative to the anterior part of the base

of the skull corresponds to the average values of the age norm. The protrusion of the incisors of both the upper and lower jaws is caused by certain changes in their angles of inclination. Changes in the gnathic parameters of cephalometric images had deviations from the norm both in the direction of increase and in the direction of decrease.

Keywords: malocclusion class II; cranial, facial, gnathic parameters; computer technologies; analysis of cephalometric images

For citation: Postnikov M. A., Kuznetsov D. A., Rubnikov S. P., Denisova Yu. L., Kuznetsova G. V., Pankratova N. V., Agashina A. I., Postnikova E. M. Assessment of the morphological state of maxillofacial system in patients with malocclusion class II using cephalometric image. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 178–186 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-178-186>

Введение. Уровень социального развития общества, доступность ортодонтической помощи и возросшие эстетические требования населения возлагают на врачей-ортодонтос особую ответственность за результаты ортодонтического лечения [1–9]. Диагностика в ортодонтии, как и в медицине в целом, основывается на результатах обследования и их интерпретации. Современные технологии позволяют врачам на этапе диагностики использовать модули интерфейсов современных компьютерных программ. В практической ортодонтии растет потребность в использовании цифровых технологий, которые дают возможность автоматически идентифицировать цефалометрические точки, определять их взаимоположение и размеры морфологических структур. Применение инновационных инструментов для совмещения цифровых моделей зубных рядов с данными конусно-лучевой компьютерной томографии и интеграция их с фотографиями пациента позволяют моделировать клинические ситуации на различных этапах лечения [10–15].

Анализ телерентгенографии (ТРГ) головы в боковой проекции в ортодонтической практике является одним из наиболее часто используемых методов диагностики морфологического состояния при аномалиях окклюзии. Положение антропометрических точек, расстояние между ними, их расположение относительно друг друга и относительно различных плоскостей черепа требуют точности измерений и правильной интерпретации [15–22].

Цель исследования – изучение по данным телерентгенографии морфологического состояния зубочелюстной системы у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов в период постоянных зубов и его анализ.

Материалы и методы исследования. С помощью ТРГ в боковой проекции определены антропометрические параметры головы у 25 обследуемых в возрасте 18–25 лет при дистальном соотношении зубных рядов. Полученные параметры были разделены по принципу измерений (линейные, угловые) и их морфологической принадлежности (черепные, гнатические, зубоальвеолярные).

В ходе работы использованы параметры средних значений возрастной нормы, предложенные А. А. Аникиенко с соавт. (1989) [23]. Определяли антропометрические точки (N – nasion, Se – sella, Co – condylon, Go – gonion, Snp – spina nasalis posterior, A – punktum subnasale Downs, B – punktum supramentale Downs, Pg – pogonion, Gn – gnation, Is – punktum incisivum superius, Ii – punktum incisivum inferius, Tms; Fmi, Me – mention, Rh – punktum ramihorizontalis, Ar), а также углы U1-NL, L1-ML, α .

Изучены линейные черепные и гнатические параметры: N-Se, N-Gn, A-SnP, Pg-Go и Co-Go. Кроме того, проанализированы линейные зубоальвеолярные параметры: Ii-ML, Is-SpP, Fmi; задняя зубоальвеолярная высота верхней челюсти, соответствующая высоте перпендикуляра к плоскости SpP от точки Tms на жевательной поверхности первого моляра верхней челюсти.

Определены угловые черепные и гнатические параметры: SNA, SNB, ANB, B, Go, SeNPg.

Изучены значения угловых черепных и гнатических параметров: суммарный угол Бьерка, включающий углы NSeAr, SeArGo, ArGoMe. Кроме того, изучены углы наклона осей резцов – U1-NL, L1-ML, α .

Статистическая обработка полученных данных. Для статистической обработки полученных данных применяли интерпретацию критерия Стьюдента (t) после определения статистической значимости полученных результатов (p). Показатели $p \leq 0,05$ имели достоверные различия в изученных группах.

Результаты исследования. Анализ угловых и линейных показателей ТРГ головы в боковой проекции у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов позволил изучить значения угловых и линейных параметров, проанализировать результаты исследований пациентов данной возрастной группы (табл. 1).

В обследуемой группе линейные черепные и гнатические показатели ТРГ головы в боковой проекции Se-N и Pg-Go соответствуют средним значениям возрастной нормы. Длина тела верхней челюсти (A-SnP) увеличена достоверно на 9,2 % ($p \leq 0,05$), а высота ветви нижней челюсти (Co-Go) – на 3,5 % ($p \geq 0,05$), но недостоверно. Высота лица (N-Gn) уменьшена (недостоверно) на 8,1 % ($p \geq 0,05$) (рис. 1).

Таблица 1. Средние значения изученных черепных и гнатических линейных параметров телерентгенограмм головы в боковой проекции, мм

Table 1. Average values of the studied cranial and gnathic linear parameters of the head cephalometric images, mm

Параметр	Se-N	N-Gn	A-SnP	Pg-Go	Co-Go
M	71,0	113,1	49,7	74,1	56,8
$\pm m$	1,7	4,7	1,6	3,1	2,8
$\pm \sigma$	3,7	10,0	3,6	6,9	6,3
Средние значения возрастной нормы	$71,0 \pm 3,0$	$123,0 \pm 5,3$	$45,5 \pm 1,0$	$73,8 \pm 1,7$	$54,9 \pm 1,4$
Отличие, %	–	–8,1	9,2	0,4	3,5
Достоверность различий	–	$p = 1,39$ $p \geq 0,05$	$p = 2,2$ $p \leq 0,05$	$p = 0,08$ $p \geq 0,05$	$p = 0,6$ $p \geq 0,05$

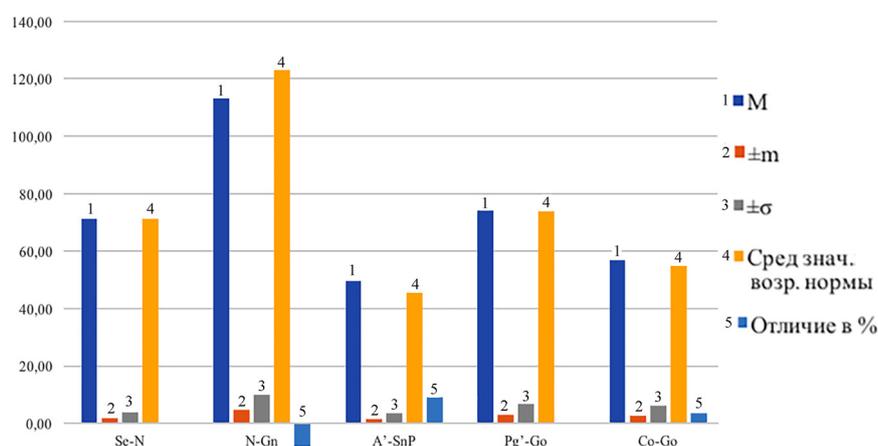


Рис. 1. Изменение черепных и гнатических линейных параметров ТРГ головы в боковой проекции по сравнению с возрастной нормой, %

Fig. 1. Difference between the cranial and gnathic linear parameters of the head cephalometric images compared with the age norm, %

Значительный интерес в диагностике имеет анализ зубоальвеолярных параметров гнатической области черепа, что позволяет определять степень выраженности и обусловленность ортодонтической аномалии.

Как следует из табл. 2, показатели высоты U1-NL, L6-ML, L1-ML уменьшены достоверно на 12,4–18,7 % ($p \leq 0,05$), а значение U6-NL уменьшено недостоверно ($p \geq 0,05$) (рис. 2).

Таблица 2. Средние значения изученных зубоальвеолярных параметров ТРГ головы в боковой проекции, мм

Table 2. Average values of the studied dentoalveolar parameters of the head cephalometric images, mm

Параметр	U1-NL	U6-NL	L1-ML	L6-ML
M	25,0	21,8	39,4	29,1
$\pm m$	1,3	3,2	1,9	1,4
$\pm \sigma$	2,9	4,2	4,2	3,3
Средние значения возрастной нормы	$30,5 \pm 2,1$	$26,2 \pm 2,0$	$45,0 \pm 2,1$	$35,8 \pm 2,6$
Отличие, %	–18,1	–16,8	–12,4	–18,7
Достоверность различий	$p = 2,22$ $p \leq 0,05$	$p = 1,15$ $p \geq 0,05$	$p = 1,97$ $p \leq 0,05$	$p = 2,27$ $p \leq 0,05$

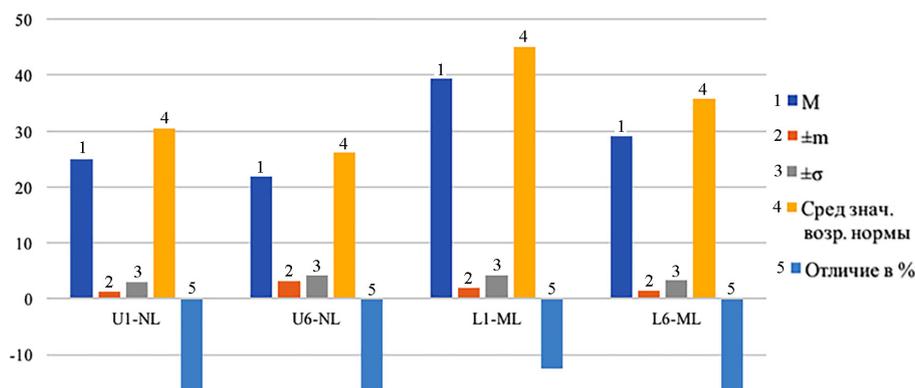


Рис. 2. Изменение зубоальвеолярных параметров ТРГ по сравнению с возрастной нормой, %

Fig. 2. Difference between the dentoalveolar parameters of the head cephalometric images compared to the age norm, %

Изучены угловые черепные и гнатические параметры (табл. 3).

Показатели нижнечелюстного угла (Go) уменьшены на 7,0 %, положения апикального базиса верхней челюсти и положения подбородочного выступа (SNPg) соответствуют средним значениям возрастной нормы и их изменения недостоверны. Угол, характеризующий взаимоотношение плоскости основания верхней и нижней челюстей (B) уменьшен достоверно на 8,6 % ($p \leq 0,05$), а угол ANB увеличен в 1,56 раза (изменения недостоверны) (рис. 3).

Таблица 3. Средние значения изученных черепных и гнатических угловых параметров телерентгенограмм головы в боковой проекции, град.

Table 3. Average values of the studied cranial and gnathic angular parameters of the head cephalometric images, degrees

Параметр	Go	SNB	SNA	ANB	SNPg	B
M	121,0	76,3	82,2	6,1	77,7	20,0
±m	2,3	1,5	1,7	0,7	1,9	2,4
±σ	5,2	3,3	3,7	1,54	4,4	7,5
Средние значения возрастной нормы	130,0 ± 7,0	80,0 ± 3,0	82,0 ± 3,0	3,9 ± 2,1	77,9 ± 2,6	28,0 ± 3,0
Отличие, %	-7,0	-4,6	0,2	56,4	-0,3	-8,6
Достоверность различий	$p = 1,2$ $p \geq 0,05$	$p = 1,1$ $p \geq 0,05$	$p = 0,06$ $p \geq 0,05$	$p = 0,99$ $p \geq 0,05$	$p = 0,06$ $p \geq 0,05$	$p = 2,08$ $p \leq 0,05$

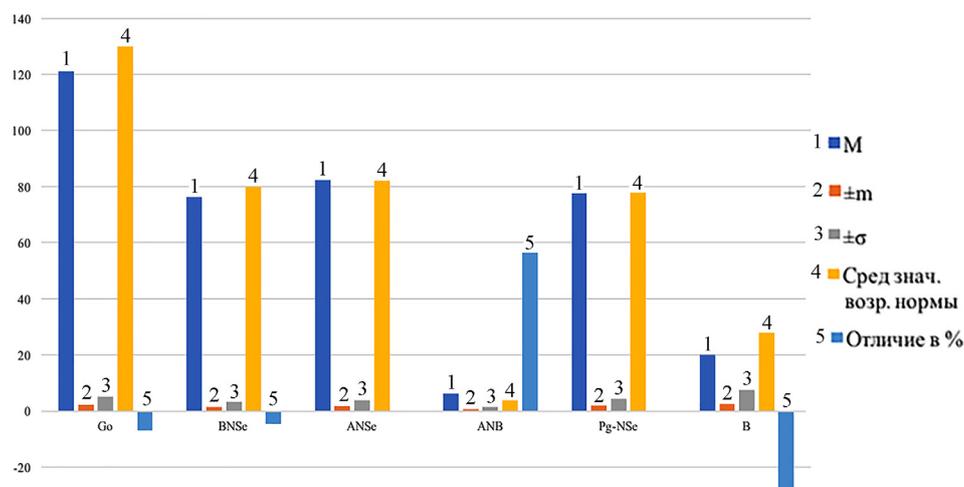


Рис. 3. Изменение черепных и гнатических угловых параметров ТРГ головы в боковой проекции по сравнению с возрастной нормой, %

Fig. 3. Difference between the cranial and gnathic angular parameters of the head cephalometric images compared to the age norm, %

Угол, характеризующий положение плоскости основания нижней челюсти относительно переднего отдела основания черепа (NSE-MP), и суммарный угол Bjork уменьшены (недостаточно достоверно) на 2,1–12,5 % ($p \geq 0,05$). Угол, характеризующий положение плоскости основания верхней челюсти (<NSE-SpP) относительно переднего отдела основания черепа, в среднем соответствует возрастной норме (рис. 4).

Таблица 4. Средние значения изученных черепных и гнатических угловых параметров и суммарного угла Bjork на ТРГ головы в боковой проекции, град.

Table 4. Average values of the studied cranial and gnathic angular parameters and the total Bjork angle on the head cephalometric images, degrees

Параметр	NSeMP	NSeSpP	Σ Bjork
M	28,0	8,5	388,0
$\pm m$	2,7	1,5	5,6
$\pm \sigma$	6,1	3,3	6,8
Средние значения возрастной нормы	$32,0 \pm 3,0$	$8,5 \pm 3,0$	$396,0 \pm 3,0$
Отличие, %	-12,5	–	-2,1
Достоверность различий	$p = 0,99$ $p \geq 0,05$	–	$p = 1,26$ $p \geq 0,05$

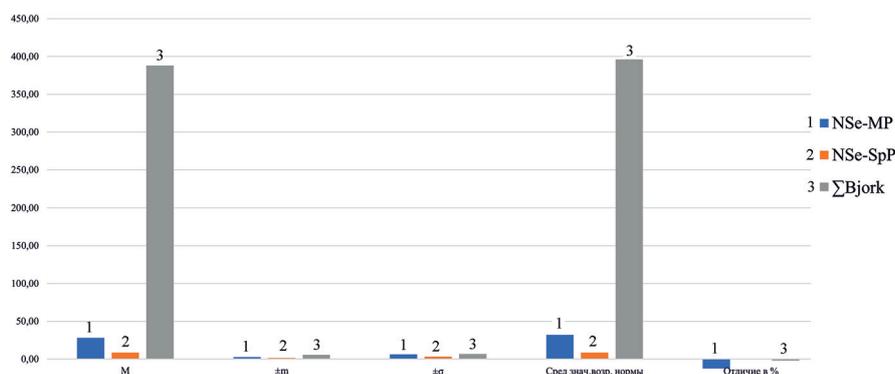


Рис. 4. Изменение черепных и гнатических угловых параметров ТРГ головы в боковой проекции у пациентов по сравнению с возрастной нормой, %

Fig. 4. Difference between the cranial and gnathic angular parameters of the head cephalometric images compared to the age norm, %

Таблица 5. Средние значения изученных угловых зубоальвеолярных параметров ТРГ головы в боковой проекции, град.

Table 5. Average values of the studied angular dentoalveolar parameters of the head cephalometric images, degrees

Параметр	<U1-NL	<L1-ML	< α
M	60,6	103,0	117,0
$\pm m$	2,6	1,8	5,1
$\pm \sigma$	5,8	4,0	11,0
Средние значения возрастной нормы	$70,0 \pm 5,0$	$93,0 \pm 5,0$	$135,4 \pm 5,8$
Отличие, %	-13,6	10,8	-13,6
Достоверность различий	$p = 1,68$ $p \geq 0,05$	$p = 1,89$ $p \geq 0,05$	$p = 2,38$ $p \leq 0,01$

Протрузия резцов как верхней, так и нижней челюсти подтверждена изменениями углов их наклона: U1-NL уменьшен на 13,6 % ($p \geq 0,05$), L1-ML увеличен на 10,8 % ($p \geq 0,05$), а их значения недостаточно достоверны. Следовательно, углы наклона резцов влияют на взаиморасположение их осей и эти значения достоверны: угол, характеризующий их взаимоположение (α), уменьшен на 13,6 % ($p \leq 0,05$) (рис. 5).

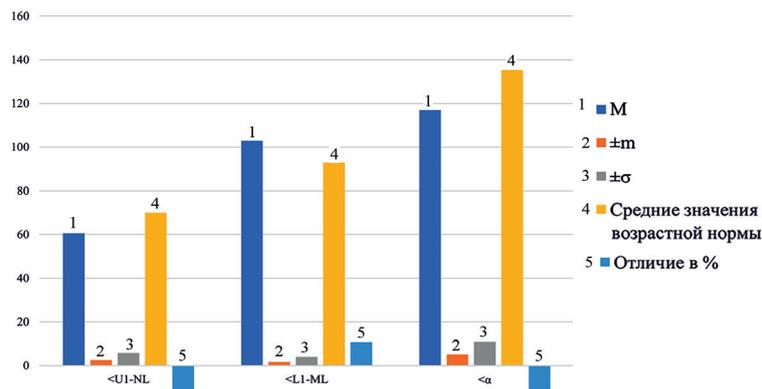


Рис. 5. Изменение угловых зубоальвеолярных параметров ТРГ головы в боковой проекции по сравнению с возрастной нормой, %

Fig. 5. Difference between the angular dentoalveolar parameters of the head cephalometric images compared to the age norm, %

Обсуждение. Результаты анализа измерений показателей черепных и гнатических линейных параметров ТРГ указывают, что длина тела нижней челюсти и длина переднего отдела основания черепа находятся в пределах средних значений возрастной нормы. В то же время высота ветви нижней челюсти и длина тела верхней челюсти увеличены достоверно. Уменьшены достоверно передняя зубоальвеолярная высота верхней и нижней челюстей, задняя зубоальвеолярная высота нижней челюсти, недостоверно – задняя зубоальвеолярная высота верхней челюсти.

Положение подбородка, передней точки апикального базиса верхней челюсти и угол, характеризующий положение плоскости основания верхней челюсти относительно переднего отдела основания черепа в вертикальном направлении, в среднем соответствуют норме. Угол, характеризующий положение передней точки апикального базиса нижней челюсти, нижнечелюстной угол и суммарный угол Bjork уменьшены недостоверно, а угол, характеризующий соотношение передних точек апикальных базисов челюстей, больше значений нормы (изменения недостоверны). Протрузия резцов отразилась на изменении показателей положения резцов как верхней, так и нижней челюсти, а угол, характеризующий взаимоотношение плоскости основания верхней и нижней челюстей, достоверно уменьшен.

Сравнительный анализ показал, что дистальная окклюзия зубных рядов обследуемых обусловлена зубоальвеолярными нарушениями. Взаимовлияние морфологических параметров черепа, лицевой и гнатической области подтверждено при изучении ТРГ в обследуемой группе пациентов в период прикуса постоянных зубов. Достоверное увеличение отдельных зубоальвеолярных параметров позволило определить группу обследуемых и изучить наиболее информативные параметры.

Изменения гнатических параметров ТРГ имели отклонения от нормы как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения, но большинство изменений были статистически недостоверны.

Выводы

1. Результаты проведенного анализа морфологических структур зубочелюстной системы по предложенному нами алгоритму позволили дифференцированно изучить черепные, гнатические и зубоальвеолярные угловые и линейные параметры, а также провести сравнение наиболее информативных показателей с возрастной нормой.

2. Значения зубоальвеолярных показателей ТРГ и сравнительный анализ подтвердили, что в группу обследуемых включены пациенты с зубоальвеолярными нарушениями.

3. Сравнительный анализ наиболее информативных и взаимосвязанных черепных, гнатических и зубоальвеолярных параметров зубочелюстной системы позволил дифференцировать выраженность нарушений у пациентов с патологией прикуса и планировать ортодонтическое и хирургическое лечение согласно предложенному алгоритму.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Dodson, T. B. Role of computerized tomography in management of impacted mandibular third molars / T. B. Dodson // *N. Y. State Dent. J.* – 2005. – Vol. 71, N 96. – P. 32–35.
2. A network approach to orthodontic diagnosis / P. Auconi [et al.] // *Orthod. Craniofac. Res.* – 2011. – Vol. 14, N 4. – P. 189–197. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2011.01523.x>
3. Регенеративные клеточные технологии для лечения рецессии десны / С. П. Рубникович [и др.] // *Совр. технологии в медицине.* – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 94–104.
4. Rubnikovich, S. P. Morphological changes in bone tissue around dental implants after low-intensity ultrasound applications / S. P. Rubnikovich, I. S. Khomich, Yu. L. Denisova // *Вест. НАН Беларуси. Сер. мед. наук.* – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 20–27.
5. The effect of magnetophototherapy on morphological changes of tissues of pathologically changed periodontium / S. P. Rubnikovich [et al.] // *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 303–307. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12095>
6. Rubnikovich, S. P. Digital laser speckle technologies in measuring blood flow in biotissues and the stressed-strained state of the maxillofacial system / S. P. Rubnikovich, Yu. L. Denisova, N. A. Fomin // *J. Eng. Phys. Thermophys.* – 2017. – Vol. 90, N 6. – P. 1513–1523. <https://doi.org/10.1007/s10891-017-1713-8>
7. Laser speckle technology in stomatology. Diagnostics of stresses and strains of hard biotissues and orthodontic and orthopedic structures / Yu. L. Denisova [et al.] // *J. Eng. Phys. Thermophys.* – 2013. – Vol. 86, N 4. – P. 940–951. <https://doi.org/10.1007/s10891-013-0915-y>
8. Bazylev, N. B. Investigation of the stressed-strained state of cermet dentures using digital laser speckle-photographic analysis / N. B. Bazylev, S. P. Rubnikovich // *J. Eng. Phys. Thermophys.* – 2009. – Vol. 82, N 4. – P. 789–793. <https://doi.org/10.1007/s10891-009-0247-0>
9. Laser monitor for soft and hard biotissue analysis using dynamic speckle photography / N. Fomin [et al.] // *J. Laser Phys.* – 2003. – Vol. 13, N 5. – P. 786–795.
10. Are the Peer Assessment Rating Index and the Index of Treatment Complexity, Outcome, and Need suitable measures for orthognathic outcomes / K. M. Templeton [et al.] // *Eur. J. Orthodont.* – 2006. – Vol. 28, N 5. – P. 462–466. <https://doi.org/10.1093/ejo/cji120>
11. Domenyuk, D. A. Certain parameters of incomplete dental arches with missing premolars after orthodontic treatment / D. A. Domenyuk, E. G. Vedeshina, S. V. Dmitrienko // III Japanese-Russian International conference on socially significant human diseases: medical, environmental and technical problems, and these solutions. – Obihiro, Japan, 2016. – P. 81–82.
12. Kirzioğlu, Z. Value of computed tomography (CT) in imaging the morbidity of submerged molars: a case report / Z. Kirzioğlu, H. Karayilmaz, B. Baykal // *Eur. J. Dent.* – 2007. – Vol. 1, N 4. – P. 246–250.
13. Scarfe, W. C. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice / W. C. Scarfe, A. G. Farman, P. Sukovic // *J. Can. Dent. Assoc.* – 2006. – Vol. 72, N 1. – P. 75–80.
14. Гюева, Ю. А. Сравнительный анализ цифровых значений результатов исследований движений нижней челюсти и состояния осанки у пациентов 12–15 лет с сагиттальными аномалиями окклюзии / Ю. А. Гюева, И. А. Ягублу, О. А. Линева // *Ортодонтия.* – 2015. – № 1 (69). – С. 18–22.
15. Анализ гипсовых моделей зубных рядов у пациентов с частичной первичной адентией с помощью современных антропометрических методов диагностики / О. В. Табахова [и др.] // *Ортодонтия.* – 2009. – № 1 (45). – С. 8–11.
16. Кузнецов, Д. А. Применение инновационной компьютерной программы анализа телерентгенограмм “SimplyCeph” при сравнительном анализе параметров пациентов с физиологической окклюзией зубных рядов со средними значениями возрастной нормы / Д. А. Кузнецов // *Ин-т стоматол.* – 2020. – № 2. – С. 45–47.
17. Цефалометрическое изучение лицевого скелета при планировании устранения деформаций окклюзионной поверхности зубных рядов / Е. А. Булычева [и др.] // *Ин-т стоматол.* – 2015. – № 4. – С. 102–104.
18. Компьютерный цефалометрический анализ в программе “DOLPHIN IMAGING” при планировании ортодонтического лечения / М. А. Постников [и др.] // *Ортодонтия.* – 2017. – № 3 (79). – С. 86.
19. Bacetti, T. An improved version of the cervical vertebral manuration (CVM) method for the assessment of mandibular growth / T. Bacetti, L. Franchi, J. A. Jr. McNamara // *Angle Orthod.* – 2002. – N 72. – P. 316–323. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2002\)072<0316:AIVOTC>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2002)072<0316:AIVOTC>2.0.CO;2)
20. The relationship between 3D dentofacial photogrammetry measurements and traditional cephalometric measurements / J. C. Castillo [et al.] // *Angle Orthod.* – 2019. – Vol. 89, N 2. – P. 275–283. <https://doi.org/10.2319/120317-825.1>
21. Diagnostic value of cephalometric parameters at graphic reproduction of tooth dental arches in primary teeth occlusion / A. V. Lepilin [et al.] // *Archiv. Euromedica.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 37–38.
22. Автоматизированный анализ рентгеновских изображений височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с ортогнатическим прикусом и физиологической окклюзией / М. А. Постников [и др.] // *Вестн. рентгенологии и радиологии.* – 2019. – Т. 100, № 1. – С. 6–14.
23. Аникеенко, А. А. Цефалометрические нормативы черепа у детей в возрасте 7–12 и 11–15 лет : метод. рекомендации / А. А. Аникеенко, В. Б. Богдашевская, Р. Лаботкина. – М. : Моск. мед. стоматол. ин-т им. Н. А. Семашко, 1989. – 22 с.

References

1. Dodson T. B. Role of computerized tomography in management of impacted mandibular third molars. *New York State Dental Journal*, 2005, vol. 71, no. 96, pp. 32–35.
2. Auconi P., Caldarelli G., Scala A., Ierardo G., Polimeni A. A network approach to orthodontic diagnosis. *Orthodontics and Craniofacial Research*, 2011, vol. 14, no. 4, pp. 189–197. <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2011.01523.x>
3. Rubnikovich S. P., Denisova Yu. L., Vladimirskaia T. E., Andreeva V. A., Kvacheva Z. B., Panasenkov G. Yu., Volotovskii I. D. Regenerative cell technologies for gingival recession treatment. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* [Modern technologies in medicine], 2018, vol. 10, no. 4, pp. 94–104 (in Russian).
4. Rubnikovich S. P., Khomich I. S., Denisova Yu. L. Morphological changes in bone tissue around dental implants after low-intensity ultrasound applications. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 20–27 (in Russian).
5. Rubnikovich S. P., Maizet A. I., Denisova Yu. L., Bykova N., Arutyunov A., 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 the North Caucasus*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 303–307. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12095>
6. Rubnikovich S. P., Denisova Yu. L., Fomin N. A. Digital laser speckle technologies in measuring blood flow in biotissues and the stressed-strained state of the maxillofacial system. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 2017, vol. 90, no. 6, pp. 1513–1523. <https://doi.org/10.1007/s10891-017-1713-8>
7. Denisova Yu. L., Bazylev N. B., Rubnikovich S. P., Fomin N. A. Laser speckle technology in stomatology. Diagnostics of stresses and strains of hard biotissues and orthodontic and orthopedic structures. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 2013, vol. 86, no. 4, pp. 940–951. <https://doi.org/10.1007/s10891-013-0915-y>
8. Bazylev N. B., Rubnikovich S. P. Investigation of the stressed-strained state of cermet dentures using digital laser speckle-photographic analysis. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 2009, vol. 82, no. 4, pp. 789–793. <https://doi.org/10.1007/s10891-009-0247-0>
9. Bazulev N., Fomin N., Lavinskaya E., Mizukaki T., Takayama K., Hirano T. [et al.]. Laser monitor for soft and hard biotissue analysis using dynamic speckle photography. *Journal of Laser Physics*, 2003, vol. 13, no. 5, pp. 786–795.
10. Templeton K. M., Powell R., Moore M. B., Williams A. C., Sandy J. R. Are the Peer Assessment Rating Index and the Index of Treatment Complexity, Outcome, and Need suitable measures for orthognathic. *European Journal of Orthodontics*, 2006, no. 5, pp. 462–466.
11. Domenyuk D. A., Vedeshina E. G., Dmitrienko S. V. Certain parameters of incomplete dental arches with missing premolars after orthodontic treatment. *III Japanese-Russian International conference on socially significant human diseases: medical, environmental and technical problems, and these solutions (Obihiro, Japan, June 16, 2016)*. Obihiro, Japan, 2016, pp. 81–82.
12. Kirzioglu Z., Karayilmaz H., Baykal B. Value of computed tomography (CT) in imaging the morbidity of submerged molars: a case report. *European Journal of Dentistry*, 2007, no. 1, pp. 246–250.
13. Scarfe W. C., Farman A. G., Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *Journal of Canadian Dental Association*, 2006, vol. 72, pp. 75–80.
14. Gioeva Yu. A., Yagublu I. A., Lineva O. A. Comparative analysis of the digital values of the results of studies of the movements of the lower jaw and the state of posture in patients 12–15 years old with sagittal occlusion anomalies. *Ortodontiya* [Orthodontics], 2015, no. 1, pp. 18–22 (in Russian).
15. Tabakhova O. V., Kuznetsova G. V., Kuznetsov D. A., Kuznetsova T. E. Analysis of plaster models of dentition in patients with partial primary adentia using modern anthropometric diagnostic methods. *Ortodontiya* [Orthodontics], 2009, no. 1, pp. 8–11 (in Russian).
16. Kuznetsov D. A. Application of the innovative computer program for the analysis of teleroentgenograms “Simply-Ceph” in the comparative analysis of the parameters of patients with physiological occlusion of the dentition with the average values of the age norm. *Institut stomatologii* [Institute of dentistry], 2020, no. 2, pp. 45–47 (in Russian).
17. Trezubov V. N., Bulycheva E. A., Chikunov S. O., Trezubov V. V., Alpat'eva Yu. V. Cephalometric study of the facial skeleton when planning the elimination of deformities of the occlusal surface of the dentition. *Institut stomatologii* [Institute of dentistry], 2015, no. 4, pp. 102–104 (in Russian).
18. Postnikov M. A., Stepanov G. V., Pankratova N. V., Repina T. V. Computer cephalometric analysis in the DOLPHIN IMAGING program when planning orthodontic treatment. *Ortodontiya* [Orthodontics], 2017, no. 3, p. 86 (in Russian).
19. Bacetti T., Franchi L., McNamara J. A. Jr. An improved version of the cervical vertebral manuration (CVM) method for the assessment of mandibular growth. *Angle Orthodontist*, 2002, vol. 72, no. 4, pp. 316–323. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2002\)072<0316:AIVOTC>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2002)072<0316:AIVOTC>2.0.CO;2)
20. Castillo J. C., Gianneschi G., Azer D., Manosudprasit A., Haghi A., Bansal N., Allareddy V., Masoud M. I. The relationship between 3D dentofacial photogrammetry measurements and traditional cephalometric measurements. *Angle Orthodontist*, 2019, vol. 89, no. 2, pp. 275–283. <https://doi.org/10.2319/120317-825.1>
21. Lepilin A. V., Fomin I. V., Domenyuk D. A., Dmitrienko S. V., Budaychiev G. M-A. Diagnostic value of cephalometric parameters at graphic reproduction of tooth dental arches in primary teeth occlusion. *Archiv Euromedica*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 37–38.
22. Postnikov M. A., Slesarev O. V., Trunin D. A., Andriyanov D. A., Ispanova S. N. Automated analysis of X-ray images of the temporomandibular joint in patients with orthognathic bite and physiological occlusion. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of radiology and nuclear medicine*, 2019, vol. 100, no. 1, pp. 6–14 (in Russian).
23. Anikeenko A. A., Bogdashevskaya V. B., Labotkina R. O. *Cephalometric standards of the skull in children aged 7–12 and 11–15*. Moscow, Moscow Medical Dental Institute named after N. A. Semashko, 1989. 22 p. (in Russian).

Информация об авторах

Постников Михаил Александрович – д-р мед. наук, доцент. Самарский государственный медицинский университет (ул. Чапаевская, 89, 443099, г. Самара, Российская Федерация). E-mail: postnikovortho@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Кузнецов Денис Андреевич – врач-ортодонт. ООО «SimplyCeph» (Сосновая аллея, 1, 125367, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: denis_kuznetsov@me.com. <https://orcid.org/0000-0002-0690-919X>

Рубникович Сергей Петрович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, ректор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubnikovich@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

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. <https://orcid.org/0000-0003-0917-7972>

Кузнецова Галина Викторовна – канд. мед. наук, доцент. Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова (ул. Дедегатская, 20/1, 127473, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: orthodontkuznetsova@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6151-197X>

Панкратова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доцент. Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова (ул. Дедегатская, 20/1, 127473, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: pankratova.orto@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0672-1381>

Агашина Алина Игоревна – ординатор. Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова (ул. Дедегатская, 20/1, 127473, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: malinka-nn@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7163-0104>

Постникова Елизавета Михайловна – студентка. Сеченовский университет (ул. Большая Пироговская, 19/2, 127055, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: postnikovortho@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5989-1704>

Information about the authors

Mikhail A. Postnikov – D. Sc. (Med.), Associate Professor. Samara State Medical University (89, Chapaevskaya Str., 443099, Samara, Russian Federation). E-mail: postnikovortho@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Denis A. Kuznetsov – orthodontist. ООО “SimplyCeph” (1, Sosnovaya alley, 125367, Moscow, Russian Federation). E-mail: denis_kuznetsov@me.com. <https://orcid.org/0000-0002-0690-919X>

Sergey P. Rubnikovich – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

Yuliya L. Denisova – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: denisova-yul@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0917-7972>

Galina V. Kuznetsova – Ph. D. (Med.), Associate Professor. A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20/1, Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation). E-mail: orthodontkuznetsova@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6151-197X>

Natalya V. Pankratova – Ph. D. (Med.), Associate Professor. A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20/1, Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation). E-mail: pankratova.orto@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0672-1381>

Alina I. Agashina – Resident. A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20/1, Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation). E-mail: malinka-nn@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7163-0104>

Elizaveta M. Postnikova – student. Sechenov University (19/2, Bolshaya Pirogovskaya Str., 127055, Moscow, Russian Federation). E-mail: postnikovortho@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5989-1704>

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.124.3-008.1-073.43-035-036.8:616.12-008.46-036.12

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-187-198>

Поступила в редакцию 22.09.2021

Received 22.09.2021

О. М. Жерко¹, А. Н. Михайлов¹, Э. И. Шкробнева², Н. П. Олиферко³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

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

³1-я городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Аннотация. Новый научно обоснованный метод определения диастолической дисфункции (ДД) правого желудочка (ПЖ) при сердечной недостаточности строится на концепции комплексной оценки ведущих патофизиологических и гемодинамических механизмов развития и прогрессирования ДД ПЖ, глобального ремоделирования сердца. На независимой экзаменационной выборке пациентов с хронической сердечной недостаточностью показано, что данный метод обладает хорошей воспроизводимостью и высокой точностью, составляющей 99,2 %.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, правый желудочек, хроническая сердечная недостаточность, 2D Speckle Tracking эхокардиография

Для цитирования: Диагностическая эффективность нового метода определения диастолической дисфункции правого желудочка при сердечной недостаточности / О. М. Жерко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 187–198. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-187-198>

Olga M. Zherko¹, Anatoly N. Mikhailov¹, Elina I. Shkrebneva², Natalya P. Oliferko³

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

²Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

³1st Municipal Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF A NEW METHOD FOR DETERMINING THE RIGHT VENTRICLE DIASTOLIC DYSFUNCTION IN HEART FAILURE

Abstract. A new scientifically based method for determining the right ventricle (RV) diastolic dysfunction (DD) uses the concept of a comprehensive assessment of the leading pathofunctional and hemodynamic mechanisms of development and progression of RV DD in heart failure, global heart remodeling. An independent examination sample of patients with chronic heart failure showed that this method has good reproducibility and high accuracy of 99.2 %.

Keywords: diastolic dysfunction, right ventricle, chronic heart failure, 2D Speckle Tracking echocardiography

For citation: Zherko O. M., Mikhailov A. N., Shkrebneva E. I., Oliferko N. P. Diagnostic efficiency of a new method for determining the right ventricle diastolic dysfunction in heart failure. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 187–198 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-187-198>

Введение. Дисфункция правого желудочка (ПЖ) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) формируется вследствие диастолической и систолической желудочковой взаимозависимости, ранней коронарной микрососудистой патологии, обструктивной болезни коронарных эпикардиальных артерий при хроническом коронарном синдроме, фибрилляции предсердий, возрастании постнагрузки на ПЖ при посткапиллярной легочной гипертензии, коморбидности (ожирении, сахарном диабете (СД) II типа, почечной дисфункции) [1–6]. Диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) из-за замедления релаксации и жесткости камеры ЛЖ вызывает пассивное повышение давления в левом предсердии (ЛП), которое в комбинации со сниженной податливостью ЛП обуславливает «пассивный» подъем давления заклинивания легочных капилляров и легочного давления, а также пульсирующую нагрузку на легочное венозное русло. Допол-

нительным фактором является легочная вазоконстрикция без или с ремоделированием легочных сосудов, которая может приводить к дальнейшему росту легочного давления, непропорциональному повышению давления наполнения ЛЖ. Хронический легочный застой вызывает ремоделирование легочной сосудистой сети, в том числе мускулинизацию легочных венул, пролиферацию эндотелиальных клеток в легочных капиллярах, интимальную гипертрофию в легочных артериях [1, 7]. Морфологическая трансформация стенок легочных сосудов приводит к возрастанию постнагрузки на ПЖ, запускает множество молекулярных и нейрогормональных путей: активацию эндотелиальной, автономной нервной, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, секрецию натрийуретических пептидов, цитокиновый ответ. ПЖ, высокочувствительный к постнагрузке, гипертрофируется для поддержания сердечного выброса, что в конечном итоге увеличивает рассогласование между потребностью в кислороде и миокардиальным кровоснабжением, а в комбинации с выбросом цитокинов и оксидативным стрессом вызывает деградиацию миофибрилл и экстрацеллюлярного матрикса, ишемию миокарда, стимулирует продукцию коллагена и миокардиальный фиброз. ДД, дилатация и систолическая дисфункция ПЖ, развивающиеся в ответ на повреждающие факторы, в свою очередь приводит к системной конгестии [1, 7–10].

Дисфункция ПЖ обладает высокой клинической и прогностической значимостью. У пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (ХСНсохрФВ) независимая ассоциация с прогнозом установлена для дисфункции ПЖ ($p < 0,001$) и систолического давления в легочной артерии ($p = 0,003$), а не для левожелудочковых показателей [8]. Наличие ДД ПЖ при ХСН указывает на крайне неблагоприятный прогноз у пациента – продолжительность жизни менее 2 лет [11]. Таким образом, необходим метод определения ДД ПЖ при сердечной недостаточности, обладающий высокой диагностической точностью.

Целью исследования являлась оценка диагностической эффективности нового комплексного метода определения диастолической дисфункции правого желудочка при сердечной недостаточности.

Материалы и методы исследования. На первом этапе (2017–2018 гг.) на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска (1 ГКБ) выполнено клиническо-инструментальное исследование стратифицированной случайной выборки, состоящей из 247 пациентов (113 (45,7 %) мужчин и 134 (54,3 %) женщин) в возрасте 67 (59; 76) лет. На втором этапе (2019–2021 гг.) в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (МНПЦХТГ) выполнено воспроизводящее клинико-инструментальное исследование стратифицированной случайной выборки, включавшей 179 пациентов (97 (54,2 %) мужчин и 82 (45,8 %) женщины) в возрасте 62,0 (57,0; 67,0) года.

Критерии включения в исследование: синусовый ритм; эссенциальная артериальная гипертензия (АГ); хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС); атеросклеротическая болезнь сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда ЛЖ, после которого прошло не менее полугода (время, необходимое для стабилизации структурно-функциональных показателей ЛЖ); ХСН; наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, острые и хронические заболевания почек, острые и хронические болезни органов дыхания, легочная эмболия, первичная легочная гипертензия, другие болезни легочных сосудов.

У пациентов определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови. ЭхоКГ выполняли на ультразвуковых аппаратах Siemens Acuson S1000 (Германия) и Vivid E9 (GE Healthcare, США). ФВ ЛЖ рассчитывали, используя биплановую методику дисков Simpson. Систолическое давление в легочной артерии (СД ЛА, мм рт. ст.) определяли по стандартной методике [12]. Скорости пиков E и A (м/с) трикуспидального кровотока (ТК), время замедления пика E ТК (DT_E , мс) рассчитывали в режиме импульсно-волновой доплерографии при установке контрольного объема на уровне концов створок трикуспидального клапана. Пиковые скорости раннего диастолического (e' , см/с) и систолического (s' , см/с) движения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца изме-

ряли в четырехкамерной апикальной позиции в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии при установке контрольного объема на латеральную часть трикуспидального фиброзного кольца. Индекс раннего диастолического наполнения ПЖ определяли как отношение скорости пика E ТК и скорости e' . Пиковую скорость трикуспидальной регургитации (ТР, м/с) измеряли в четырехкамерной апикальной позиции, в режиме непрерывно-волновой доплерографии под контролем цветового доплеровского картирования. Амплитуду смещения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца в систолу к верхушке (TAPSE, мм) определяли в четырехкамерной апикальной позиции при установке М-модального курсора через латеральную часть трикуспидального фиброзного кольца. Фракцию изменения площади (ФИП, %) ПЖ рассчитывали в четырехкамерной апикальной позиции после определения конечно-диастолической (КДП_{ПЖ}, см²) и конечно-систолической (КСП_{ПЖ}, см²) площади ПЖ по формуле [12]:

$$\text{ФИП}_{\text{ПЖ}} = (\text{КДП}_{\text{ПЖ}} - \text{КСП}_{\text{ПЖ}}) / \text{КДП}_{\text{ПЖ}} \cdot 100 \text{ \%}.$$

Среднее давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК, мм рт. ст.) устанавливали по формуле

$$\text{ДЗЛК} = 1,24E/e' + 1,9,$$

где E – скорость пика E трансмитрального кровотока в режиме импульсно-волновой доплерографии, e' – пиковая скорость раннего диастолического смещения латеральной части митрального фиброзного кольца в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии [12].

Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС, ед. Вуда) определяли по формуле

$$\text{ЛСС} = 10V_{\text{ТР}} / \text{VTI}_{\text{RVOT}} + 0,16,$$

где $V_{\text{ТР}}$ – скорость ТР, измеренная в режиме непрерывно-волновой доплерографии; VTI_{RVOT} – интеграл скорость–время систолической фазы кровотока в выносящем тракте ПЖ (см), определенный в режиме импульсно-волновой доплерографии [12].

Систолическую фракцию кровотока в печеночной вене (СФПВ, %) рассчитывали по формуле

$$\text{СФПВ} = \text{VTI}_S / (\text{VTI}_S + \text{VTI}_D) \cdot 100,$$

где VTI_S – интеграл скорость–время систолической фазы кровотока в средней печеночной вене (см), VTI_D – интеграл скорость–время диастолической фазы кровотока в печеночной вене (см) [12].

2D Speckle Tracking ЭхоКГ (STE) выполняли на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США). С помощью программы постобработки изображений на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) производили расчеты глобальной систолической продольной деформации ПЖ (GLS , %), ранних и поздних диастолических продольных деформаций базальносептального и базальнолатерального сегментов ($E_{\text{septalПЖ}}$, $E_{\text{lateralПЖ}}$, $A_{\text{lateralПЖ}}$, %), времени до пиков систолической продольной деформации (мс), постсистолических индексов (%) 6 сегментов ПЖ. Отношения $E/A_{\text{lateralПЖ}}$ устанавливали путем деления ранней и поздней диастолических деформаций базальнолатерального сегмента. Индексы механической дисперсии ПЖ (мс) рассчитывали как стандартное отклонение среднего значения времени до пиковых продольных деформаций 6 сегментов ПЖ, а глобальные постсистолические индексы ПЖ (%) – как среднее значение индексов постсистолических продольных деформаций 6 сегментов ПЖ.

На первом этапе исследования для разработки метода определения ДД ПЖ при сердечной недостаточности обучающая выборка, состоящая из 247 пациентов 1 ГКБ, была разделена на контрольную группу (пациенты без ДД ПЖ, $n = 102$) и основную группу (пациенты с ДД ПЖ, $n = 145$). Выделенная для разработки диагностических критериев ДД ПЖ по данным технологии STE выборка, состоящая из 91 пациента в возрасте 64,0 (58,0; 70,0) года, была разделена на контрольную группу (пациенты без ДД ПЖ, $n = 31$) и основную группу (пациенты с ДД ПЖ, $n = 60$). На втором этапе исследования для проверки диагностической эффективности разработанного метода определения ДД ПЖ при сердечной недостаточности независимая экзаменационная

выборка пациентов МНПЦХТГ была разделена на контрольную группу (пациенты без ХСН, $n = 49$) и основную группу (пациенты с ХСН, $n = 130$), из которой были выделены группы сравнения – пациенты с ХСНсохрФВ ($n = 80$) и с ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % ($n = 50$).

Для проведения статистического анализа в среде Excel-2013 были созданы и зарегистрированы две базы данных обследованных пациентов (регистрационные свидетельства Государственного регистра информационных ресурсов от 26.02.2019 г. № 1761917812, от 9.04.2020 г. № 1762022366), обработку которых осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v8.0). Поскольку для большинства количественных переменных распределение отличалось от нормального, результаты оценивали непараметрическими методами, а количественные значения изучаемых показателей представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (LQ; UQ)). Для сравнения по количественным признакам использовали U -критерий Манна-Уитни. Сравнение по качественным признакам выполняли путем построения таблиц сопряженности по методу Пирсона и максимального правдоподобия χ^2 . Для оценки взаимосвязей между рассматриваемыми признаками рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (R). ROC-анализ для разработки граничных значений ультразвуковых признаков, чувствительных и специфичных для диагностики ДД ПЖ, расчет отношения шансов (ОШ) установления ДД ПЖ при ХСН и его 95 %-ного доверительного интервала (ДИ) выполняли с помощью программы MedCalc®, version 14.8.1. Для разработки многофакторной шкалы риска установления ДД ПЖ II типа в программе SPSS версии 26 проведен категориальный регрессионный анализ с оптимальным шкалированием и подбором ультразвуковых признаков, имеющих статистическую значимость. Рассчитанные коэффициенты важности критериев умножали на 100 и округляли до целых чисел. Шкалу валидизировали с помощью методики Bootstrap на 1000 случайно сгенерированных выборок. Далее для получения порогового значения баллов в разработанной шкале был применен ROC-анализ с учетом балла каждого пациента. Точность нового метода определения ДД ПЖ при сердечной недостаточности рассчитывали как отношение суммы истинно положительных и истинно отрицательных результатов к общему числу пациентов с ХСН экзаменационной выборки, выраженное в процентах. Операционные характеристики нового метода устанавливали на основании ROC-анализа. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Пациенты обучающей выборки контрольной и основной групп I ГКБ были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), частоте заболеваемости и степени АГ, распространенности хронической ИБС, СД II типа, статистически значимо отличались по частоте ХСН, функциональным классам (ФК) ХСН, установленным согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), значениям NT-proBNP (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика контрольной и основной групп пациентов обучающей выборки

Table 1. Clinical characteristics of the control and main groups of the patients in the training sample

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
Возраст, лет	70 (64; 77)	71 (64; 78)	0,71
Пол женский, % (n)	51,0 (52)	56,6 (82)	0,39
ИМТ, кг/м ²	30,4 (27,0; 34,1)	30,9 (27,4; 35,5)	0,65
Эссенциальная АГ, % (n)	100,0 (102)	100,0 (145)	–
Эссенциальная АГ, степень	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,51
Хроническая ИБС, % (n)	79,4 (81)	89,7 (130)	0,10
СД II типа, % (n)	28,4 (29)	29,7 (43)	0,92
ХСН, % (n)	53,9 (55)	80,0 (116)	<0,001
ХСН, ФК NYHA	I (I; I)	II (I; III)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	107,0 (62,9; 261,0)	326,5 (144,0; 778,0)	<0,001

На основі кореляційного аналізу Спирмена між тяжістю ДД ПЖ і ХСН, класифікованою згідно ФВ ЛЖ ($R = 0,50, p < 0,001$), значеннями гормону NT-proBNP ($R = 0,48, p < 0,001$), ФК ХСН за класифікацією NYHA ($R = 0,46, p < 0,001$) і значеннями TAPSE ($R = -0,45, p < 0,001$) встановлені умеренні статистично значимі взаємозв'язки. Слабка статистично значима асоціація визначена між ДД ПЖ I типу і ДД ЛЖ ($R = 0,31, p < 0,001$), умеренні кореляції – між ДД ПЖ II і III типу і ДД ЛЖ ($R = 0,55, p < 0,001$), систолічної дисфункцією ЛЖ ($R = 0,61, p < 0,001$), підвищеним тиском наповнення ЛЖ ($R = 0,47, p < 0,001$), ЛСС ($R = 0,50, p < 0,001$), СД ЛА ($R = 0,52, p < 0,001$), сильна асоціація – між ДД ПЖ II і III типу і систолічної дисфункцією ПЖ ($R = 0,71, p < 0,001$). Встановлені закономірності вказують на патогенетичну основу формування ДД ПЖ при ХСН – її фактори ризику, патофункціональні і гемодинамічні механізми розвитку.

За результатами ROC-аналізу визначено комплекс діагностических критеріїв ДД ПЖ I типу (замедленої релаксації), що включає відношення E/A ТК $\leq 0,81$ (площа під ROC-кривою (AUC) 0,99, чутливість (Ч) 97,1 %, специфічність (С) 98,2 %), швидкість піка E ТК $\leq 0,46$ м/с (AUC 0,86, Ч 82,5 %, С 72,9 %), час затримки DT_E ТК > 192 мс (AUC 0,76, Ч 70,2 %, С 71,3 %) [13].

За результатами категоріального регресійного аналізу з оптимальним шкалюванням розроблено балльну шкалу оцінки ризику встановлення ДД ПЖ II типу, що включає наступні ультразвукові критерії і їх бали: індекс раннього діастолічного наповнення ПЖ $E/e' > 4,08$ – 15 балів, СД ЛА $> 32,6$ мм рт. ст. – 37, TAPSE ≤ 20 мм – 49 балів. На основі ROC-аналізу отримано граничне значення сумми балів (>52), що вказує на високий ризик встановлення ДД ПЖ при серцевій недостатності (AUC 0,99, Ч 93,9 %, С 100,0 %) [14].

Визначено граничне значення NT-proBNP при ДД ПЖ II типу (псевдонормалізації) – >353 пг/мл (AUC 0,86, Ч 76,6 %, С 83,2 %). Діагностическим для ДД ПЖ II типу є комплекс ультразвукових показувачів: $E/e' > 4,08$ (AUC 0,75, Ч 81,1 %, С 56,9 %), $e' \leq 11$ см/с (AUC 0,77, Ч 77,4 %, С 69,3 %), TAPSE ≤ 20 мм (AUC 0,86, Ч 74,1 %, С 83,3 %), СФПВ $\leq 51,4$ % (AUC 0,80, Ч 80,9 %, С 78,4 %), СД ЛА $> 32,6$ мм рт. ст. (AUC 0,85, Ч 85,2 %, С 79,5 %), E/A ТК = 0,82–1,86. Додатковими критеріями діагностики встановлені кінечно-систоліческа площа ПП $>19,38$ см² (AUC 0,72, Ч 61,1 %, С 76,5 %), індекс кінечно-систолічного об'єму ПП $>27,5$ мл/м² (AUC 0,78, Ч 66,7 %, С 81,7 %), пікова швидкість ТР $>2,52$ м/с (AUC 0,83, Ч 86,8 %, С 72,5 %), діастолічний тиск в ЛА >16 мм рт. ст. (AUC 0,85, Ч 85,2 %, С 79,5 %) [13].

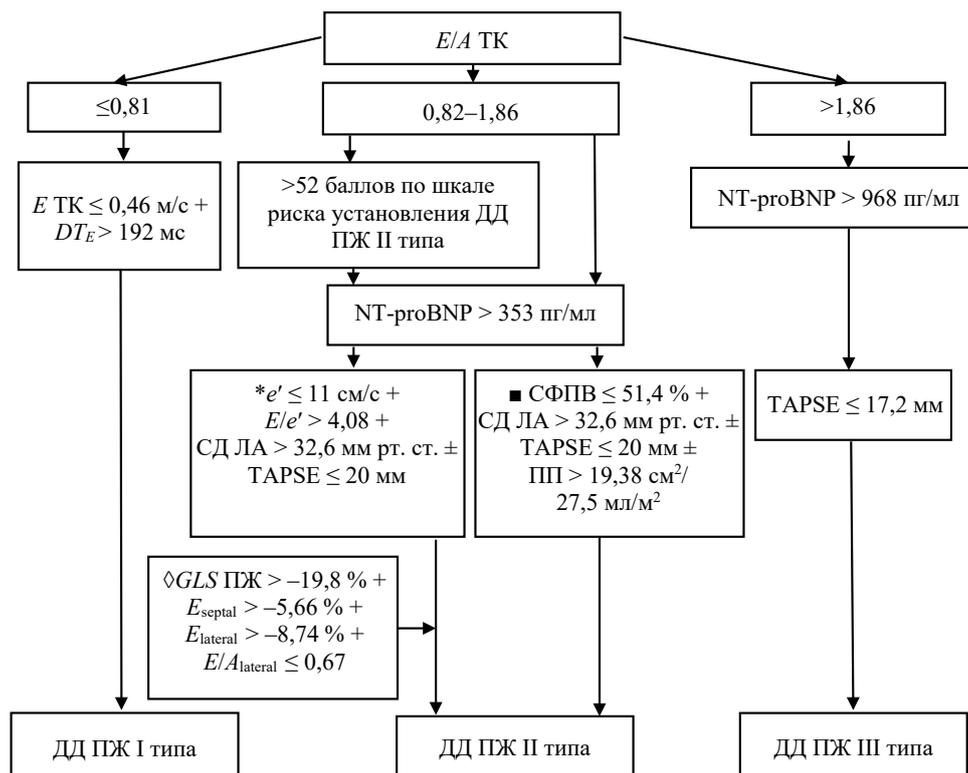
Граничне значення NT-proBNP в сировотці крові при ДД ПЖ III типу встановлено >968 пг/мл (AUC 1,0, Ч 100,0 %, С 100,0 %). Діагностическим для ДД ПЖ III типу є комплекс показувачів: E/A ТК $> 1,86$ (AUC 1,0, Ч 100,0 %, С 100,0 %), TAPSE $\leq 17,2$ мм (AUC 0,99, Ч 100,0 %, С 95,1 %) [13].

Пацієнти контрольної і основної груп, сформованих для розробки діагностических для ДД ПЖ критеріїв STE, були сопоставимі за віком, статтю, частотою захворюваності і ступенем АГ, поширеності хронічної ІБС, стандартним показувачем ЕхоКГ, що характеризує систолічну функцію ПЖ: значенням ФІП ПЖ, TAPSE, s' , СД ЛА (табл. 2).

Комплекс діагностических для ДД ПЖ критеріїв включає ранні діастолічні продольні деформації базально-септального сегмента ПЖ – $E_{\text{septalПЖ}} > -5,66$ % (AUC 0,90, Ч 76,9 %, С 85,7), базально-латерального сегмента ПЖ – $E_{\text{lateralПЖ}} > -8,74$ % (AUC 0,87, Ч 91,1 %, С 70,8), відношення ранньої і пізньої діастолічних продольних деформацій базально-латерального сегмента ПЖ – $E/A_{\text{lateralПЖ}} \leq 0,67$ (AUC 0,89, Ч 62,2 %, С 100,0 %), GLS ПЖ $> -19,8$ % (AUC 0,86, Ч 63,8 %, С 93,1 %) [15].

На основі діагностических критеріїв розроблено метод визначення ДД ПЖ при серцевій недостатності (см. малюнок), що включає шкалу ризику встановлення ДД ПЖ II типу (табл. 3) і алгоритм визначення ДД ПЖ, адаптований для роботи на системах ультразвукової візуалізації різного класу.

Сформовані для перевірки воспроизводимості і діагностическої ефективності розробленого методу визначення ДД ПЖ контрольна група і група порівняння пацієнтів з ХСНсохрФВ екзаменаційної вибірки були сопоставимі за віком, статтю, частотою есенціальної АГ, СД II типу, ступенем АГ, статистично значимо відрізнялись за поширеності хронічної ІБС, показувачем ЕхоКГ, що характеризує ремоделювання серця (табл. 4).



Алгоритм определения ДД ПЖ при сердечной недостаточности: «+» – обязательное наличие ультразвукового признака, «±» – необязательное наличие ультразвукового признака, * – система ультразвуковой визуализации экспертного или высокого класса, ◇ – система ультразвуковой визуализации экспертного класса, ■ – система ультразвуковой визуализации среднего класса

The algorithm for determining RV DD in heart failure: “+” – obligatory presence of an ultrasound sign, “±” – optional presence of an ultrasound sign, * – expert or high-class ultrasound imaging system, ◇ – expert ultrasound imaging system, ■ – ultrasound system middle class renderings

Таблица 2. Клинико-инструментальная характеристика пациентов контрольной и основной групп

Table 2. Clinical and instrumental characteristics of the patients of the control and main groups

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	<i>p</i>
Возраст, лет	62 (53; 69)	65 (59; 71)	0,05
Пол женский, % (<i>n</i>)	64,5 (20)	71,7 (43)	0,28
Эссенциальная АГ, % (<i>n</i>)	96,8 (30)	100,0 (60)	0,29
Эссенциальная АГ, степень	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,28
Хроническая ИБС, % (<i>n</i>)	89,1 (27)	98,3 (59)	0,22
ФИП ПЖ, %	42,0 (41,0; 50,0)	45,0 (41,0; 49,0)	0,18
TAPSE, мм	22,0 (20,0; 23,0)	20,0 (18,8; 23,0)	0,08
<i>s'</i> ПЖ, см/с	15,0 (12,0; 16,0)	14,0 (12,0; 16,0)	0,58
СД ЛА, мм рт. ст.	20,0 (16,0; 24,0)	24,0 (18,0; 27,0)	0,12

Таблица 3. Балльная шкала оценки высокого риска установления ДД ПЖ II типа при ХСН [14]

Table 3. Scoring scale for assessing the high risk of establishing type II DD of the pancreas in CHF [14]

Показатель	Значение	Баллы
<i>E/e'</i>	>4,08	+15
СД ЛА, мм рт. ст.	>32,6	+37
TAPSE, мм	≤20	+49
Высокий риск установления ДД ПЖ II типа при ХСН, сумма баллов	>52	

При валидизации шкалы оценки риска установления ДД ПЖ II типа при сердечной недостаточности в экзаменационной выборке при присвоении критериям баллов, разработанных на обучающей выборке, получен аналогичный порог отсечения – >52 (AUC 0,99, Ч 90,0 %, С 100 %).

Таблица 4. Клинико-инструментальная характеристика пациентов контрольной группы и группы сравнения (пациенты с ХСНсохрФВ) экзаменационной выборки

Table 4. Clinical and instrumental characteristics of the patients of the control and comparison groups (patients with CHF with a preserved ejection fraction) of the examination sample

Показатель	Контрольная группа	Группа сравнения (пациенты с ХСНсохрФВ)	<i>p</i>
Возраст, лет	65,0 (58,0; 71,0)	64,0 (56,0; 68,0)	0,12
Пол женский, % (<i>n</i>)	53,1 (26)	60,0 (48)	0,44
Эссенциальная АГ, % (<i>n</i>)	98,0 (48)	100,0 (80)	0,08
Эссенциальная АГ, степень	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,47
СД II типа, % (<i>n</i>)	12,2 (6)	26,3 (21)	0,06
Хроническая ИБС, % (<i>n</i>)	65,3 (32)	98,8 (79)	<0,001
<i>E/e'</i> ПЖ	3,8 (3,3; 4,7)	4,1 (3,4; 4,9)	0,61
СД ЛА, мм рт. ст.	22,0 (17,0; 26,0)	30,5 (16,0; 35,0)	0,0001
TAPSE, мм	24,9 (21,4; 27,1)	22,7 (19,1; 24,5)	<0,001
Площадь ПП, см ²	14,85 (13,00; 17,00)	16,3 (15,0; 18,0)	0,0003
Индекс объема ПП, см ² /м ²	20,21 (16,67; 24,80)	22,43 (18,91; 26,5)	0,03
<i>E</i> _{lateralПЖ} , %	-9,15 (-10,60; -7,91)	-7,67 (-8,75; -5,73)	<0,001
<i>E/A</i> _{lateralПЖ}	1,00 (0,75; 1,14)	0,67 (0,51; 0,69)	<0,001
<i>GLS</i> ПЖ, %	-22,75 (-25,5; -20,7)	-18,5 (-20,0; -16,5)	<0,001
Сумма баллов по балльной шкале оценки риска установления ДД ПЖ II типа	0 (0; 14)	87 (72; 100)	<0,001

Если *E/A* ТК у пациента с ХСН составляет 0,82–1,86, NT-proBNP > 353 пг/мл, а при применении балльной шкалы оценки риска установления ДД ПЖ II типа сумма баллов составляет >52, для определения ДД ПЖ II типа рекомендуется выполнение расчетов всего комплекса диагностических показателей.

При *E/A* ТК = 0,82–1,86 и сумме баллов, полученной при применении балльной шкалы оценки риска установления ДД ПЖ II типа, 52 и менее, необходимо выполнение STE и определение значений *E*_{septalПЖ}, *E*_{lateralПЖ}, *E/A*_{lateralПЖ} и *GLS* ПЖ.

Если значения *GLS* ПЖ составляют > -19,8 %, *E*_{septalПЖ} > -5,66 %, *E*_{lateralПЖ} > -8,74 %, *E/A*_{lateralПЖ} ≤ 0,67, у пациента с ХСН имеет место ДД ПЖ II типа.

При *E/A* ТК = 0,82–1,86, *GLS* ПЖ = -19,8 % и менее, *E*_{septalПЖ} > -5,66 %, *E*_{lateralПЖ} > -8,74 %, *E/A*_{lateralПЖ} ≤ 0,67 у пациента с ХСН имеет место диастолическая дисфункция ПЖ I типа. Если значения *GLS* ПЖ равны -19,8 % и менее, *E*_{lateralПЖ} ≤ -8,74 %, *E/A*_{lateralПЖ} > 0,67, получены истинно отрицательные результаты, у пациента с сердечной недостаточностью нет диастолической дисфункции ПЖ.

У пациентов экзаменационной выборки с ХСНсохрФВ с помощью нового метода без применения технологии STE ДД ПЖ диагностирована в 78,8 % наблюдений (*n* = 63), при применении STE – в 92,5 % (*n* = 74), из них в 40,0 % – ДД ПЖ I типа (*n* = 32), в 52,5 % – ДД ПЖ II типа (*n* = 42). У 1 пациента (1,3 % наблюдений) экзаменационной выборки два значения показателей STE достигали пороговых диагностических значений, в связи с чем у него была признана ДД ПЖ I типа. У 6,3 % пациентов (*n* = 5) не установлены основные патофункциональные и гемодинамические механизмы формирования ДД ПЖ, определенные на первом этапе исследования: систолическая дисфункция ПЖ, в том числе субпороговая, систолическая дисфункция ЛЖ с ФВ ЛЖ < 50 %, повышенное в покое давление наполнения ЛЖ, СД ЛА > 32,6 мм рт. ст. Ультразвуковые признаки,

характеризующие глобальное ремоделирование правых камер сердца, не достигали пороговых диагностических значений: $E_{TK} - 0,6$ (0,6; 0,6) м/с, $E/A_{TK} - 1,5$ (1,3; 1,6), $DT_E_{TK} - 244,5$ (230,0; 259,0) мс, $e' - 13,0$ (12,0; 14,0) см/с, СД ЛА – 23,0 (23,0; 23,0) мм рт. ст., TAPSE – 26,0 (23,0; 27,0) мм, $GLS_{ПЖ} - 23,2$ (-23,5; -23,0) %. Таким образом, на основании комплексного анализа можно заключить, что в 6,3 % наблюдений получены истинно отрицательные результаты, так как не установлены ведущие патофункциональные и гемодинамические механизмы формирования ДД ПЖ при ХСН, диагностические признаки глобального ремоделирования сердца. Точность дифференцировки ДД ПЖ у пациентов с ХСНсохрФВ экзаменационной выборки составила 98,8 %.

Для дальнейшей проверки диагностической эффективности разработанного метода выполнен анализ данных пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % группы сравнения, сопоставимых с пациентами контрольной группы по возрасту, полу, частоте АГ, СД II типа, степени АГ, статистически значимо отличающихся по уровню заболеваемости хронической ИБС, данным ЭхоКГ, характеризующим глобальное ремоделирование сердца (табл. 5).

Таблица 5. Клинико-инструментальная характеристика пациентов контрольной группы и группы сравнения (пациенты с ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 %) экзаменационной выборки

Table 5. Clinical and instrumental characteristics of the patients of the control and comparison groups (patients with CHF with LV EF less than 50 %) of the examination sample

Показатель	Контрольная группа	Группа сравнения (пациенты с ХСН с ФВ ЛЖ <50 %)	<i>p</i>
Возраст, лет	65,0 (58,0; 71,0)	62,0 (59,0; 66,0)	0,27
Пол женский, % (<i>n</i>)	53,1 (26)	44,0 (22)	0,37
Эссенциальная АГ, % (<i>n</i>)	98,0 (48)	100,0 (50)	0,31
Эссенциальная АГ, степень	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,11
СД II типа, % (<i>n</i>)	12,2 (6)	28,0 (14)	0,06
Хроническая ИБС, % (<i>n</i>)	65,3 (32)	94,0 (47)	0,0004
$E/e'_{ПЖ}$	3,8 (3,3; 4,7)	5,0 (4,0; 6,3)	<0,001
СД ЛА, мм рт. ст.	22,0 (17,0; 26,0)	30,0 (25,0; 34,0)	<0,001
TAPSE, мм	24,9 (21,4; 27,1)	20,0 (18,0; 21,0)	<0,001
Площадь ПП, см ²	14,85 (13,00; 17,00)	17,3 (15,3; 21,4)	<0,001
Индекс объема ПП, см ² /м ²	20,21 (16,67; 24,80)	23,65 (21,00; 31,80)	<0,001
$E_{lateral_{ПЖ}}$, %	-8,36 (-9,59; -6,33)	-4,94 (-6,47; -3,38)	<0,001
$E/A_{lateral_{ПЖ}}$	1,00 (0,75; 1,14)	0,66 (0,46; 0,96)	0,008
$GLS_{ПЖ}$, %	-22,75 (-25,5; -20,7)	-18,5 (-20,6; -16,2)	<0,001

В экзаменационной выборке пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % новым методом без технологии STE в 90,0 % наблюдений ($n = 45$) установлена ДД ПЖ, при применении технологии STE – в 98,0 % случаев ($n = 49$): в 40,0 % ($n = 20$) – ДД ПЖ I типа, в 58,0 % ($n = 29$) – ДД ПЖ II типа. У одного пациента (2,0 %) с ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % при применении нового метода получены истинно отрицательные результаты: не установлены диагностические ультразвуковые признаки глобального ремоделирования правых отделов сердца, ведущие факторы риска развития ДД ПЖ – систолическая дисфункция ПЖ, в том числе субпороговая, повышение СД ЛА, аномалии локальных диастолических функций ПЖ: $GLS_{ПЖ}$ составила -29,2 %, $E_{lateral} - -11,3$ %, $E_{septal} - -6,05$ %, $E/A_{lateral} - 1,25$, СД ЛА – 21 мм рт. ст. Таким образом, точность метода у пациентов экзаменационной выборки с ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % была 100,0 %.

В целом в экзаменационной выборке точность дифференцировки типов ДД ПЖ при ХСН при применении разработанного метода составила 99,2 %: в 94,6 % наблюдений получены истинно положительные результаты, в 4,6 % случаев – истинно отрицательные результаты. У 0,8 % пациентов экзаменационной выборки получены ложноотрицательные результаты (дифференцировка типов ДД ПЖ была невозможна) и признана ДД ПЖ I типа. По данным ROC-анализа установ-

лено отличное качество модели: AUC 0,996 (95 % ДИ 0,972–1,000), индекс Юдена 0,99, чувствительность 99,2 % (95 % ДИ 95,8–100,0), специфичность 100,0 % (95 % ДИ 92,7–100,0), стандартная ошибка 0,004, $p < 0,001$.

Обсуждение. Учитывая высокую клиническую и прогностическую значимость дисфункции ПЖ, необходимо разработать методы определения ДД ПЖ при сердечной недостаточности, обладающие высокой диагностической эффективностью.

Методом, разработанным L. G. Rudski с соавт. [6], у 57,5 % пациентов ($n = 46$) с ХСНсохрФВ экзаменационной выборки определена ДД ПЖ, из них у 40,0 % ($n = 32$) – ДД ПЖ I типа, у 17,5 % ($n = 14$) – ДД ПЖ II типа; у 50 % пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ менее 50 % установлена ДД ПЖ, из них у 40 % ($n = 20$) – ДД ПЖ I типа, у 10 % ($n = 5$) – ДД ПЖ II типа. Метод, разработанный L. G. Rudski с соавт., основан на оценке показателей ТК и критерия ремоделирования ПЖ – индекса E/e' или признака доминирования диастолической волны кровотока в печеночных венах [6], имеет «слепые» зоны, когда ДД ПЖ не может быть определена, так как не оценивает ведущие патофункциональные и гемодинамические механизмы развития ДД ПЖ при сердечной недостаточности, глобальное ремоделирование сердца.

Наибольшую сложность вызывает определение ДД ПЖ II типа вследствие патологической псевдонормализации ТК. Подобие доплерографического паттерна ТК при ДД ПЖ II типа и в норме требует расчета всего комплекса показателей, характеризующих ремоделирование сердца при ХСН.

Факторами риска, патофункциональными и гемодинамическими механизмами формирования ДД ПЖ II типа при сердечной недостаточности, установленными на основании ультразвуковой визуализации, являются систолическая субпороговая продольная дисфункция ПЖ со снижением GLS ПЖ до $> -19,8$ % (ОШ 6,98, 95 % ДИ 2,17–22,44, $p < 0,001$), систолическая дисфункция ПЖ (ОШ 64,80, 95 % ДИ 22,57–186,03, $p < 0,001$), систолическая дисфункция ЛЖ с ФВ ЛЖ < 50 % (ОШ 29,96, 95 % ДИ 13,34–67,29, $p < 0,001$), снижение локальных диастолических деформаций ПЖ – $E_{septalПЖ} > -5,66$ % (ОШ 3,92, 95 % ДИ 1,57–9,80, $p = 0,003$), $E_{lateralПЖ} > -8,74$ % (ОШ 3,42, 95 % ДИ 1,38–8,44, $p = 0,008$), $E/A_{lateralПЖ} \leq 0,67$ (ОШ 9,28, 95 % ДИ 2,00–43,10, $p = 0,005$), СД ЛА $> 32,6$ мм рт. ст. (ОШ 20,13, 95 % ДИ 8,75–46,29, $p < 0,001$), повышенное в покое давление наполнения ЛЖ (ОШ 16,40, 95 % ДИ 6,96–38,69, $p < 0,001$), СД ЛА $> 32,6$ мм рт. ст. (ОШ 20,13, 95 % ДИ 8,75–46,29, $p < 0,001$). Признаками, характеризующими глобальное ремоделирование сердца при ДД ПЖ II типа, являются конечно-систолическая площадь ПП $> 19,38$ см² (ОШ 25,65, 95 % ДИ 2,53–12,59, $p < 0,001$), индекс конечно-систолического объема ПП $> 27,5$ мл/м² (ОШ 8,90, 95 % ДИ 4,48–17,70, $p < 0,001$), TAPSE ≤ 20 мм (ОШ 14,29, 95 % ДИ 6,85–29,81, $p < 0,001$), $E/e' > 4,08$ (ОШ 7,90, 95 % ДИ 3,68–16,93, $p < 0,001$), $e' \leq 11$ см/с (ОШ 7,70, 95 % ДИ 3,74–5,87, $p < 0,001$), СФПВ $\leq 51,4$ % (ОШ 16,65, 95 % ДИ 7,35–37,72, $p < 0,001$).

Значительный вклад в определение ДД ПЖ при ХСН вносят показатели STE. Нормальные значения глобальной продольной систолической деформации ПЖ составляют $-24,5 \pm 3,8$ %, без достоверных гендерных, возрастных или национальных различий. Аномалии систолических продольных деформаций ПЖ, характеризующие субпороговую систолическую продольную дисфункцию ПЖ, диагностируются у значительной части пациентов с ХСН, несмотря на то что стандартные показатели, характеризующие систолическую функцию ПЖ (TAPSE, ФИП ПЖ и s'), остаются в пределах нормы. При более выраженных нарушениях GLS ПЖ пациенты имеют худший ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, чем с менее выраженными изменениями GLS [16]. GLS ПЖ обладает сильной прогностической ценностью как предиктор смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности при ХСНсохрФВ, более высокой прогностической ценностью, чем ФИП, ФВ ПЖ или TAPSE, определенные по данным ЭхоКГ и МРТ сердца [17].

Разработанные диагностические показатели STE характеризуют ведущие патофункциональные механизмы формирования ДД ПЖ при сердечной недостаточности. По данным корреляционного анализа Спирмена установлены статистически значимые взаимосвязи между ДД ПЖ

и GLS ПЖ ($R = 0,61, p < 0,001$), снижением ранних диастолических продольных регионарных деформаций миокарда ПЖ – $E_{septalПЖ}$ ($R = 0,63, p < 0,001$), $E_{lateralПЖ}$ ($R = 0,61, p < 0,001$), $E/A_{lateralПЖ}$ ($R = -0,66, p < 0,001$) [15]. Наличие разработанных показателей STE указывает на высокие ОШ установления ДД ПЖ при ХСН: при $E_{septalПЖ} > -5,66\%$ ОШ = 3,92 (95 % ДИ 1,57–9,80, $p = 0,003$), при $E_{lateralПЖ} > -8,74\%$ ОШ = 3,42 (95 % ДИ 1,38–8,44, $p = 0,008$), при $E/A_{lateralПЖ} \leq 0,67$ ОШ = 9,28 (95 % ДИ 2,00–43,10, $p = 0,005$), при GLS ПЖ $> -19,8\%$ ОШ = 6,98 (95 % ДИ 2,17–22,44, $p < 0,001$).

Таким образом, комплексный анализ патофункциональных и гемодинамических механизмов формирования ДД ПЖ, глобального ремоделирования сердца позволяет установить ДД ПЖ при ХСН, а также получить истинно отрицательные результаты.

Заключение. Новый научно обоснованный метод определения ДД ПЖ при сердечной недостаточности основан на концепции комплексного, целенаправленного анализа ведущих факторов риска, патофункциональных и гемодинамических механизмов развития и прогрессирования ХСН, включает граничные значения NT-proBNP, ультразвуковые показатели, характеризующие глобальное структурное и функциональное ремоделирование сердца, аномалии внутрисердечной гемодинамики и легочного кровотока, обладает хорошей воспроизводимостью и высокой диагностической эффективностью. Точность получения истинно положительных результатов с дифференцировкой типов ДД ПЖ и истинно отрицательных результатов в независимой экзаменационной выборке пациентов с ХСН составила 99,2 %.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / T. M. Gorter [et al.] // *Eur. J. Heart Failure*. – 2018. – Vol. 20, N 1. – P. 16–37. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1029>
2. Abnormal right ventricular–pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction / B. A. Borlaug [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 43. – P. 3293–3302. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw241>
3. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / V. Melenovsky [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 48. – P. 3452–3462. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu193>
4. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study / S. F. Mohammed [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130, N 25. – P. 2310–2320. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008461>
5. Obesity and right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study / H. Chahal [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, N 2. – P. 388–395. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0172>
6. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography / L. G. Rudski [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, N 7. – P. 685–713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
7. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension / S. Rosenkranz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 12. – P. 942–954. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512>
8. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics / S. Aschauer [et al.] // *Eur. J. Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18, N 1. – P. 71–80. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.418>
9. Farha, S. Novel therapeutic approaches to preserve the right ventricle / S. Farha, E. L. Lundgrin, S. C. Erzurum // *Curr. Heart Failure Reports*. – 2013. – Vol. 10, N 1. – P. 12–17. <https://doi.org/10.1007/s11897-012-0119-3>
10. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure / F. Haddad [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, N 13. – P. 1717–1731. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584>
11. McDonald, M. A. Trying to succeed when the right ventricle fails / M. A. McDonald, R. J. Ross // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2009. – Vol. 24, N 3. – P. 239–245. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e328329e9e8>
12. The practice of clinical echocardiography / ed. C. M. Otto. – 5th ed. – Philadelphia : Elsevier, 2017. – 965 p.
13. Жерко, О. М. Новые комплексные подходы к диагностике диастолической дисфункции правого желудочка / О. М. Жерко // *Кардиология в Беларуси*. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 207–216.
14. Жерко, О. М. Балльная шкала оценки риска выявления диастолической дисфункции правого желудочка II типа при хронической сердечной недостаточности / О. М. Жерко, Э. И. Шкробнева // *Вестн. ВГМУ*. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 77–87.
15. Жерко, О. М. 2D Speckle Tracking эхокардиография в прогнозировании диастолической дисфункции правого желудочка / О. М. Жерко, Э. И. Шкробнева // *Кардиология в Беларуси*. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 679–687.

16. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study / D. A. Morris [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2017. – Vol. 18, N 2. – P. 212–223. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew011>

17. Additional prognostic value of 2D right ventricular speckle-tracking strain for prediction of survival in heart failure and reduced ejection fraction / L. Houard [et al.] // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2019. – Vol. 12, N 12. – P. 2373–2385. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.028>

References

1. Gorter T. M., van Veldhuisen D. J., Bauersachs J., Borlaug B. A., Celutkienė J., Coats A. J. S. [et al.]. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 2018, vol. 20, no. 1, pp. 16–37. <https://doi.org/10.1002/ehf.1029>

2. Borlaug B. A., Kane G. C., Melenovsky V., Olson T. P. Abnormal right ventricular–pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, 2016, vol. 37, no. 43, pp. 3293–3302. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw241>

3. Melenovsky V., Hwang S.-J., Lin G., Redfield M. M., Borlaug B. A. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, 2014, vol. 35, no. 48, pp. 3452–3462. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu193>

4. Mohammed S. F., Hussain I., AbouEzzeddine O. F., Takahama H., Kwon S. H., Forfia P., Roger V. L., Redfield M. M. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*, 2014, vol. 130, no. 25, pp. 2310–2320. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008461>

5. Chahal H., McClelland R. L., Tandri H., Jain A., Turkbey E. B., Hundley W. G., Barr R. G., Kizer J., Lima J. A. C., Bluemke D. A., Kawut S. M. Obesity and right ventricular structure and function: the MESA-Right Ventricle Study. *Chest*, 2012, vol. 141, no. 2, pp. 388–395. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0172>

6. Rudski L. G., Lai W. W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M. D., Chandrasekaran K., Solomon S. D., Louie E. K., Schiller N. B. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2010, vol. 23, no. 7, pp. 685–713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>

7. Rosenkranz S., Gibbs J. S. R., Wachter R., De Marco T., Vonk-Noordegraaf A., Vachiéry J.-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension dagger. *European Heart Journal*, 2016, vol. 37, no. 12, pp. 942–954. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512>

8. Aschauer S., Kammerlander A. A., Zotter-Tufaro C., Ristl R., Pfaffenberger S., Bachmann A., Duca F., Marzluf B. A., Bonderman D., Mascherbauer J. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. *European Journal of Heart Failure*, 2016, vol. 18, no. 1, pp. 71–80. <https://doi.org/10.1002/ehf.418>

9. Farha S., Lundgrin E. L., Erzurum S. C. Novel therapeutic approaches to preserve the right ventricle. *Current Heart Failure Reports*, 2013, vol. 10, no. 1, pp. 12–17. <https://doi.org/10.1007/s11897-012-0119-3>

10. Haddad F., Doyle R., Murphy D. J., Hunt S. A. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*, 2008, vol. 117, no. 13, pp. 1717–1731. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584>

11. McDonald M. A., Ross R. J. Trying to succeed when the right ventricle fails. *Current Opinion in Cardiology*, 2009, vol. 24, no. 3, pp. 239–245. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e328329e9e8>

12. C. M. Otto (ed.). *The practice of clinical echocardiography*. 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2017. 965 p.

13. Zherko O. M. New integrated approaches to diagnostics of diastolic right ventricular dysfunction. *Kardiologiya v Belarusi* [Cardiology in Belarus], 2020, vol. 12, no. 2, pp. 207–216 (in Russian).

14. Zherko O. M., Shkrebneva E. I. A point scale for assessing the risk of detecting diastolic dysfunction of the right ventricle of type II in chronic heart failure. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Vitebsk State Medical University], 2021, vol. 20, no. 2, pp. 77–87 (in Russian).

15. Zherko O. M., Shkrebneva E. I. 2D Speckle Tracking echocardiography in predicting diastolic right ventricular dysfunction. *Kardiologiya v Belarusi* [Cardiology in Belarus], 2020, vol. 12, no. 5, pp. 679–687 (in Russian).

16. Morris D. A., Krisper M., Nakatani S., Köhncke C., Otsuji Y., Belyavskiy E. [et al.]. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*, 2017, vol. 18, no. 2, pp. 212–223. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew011>

17. Houard L., Benaets M. B., de Meester de Ravenstein C., Rousseau M. F., Ahn S. A., Amzulescu M. S. [et al.]. Additional prognostic value of 2D right ventricular speckle-tracking strain for prediction of survival in heart failure and reduced ejection fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2019, vol. 12, no. 12, pp. 2373–2385. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.028>

Информация об авторах

Жерко Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zherco@mail.ru

Михайлов Анатолий Николаевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: sakura33@bk.ru.

Шкробнева Элина Ивановна – заведующий отделением. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: elinyshka@yandex.by

Олиферко Наталья Петровна – канд. мед. наук, заведующий отделением. 1-я городская клиническая больница (пр. Независимости, 64, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: aliferka.natali@icloud.com

Information about the authors

Olga M. Zherko – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zherco@mail.ru

Anatoly N. Mikhailov – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sakura33@bk.ru

Elina I. Shkrebneva – Head of the Department. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: elinyshka@yandex.by

Natalya P. Olinerko – Ph. D. (Med.), Head of the Department. 1st City Clinical Hospital (64, Nezavisimosti Ave., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aliferka.natali@icloud.com

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.72-002.77-053.2:616.155.194

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-199-207>

Поступила в редакцию 15.02.2022

Received 15.02.2022

А. В. Сукало, **Н. В. Строгая**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ КРОВИ И СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Аннотация. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – системное хроническое заболевание. Одними из внесуставных проявлений ЮИА являются гематологические изменения в виде развития анемического синдрома.

Цель исследования – изучение изменений показателей эритроцитарного ряда крови и состояния обмена железа у детей с ЮИА в зависимости от формы и длительности заболевания.

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов детского возраста. Изучены показатели эритроцитарного ряда, включая определение количества эритроцитов, уровня гемоглобина, соотношения количества эритроцитов к объему крови, среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците, средней концентрации гемоглобина в эритроците, а также распределение эритроцитов по длине в виде разницы между наибольшим и наименьшим размером эритроцитов и отклонение объема эритроцитов от средней величины. Состояние обмена железа оценивали по таким показателям, как содержание сывороточного железа, ферритина, трансферрина, латентная железосвязывающая способность сыворотки крови, общая железосвязывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом. У 18,7 % детей с ЮИА отмечено снижение гемоглобина до менее 120 г/л. Выявлено достоверное ($p < 0,001$) снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците у 37,9 % пациентов.

В результате исследования было установлено, что снижение содержания железа в сыворотке крови обусловлено не только истинным железodefицитным состоянием (ЖДС), но и перераспределением запасов железа на фоне хронического аутоиммунного воспаления. При системной форме заболевания изменения латентного ЖДС более выражены. При длительном течении заболевания происходит нормализация эритроцитарных показателей. Длительность заболевания не оказывает влияния на феррокинетику и на изменение эритроцитарных показателей, что обусловлено развитием компенсации ЖДС на фоне проводимого лечения.

Ключевые слова: анемия хронического заболевания, детский возраст, железodefицитная анемия, ювенильный идиопатический артрит, обмен железа

Для цитирования: Сукало, А. В. Эритроцитарные индексы крови и состояние обмена железа у детей с ювенильным идиопатическим артритом / А. В. Сукало, Н. В. Строгая // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 199–207. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-199-207>

Alexander V. Sukalo, **Nataliya V. Strohaya**

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ERYTHROCYTE BLOOD INDICES AND STATE OF IRON METABOLISM IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Abstract. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a systemic chronic disease. One of the extra-articular manifestations of JIA are hematological changes. The most common is anemia.

The aim of the study was to explore the indicators of the red blood cells and the state of iron metabolism in children with JIA, depending on the form and duration of the disease. A retrospective analysis of the medical history of patients was carried out.

The study of the indicators of the red blood cells consisted in determining the number of erythrocytes, the amount of hemoglobin, the ratio of the number of erythrocytes to blood volume, the average volume of erythrocytes, the average hemoglobin content in the erythrocyte, the average concentration of hemoglobin in the erythrocyte, as well as the distribution of red blood cells along the length in the form of the difference between the largest and smallest size of red blood cells and the deviation of the volume of red blood cells from the average value. The state of iron metabolism was represented by such indicators as the content of serum iron, ferritin, transferrin, latent iron-binding capacity of blood serum, total iron-binding capacity of serum, transferrin saturation coefficient with iron. In 18.7 % of children with JIA, a decrease in hemoglobin of less than 120 g/l was noted. There was a significant ($p < 0.001$) decrease in the average hemoglobin content in the erythrocyte in 37.9 % of patients.

As a result of the study, it was found that the decrease in the iron content in the blood serum is due not only to the true iron deficiency state, but also to the redistribution of iron reserves against the background of chronic autoimmune inflammation.

In the systemic form of the disease, changes in the latent iron deficiency state are more pronounced. With a long course of the disease, normalization of red blood cell parameters occurs. The duration of the disease has no effect on ferrokinetics, which is due to the development of iron deficiency compensation against the background of ongoing treatment.

Keywords: anemia of chronic disease, childhood, iron deficiency anemia, juvenile idiopathic arthritis, iron metabolism

For citation: Sukalo A. V., Strohaya N. V. Erythrocyte blood indices and state of iron metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 199–207 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-199-207>

Введение. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее распространенным системным заболеванием соединительной ткани у детей. По данным проведенных международных исследований, заболеваемость составляет от 0,83 до 40,1 случая на 100 000 детей [1, 2]. ЮИА не только медицинская, но и экономическая проблема, так как, диагностированный в детском возрасте, он нередко приводит к инвалидизации в трудоспособном периоде. Для ЮИА характерны разнообразные клинические проявления, включая поражения суставов и внесуставные изменения, одними из которых являются реакции со стороны кроветворной ткани. Гематологические нарушения при ЮИА разнообразны и могут проявляться нейтропенией, тромбоцитопенией, тромбоцитозом, эозинофилией и анемией [3]. При этом последняя является одним из наиболее распространенных внесуставных проявлений ЮИА [4]. Т. Ganz установлено, что при длительно текущем воспалительном процессе уровень гемоглобина (Hb) падает примерно на 13 % еженедельно [5]. Анемия приводит к гипоксии тканей, что, с одной стороны, может ухудшать течение и прогноз основного заболевания, а с другой – способствовать дистрофическим изменениям в ряде органов и систем.

При ЮИА анемический синдром (АС) многогранен и представлен тремя основными патогенетическими группами: дефицитными анемиями, анемиями хронического заболевания (АХЗ) и анемиями, развивающимися на фоне приема цитостатических препаратов (метотрексат) [5].

Дефицитные анемии включают в себя железодефицитное состояние (ЖДС), истинную железодефицитную анемию (ЖДА), В12-дефицитную и фолиево-дефицитную. Для ЖДА характерны микроцитоз, гипохромия эритроцитов, для группы фолиево-/В12-дефицитных анемий – макроцитоз, гиперхромия. АХЗ может быть гипорегенераторной, нормоцитарной, нормохромной, развивающейся в ответ на хроническое воспаление, инфекцию или опухолевый процесс. Впервые АХЗ была описана в 1930-е годы и охарактеризована в 1950-е годы G. E. Cartwright [6]. Согласно проведенному в США исследованию, в период с 2001 по 2007 г. частота развития АС у взрослого населения с ревматоидным артритом составила 16,7 % [5]. По данным A. Wilson, распространенность анемии при данной патологии составляет от 33 до 60 % [7]. Согласно исследованию M. Muñoz с соавт. (2011), АХЗ может быть выставлена при наличии признаков хронического воспаления, снижения содержания Hb, сниженном уровне насыщения трансферрина при нормальном или повышенном уровне ферритина [8]. В большинстве случаев АС является лишь одним из аспектов системного заболевания, при котором на первый план выходит поражение других органов и тканей. В редких случаях основным симптомом является анемия.

Развитие АС при ЮИА состоит из следующих звеньев: гиперпродукция цитокинов, угнетающих эритропоэз (ИЛ-6, ИЛ-1, TNF α); нарушение метаболизма железа; нарушение синтеза эритропоэтина (ЭПО) и чувствительности клеток-предшественников эритропоэза к нему.

Железо играет одну из главных ролей в функционировании организма, так как связывает и транспортирует кислород. С другой стороны, железо может образовывать свободные гидроксильные радикалы, что в дальнейшем приводит к гибели клеток. Известно, что в хранении и транспорте железа участвуют ферритин, трансферрин и трансферриновый рецептор [9]. Трансферрин – белок с молекулярной массой 80 кДа, который синтезируется в печени и служит для транспортировки железа в ткани. Количество трансферрина находится в обратной зависимости от количества железа (чем больше железа, тем меньше синтезируется трансферрина). Трансферриновый рецептор – белок с молекулярной массой 180 кДа и двумя доменами, каждый из которых может связывать две молекулы железа. Белок обеспечивает транспорт в клетку комплекса трансферрин–железо (после связывания с доменами – комплекса трансферрин–трансферриновый

рецептор). В дальнейшем железо в клетке высвобождается, а вышеупомянутые белки входят в рециркуляцию. За накопление и хранение запасов железа отвечает ферритин (белок с молекулярной массой 480 кДа). Количество ферритина находится в прямой зависимости от количества железа (чем больше железа, тем больше ферритина).

Повышение продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- α , действует непосредственно на процессы метаболизма железа. Далее индукция цитокинами синтеза гепсидина вызывает снижение всасывания железа в кишечнике и утилизацию его из макрофагов [10]. Результатом является сниженная эритропоэтическая активность красного костного мозга, проявляющаяся в виде нормо-, реже – микроцитарной анемии, ретикулоцитопении с нормальным или повышенным уровнем ферритина в сыворотке крови. Нередко отмечаются лабораторные признаки воспалительного процесса, такие как повышение уровня С-реактивного белка, гиперфибриногенемия, гипергаммаглобулинемия.

При угнетении эритропоэза, кровопотере или гемолизе количество транспортируемого кислорода к органам и тканям уменьшается. В ответ на это почкой вырабатывается ЭПО, который стимулирует эритропоэз. Последний, помимо ЭПО, зависит также от функционирования костного мозга, достаточного поступления железа, витамина В12 и фолиевой кислоты. Данный механизм развития АС характерен для системной красной волчанки, хронической болезни почек, ЮИА.

Одна из главных причин уменьшения синтеза ЭПО при системных заболеваниях соединительной ткани – это действие провоспалительных цитокинов по принципу отрицательной обратной связи. В результате действия провоспалительных цитокинов происходит нарушение всасывания железа в кишечнике и накопление его внутри макрофагов, уменьшение синтеза ЭПО, увеличение ферритина по механизму положительной обратной связи. Вследствие данного каскада реакций при АХЗ отмечаются низкий уровень железа и высокий уровень ферритина. Следует отметить, что при воспалительном процессе ферритин выступает в качестве белка острой фазы.

Одним из побочных эффектов лечения ЮИА может быть развитие АС вследствие применения метотрексата – препарата цитостатического механизма действия. Часто метотрексат вызывает мегалобластную анемию, являясь ингибитором дигидрофолатредуктазы [11]. У взрослых, согласно данным литературы, небольшие дозы метотрексата (12,5 мг еженедельно) могут вызвать анемию. Механизм развития АС на фоне лечения метотрексатом заключается в нарушении процесса метилирования дезоксиуридинмонофосфата, вследствие чего последний накапливается в клетке и встраивается в ДНК. В последующем синтезируется дефектная ДНК, в которой тимидин замещен уридином. При исследовании костного мозга отмечается неэффективный эритропоэз с гиперплазией костного мозга и нарушением созревания мегалобластов, для которого характерны макроцитоз, анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов. Вследствие недостатка фолиевой кислоты синтез дефектной ДНК происходит не только в кроветворных предшественниках, но и в других быстроделющихся популяциях клеток (например, в слизистой оболочке кишечника). Таким образом, дефициту фолиевой кислоты часто сопутствуют желудочно-кишечные симптомы.

Несмотря на проведенные многочисленные исследования АС при ревматоидном артрите среди взрослых, у детей данный вопрос изучен недостаточно. Так, существуют единичные публикации об отдельных патогенетических составляющих АС в детском возрасте [3]. Поэтому изучение и анализ причин возникновения АС и его проявлений у детей с идиопатическим артритом с учетом формы заболевания, его длительности, проводимой терапии цитостатическими препаратами является актуальным. Полученные результаты будут использованы для последующей коррекции выявленных нарушений.

Цель исследования – изучить изменение показателей эритроцитарного ряда крови и состояние обмена железа у детей с ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от формы и длительности заболевания.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 182 медицинских карт стационарного пациентов детского возраста, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска в период с 2017 по 2019 г. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых детей, не имевших иммунопатологических изменений. По возрасту ($U = 2438,0$; $p = 0,35$) и полу ($\chi^2 = 1,52$; $p = 0,22$), а также основным показателям физического развития дети двух сравниваемых групп статистически не различались (табл. 1).

Таблица 1. Возрастно-половая характеристика и показатели физического развития детей с ЮИА и детей контрольной группы, Me (25 %; 75 %)

Table 1. Age-sex characteristics and indicators of physical development of the children with JIA and the children of the control group, Me (25 %; 75 %)

Показатель	Дети с ЮИА (n = 182)	Контрольная группа (n = 30)	Достоверность различий (U; p)
Пол (м/ж), %	25,8/74,2	36,7/63,3	–
Возраст, полных лет	9 (5; 11)	9,3 (8; 10)	2438,0; 0,35
Вес, кг	30,35 (20,5; 40)	30,7 (28; 33)	2398,0; 0,84
Рост, м	1,37 (1,125; 1,47)	1,36 (1,3; 1,4)	2397,0; 0,84
ИМТ, кг/м ²	16,7 (15,3; 18,7)	16,7 (14,9; 18,2)	2170,0; 0,33

Диагноз ювенильный идиопатический артрит выставлен пациентам в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра, критериями Американской коллегии ревматологов [3]. Данные критерии включают следующее:

1. Дебют заболевания до 16-летнего возраста.
2. Поражение одного или более сустава с выпотом/припухлостью и/или ограничением функции, боли, локальное повышение температуры.
3. Длительность суставного синдрома от 6 недель до 3 мес.
4. Исключены другие ревматические заболевания.

На основании клинической картины заболевания и согласно критериям клинической классификации ILAR [3] выделены суставной (91,2 %) и системный (8,8 %) варианты заболевания.

С учетом длительности заболевания нами было выделено три группы: до 1 года – 53 (29,1 %) ребенка, от 1 года до 5 лет – 59 (32,4 %), с длительностью заболевания более 6 лет – 70 (38,5 %) детей. При этом возраст от начала заболевания составил 7,5 (5; 10) года.

В ходе исследования нами оценена проведенная базисная противовоспалительная терапия. В исследуемой группе базисную терапию метотрексатом получили 112 (62,10 %) детей, терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) – 13 (7,14 %) детей. Терапию, включающую сочетание метотрексата с ГИБП, получал 31 (15,90 %) пациент (из них 2 – тоцилизумаб, 3 – этанерцепт, 26 – адалимумаб). Нестероидные противовоспалительные средства были назначены 3,3 % пациентов в период дебюта заболевания. Лечение с использованием ГКС получали 3,3 % детей. Длительность проведения базисной терапии (метотрексат) составила 2 (1; 4) года, терапии ГИБП – 2,5 (1; 2) года.

Все гематологические исследования проводили при помощи биохимического анализатора Olympus AU 400 и гематологического анализатора Sysmex XS-800i. Исследование периферической крови включало в себя определение количества эритроцитов (RBC), количества Hb, соотношения количества эритроцитов к объему крови (Hct), среднего объема эритроцита (MCV – mean corpuscular volume), среднего содержания Hb в эритроците (MCH – mean corpuscular hemoglobin), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration), а также показатели разнородности эритроцитов: распределение эритроцитов по длине в виде разницы между наибольшим и наименьшим размером эритроцитов (RDW-SD – red cell distribution width) и отклонение объема эритроцитов от средней величины (RDW-CV). Показатели MCV, RDW-SD измеряли в фемтолитрах (10^{-15} /л), а MCH – в пикограммах (одна триллионная часть грамма, 10^{-12}).

Биохимическое исследование сыворотки крови заключалось в определении показателей обмена железа: содержания сывороточного железа, ферритина, трансферрина, латентной железосвязывающей способности сыворотки крови (ЛЖСС), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), коэффициента насыщения трансферрина железом (TSAT, %). Клинических признаков анемии в виде проявлений гипоксического и сидоропенического синдромов у детей группы с ЮИА выявлено не было, так как значения Hb в целом были в пределах возрастной нормы (табл. 2).

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения распределения качественных при-

знаков двух независимых групп использовали U -критерий Манна–Уитни. Проверку статистических гипотез осуществляли при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По данным общего анализа крови, в группе детей с ЮИА не выявлено лабораторных признаков анемии в виде достоверных снижений концентрации эритроцитов и Hb (табл. 2). При этом у 18,7 % детей с ЮИА отмечено снижение Hb до менее 120 г/л. В группе контроля таких детей не наблюдалось. Однако отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение среднего содержания Hb в эритроците (MCH) по сравнению с контролем среди 37,9 % детей, что можно объяснить расстройством обменных процессов в организме, а также дефицитом железа и риском развития гипохромии эритроцитов. Такие изменения сопровождались морфологическими, размерными изменениями популяции эритроцитов в виде снижения значений показателя RDW-SD, отражающего уменьшение распределения эритроцитов по ширине ($p < 0,001$) у 21,9 % детей с ЮИА.

Таблица 2. Характеристика эритроцитарных показателей и показателей феррикинетики у детей контрольной группы и у детей с ЮИА, Me (25 %; 75 %)

Table 2. Characteristics of red blood cell parameters and iron metabolism parameters in the children of the control group and in the children with JIA, Me (25 %; 75 %)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Дети с ЮИА (n = 182)	Статистическая значимость различий (U; p)
<i>Эритроцитарные показатели</i>			
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,6 (4,4; 4,8)	4,7 (4,5; 4,9)	3745,50; 0,05
Hb, г/л	131 (127; 138)	129 (122; 137)	3824,0; 0,08
Hct, %	38,2 (36,15; 40,05)	38,5 (36,4; 40,5)	4323,50; 0,63
MCV, фл	80,6 (76,7; 85,75)	80,5 (77,6; 84,3)	4468,50; 0,85
MCH, пг	28,7 (27,75; 29,35)	27,5 (26,2; 28,6)	2434,50; <0,001*
MCHC, г/дл	33,6 (33; 34,5)	33,8 (33; 34,6)	4396,50; 0,73
RDW-SD, фл	40,7 (39,2; 43,4)	39,5 (37,2; 41,4)	2933,50; <0,001*
RDW-CV, %	14 (12,9; 14,6)	13,7 (13; 14,6)	4275,0; 0,83
<i>Показатели обмена железа</i>			
Железо, мкмоль/л	17 (14,1; 20,8)	12,9 (9,2; 17,1)	2051,50; <0,001*
Ферритин, мкг/л,	26,4 (24,4; 33,6)	34,2 (22,6; 59)	1891,0; 0,02*
Трансферрин, г/л	2,7 (2,5; 2,8)	2,78 (2,58; 3,8)	148,50; 0,32
ЛЖСС, мкмоль/л	39,1 (35,9; 45,3)	50,1 (42,9; 55,5)	33,0; 0,02*
ОЖСС, мкмоль/л	43,1 (36,9; 52,8)	56,7 (23,8; 68,2)	307,0; 0,29
TSAT, %	40 (26,9; 57,3)	19,8 (14,6; 35,9)	169,0; 0,001*

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * – различие показателей статистически значимо ($p < 0,05$).

Следует отметить, что такие изменения могут быть обусловлены как активностью воспалительного аутоиммунного процесса, так и применением препаратов цитостатиков для лечения данных пациентов. Об этом свидетельствуют изменения тромбоцитарного ряда клеток крови. Выявлено достоверное снижение ($p < 0,001$) показателя PDW до 9,8 (9; 10,6) фл, свидетельствующее об уменьшении ширины распределения тромбоцитов по объему и указывающее на преобладание в кровотоке старых форм тромбоцитов. Косвенным признаком развития ЖДС и наличия аутоиммунного воспаления является достоверное увеличение ($p < 0,001$) тромбокрита до 0,32 (0,27; 0,38) %. О наличии воспалительного процесса в организме у детей группы с ЮИА свидетельствует повышение в общем анализе крови уровня лейкоцитов до 7,3 (5,9; 9,4) ($\times 10^9/л$) ($p < 0,001$) и показателей СОЭ до 10 (6; 18) мм/ч ($p < 0,001$).

Результаты исследования содержания железа и показателей феррокинетики также свидетельствовали о развитии ЖДС у детей с ЮИА (табл. 2). Почти у каждого третьего ребенка с артритом (у 29,7 %) отмечено достоверное снижение уровня железа в сыворотке крови по сравнению с контролем ($p < 0,001$), хотя и не выходящее за пределы возрастной нормы. Также зарегистрировано снижение ($p = 0,001$) содержания железа и в молекуле белка-переносчика железа – транс-

феррине (показатель TSAT) у 25 % детей с ЮИА. Это способствовало росту ($p = 0,02$) железосвязывающих свойств сыворотки (увеличение значений показателя ЛЖСС). Следует отметить, что зарегистрированное нами железодефицитное изменение крови может быть обусловлено и наличием хронического воспалительного процесса (в данном случае – аутоиммунного характера), и развитием так называемой анемии хронического заболевания (D-63 по МКБ-10). Известно, что секретируемый ферритин выполняет ряд функций, таких как регуляция миелопоэза, миграция лимфоцитов, иммуносупрессивная функция. Кроме того, он связан с фактором некроза опухолей альфа, что объясняет его повышение на фоне воспалительного аутоиммунного процесса. Известно, что в общем анализе крови такая анемия характеризуется низкими значениями MCV и MCH, т. е. является микроцитарной и гипохромной, напоминая ЖДА. Для этого вида анемий характерно снижение уровня сывороточного железа на фоне повышенного содержания ферритина [9]. Такие изменения выявлены нами у 28 детей с ЮИА (у 15,4 % в группе детей с ЮИА и у 51,9 % детей с пониженным содержанием железа).

Ферритин синтезируется клетками различных органов и тканей, в первую очередь печени [9]. Известно, что при патологии печени увеличение содержания ферритина сочетается с повышенными уровнями АСТ, АЛТ, что и наблюдалось нами у детей с гиперферритинемией (среди 38,8 и 10,9 % детей с ЮИА соответственно). Выявлено увеличение АСТ до 26,4 (22,6; 35,4) Ед/л ($p < 0,001$) и АЛТ до 15,6 (12,6; 21,5) Ед/л ($p = 0,001$). Эти изменения могут быть обусловлены побочным действием метотрексата у данной категории пациентов.

Таким образом, ЖДС перераспределительного характера, обусловленное хроническим аутоиммунным воспалением, выявлено у 14,3 % детей с ЮИА, а истинное ЖДС – у 15,4 % детей с ЮИА.

Нами установлен ряд существенных изменений в значениях эритроцитарных показателей и показателей феррокинетики у детей контрольной группы и у детей с различными формами ЮИА, прежде всего – системной формы артрита (табл. 3). Отмечено достоверное, не выходящее за пределы возрастной нормы, снижение содержания гемоглобина ($p = 0,03$), MCH ($p < 0,001$) и MCHC ($p = 0,010$). При суставной форме заболевания, в отличие от системной, оказались сниженными значения показателей разнородности эритроцитов – RDW-SD ($p = 0,03$) и RDW-CV ($p = 0,03$), что свидетельствовало о хроническом характере ЖДС.

Таблица 3. Характеристика эритроцитарных показателей и показателей феррокинетики у детей контрольной группы и у детей с различными формами ЮИА, Me (25 %; 75 %)

Table 3. Characteristics of red blood cell indicators and iron metabolism indicators in the children of the control group and in the children with different JIA forms, Me (25 %; 75 %)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Форма идиопатического артрита		Достоверность различий		
		системная (n = 16)	суставная (n = 166)	$U_{1,2}; p$	$U_{1,3}; p$	$U_{2,3}; p$
<i>Эритроцитарные показатели</i>						
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,64 (4,37; 4,84)	4,8 (4,5; 5,2)	4,7 (4,5; 4,9)	2,69; 0,10	3,27; 0,07	1126,50; 0,45
Hb, г/л	131 (126,5; 137,5)	125,5 (118; 133)	130 (122; 137)	4,84; 0,03*	2,26; 0,13	1036,0; 0,22
Hct, %	38,2 (36,15; 40,05)	37,8 (36,8; 42,2)	38,5 (36,3; 40,5)	0,26; 0,61	0,19; 0,66	1196,0; 0,72
MCV, фл	80,6 (76,7; 85,75)	80,3 (77,4; 82,5)	80,6 (77,7; 84,4)	0,33; 0,57	0,01; 0,91	1152,0; 0,53
MCH, пг	28,7 (27,75; 29,35)	26,5 (25,9; 27,6)	27,6 (26,2; 28,7)	24,12; <0,001*	21,61; <0,001*	816,50; 0,02*
MCHC, г/дл	33,6 (33; 34,5)	32,9 (32,2; 33,9)	33,9 (33,2; 34,7)	6,63; 0,01*	0,75; 0,39	671,0; 0,002*
RDW-SD, фл	40,7 (39,2; 43,4)	41,55 (38,5; 44,6)	39,3 (37,2; 41,3)	0,09; 0,77	13,22; 0,0003*	826,0; 0,03*
RDW-CV, %	14 (12,9; 14,6)	14,6 (13,5; 15,9)	13,6 (9,1; 10,8)	3,72; 0,05	0,34; 0,56	824,0; 0,03*
<i>Показатели обмена железа</i>						
Железо, мкмоль/л	17 (14,1; 20,8)	9,9 (6,7; 13,8)	13,4 (9,6; 17,2)	11,97; 0,0005*	15,28; <0,001*	728,50; 0,09
Ферритин, мкг/л	26,4 (24,4; 33,6)	125,4 (48,2; 158)	32,1 (20,6; 53,7)	19,99; <0,001*	2,60; 0,11	265,50; <0,001*
ОЖСС, мкмоль/л	43,1 (36,9; 52,8)	15,3 (9,1; 56,4)	57,8 (24,3; 68,7)	1,63; 0,20	1,90; 0,17	13,50; 0,04*
TSAT, %	40 (26,9; 57,3)	17,6 (13,7; 37,4)	20,3 (14,7; 34,5)	3,33; 0,07	9,85; 0,0017*	47,0; 0,89

Выявленные изменения значений показателей феррокинетики были обусловлены прежде всего наличием проявлений перераспределительного дефицита железа в сыворотке крови на фоне воспалительного процесса при системном варианте артрита, что сопровождалось значительным повышением содержания ферритина ($p < 0,001$), снижением насыщения трансферрина железом ($p = 0,02$), увеличением значений железосвязывающих свойств сыворотки ($p < 0,001$).

Повышенное содержание ферритина у детей с системным вариантом заболевания отмечено у 42,0 % пациентов, а при суставной форме – лишь у 3,4 % ($p < 0,001$). Такие изменения сопровождалось снижением содержания железа у 50 % детей с системной формой заболевания и у 35,0 % детей с суставной формой.

Таким образом, форма идиопатического артрита оказывала влияние на развитие ЖДС, более выраженного у детей с системным вариантом заболевания, что было обусловлено большей активностью воспалительного процесса и последующим развитием латентного ЖДС перераспределительного характера.

Установлено, что при ювенильном артрите длительность заболевания влияет на изменение показателей эритроцитарного ряда, но не оказывает влияния на показатели феррокинетики (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика эритроцитарных показателей и показателей феррокинетики у детей с ЮИА в зависимости от длительности заболевания, Ме (25 %; 75 %)

Table 4. Characteristics of red blood cell parameters and iron metabolism parameters in the children with JIA depending on the duration of the disease, Me (25 %; 75 %)

Показатель	Длительность заболевания			Влияние показателя KW (H)	Статистическая значимость различий		
	до 1 года (n = 53)	1–5 лет (n = 59)	свыше 6 лет (n = 70)		$U_{1-2}; p$	$U_{1-3}; p$	$U_{2-3}; p$
<i>Показатели эритроцитарного ряда</i>							
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,8 (4,6; 5,2)	4,6 (4,4; 4,9)	4,8 (4,5; 5,0)	$H = 9,23;$ $p = 0,0099^*$	652,0; 0,01*	844,0; 0,31	2121,0; 0,01*
Hb, г/л	122 (115; 130)	129 (121; 134)	134,5 (126; 141)	$H = 20,19;$ $p = 0,0000^*$	689,0; 0,03*	468,0; <0,001*	1938,50; 0,001*
Hct, %	36,8 (35;39,4)	37,6 (36; 39,4)	39,6 (37,1; 41,1)	$H = 13,19;$ $p = 0,0014^*$	876,50; 0,5	629,50; 0,009*	1889,0; 0,001*
MCV, фл	75,7 (72,7; 80,6)	80,5 (78,7; 84,8)	81,5 (78,4; 84,4)	$H = 16,10;$ $p = 0,0003^*$	514,0; <0,001*	474,50; <0,001*	2638,50; 0,60
MCH, пг	25,5 (23,5; 26,5)	27,6 (26,6; 28,6)	27,9 (27,1; 28,7)	$H = 25,45;$ $p = 0,0000^*$	419,50; <0,001*	344,0; <0,001*	2477,0; 0,26
MCHC, г/дл	33,2 (32,3; 33,5)	33,9 (33,1; 34,9)	34 (33,2; 34,4)	$H = 13,76;$ $p = 0,001^*$	552,50; <0,001*	502,0; <0,001*	2743,0; 0,90
RDW-SD, фл	39,9 (37,6; 42,8)	39,6 (37,5; 41,3)	39,2 (37; 41,4)	$H = 1,23;$ $p = 0,54$	799,0; 0,36	817,0; 0,29	2467,0; 0,72
RDW-CV, %	15,1 (14,2; 15,9)	13,6 (13; 14,4)	13,3 (12,9; 14,5)	$H = 15,4;$ $p = 0,0005^*$	458,50; <0,001*	519,0; <0,001*	2499,50; 0,61
<i>Показатели обмена железа</i>							
Железо, мкмоль/л	11,6 (4,5; 15)	13 (9,9; 17,3)	13,3 (8,3; 17,1)	$H = 3,99;$ $p = 0,14$	560,50; 0,06	491,50; 0,07	1887,0; 0,98
Ферритин, мкг/л	36,9 (24,7; 78,7)	32,3 (21,5; 54,5)	34,2 (22,8; 71,7)	$H = 0,38;$ $p = 0,83$	523,50; 0,53	475,50; 0,62	1344,50; 0,80
СРБ, мг/л	2,8 (1,1; 15,5)	1,5 (0,7; 3,5)	1,7 (0,8; 4,7)	$H = 2,62;$ $p = 0,27$	719,0; 0,10	705,50; 0,18	2706,50; 0,69
РФ, мг/л	7,1 (5; 7,8)	6,7 (4,8; 8,6)	7,2 (4,5; 9,7)	$H = 0,36;$ $p = 0,83$	570,0; 0,72	495,50; 0,59	1927,0; 0,66
Трансферрин, г/л	3 (2,2; 5,6)	2,7 (2,6; 4)	2,8 (2,8; 3)	$H = 0,3;$ $p = 0,85$	22,0; 0,65	12,0; 1,00	34,0; 0,06
ЛЖСС, мкмоль/л	42,9 (42,3; 43,5)	50,1 (44,1; 53,4)	62,6 (57,5; 67,7)	$H = 4,55;$ $p = 0,10$	2,0; 0,35	0,00; 0,12	0,00; 0,28
ОЖСС, мкмоль/л	23,8 (18,2; 56,6)	62,6 (35,7; 73,8)	56,6 (21,4; 66,9)	$H = 4,60;$ $p = 0,10$	27,0; 0,04*	30,0; 0,22	84,50; 0,98
TSAT, %	23,1 (9; 56,3)	17,6 (15; 30,3)	18,6 (14,2; 30,3)	$H = 0,09;$ $p = 0,96$	52,0; 0,79	42,0; 0,78	103,50; 0,46

Наиболее достоверное изменений данных показателей происходило в первые 5 лет заболевания, особенно на первом году, а при дальнейшем течении заболевания происходило увеличение значений рассматриваемых показателей и их стабилизация. Прежде всего это касалось увеличения содержания гемоглобина ($H = 20,19; p < 0,001$), плотности гемоглобина в эритроците ($H = 13,76; p = 0,001$) и увеличения размеров самих эритроцитов ($H = 16,10; p < 0,001$).

Выводы

1. Снижение содержания железа в сыворотке крови по сравнению с контролем у 29,7 % детей с ЮИА обусловлено не только истинным ЖДС, выявленным у 15,4 % детей, но и перераспределением запасов железа вследствие хронического аутоиммунного воспаления у 14,3 % детей, что необходимо учитывать при применении препаратов железа у этой категории пациентов.

2. Установлены более выраженные изменения латентного ЖДС у детей с системным вариантом заболевания, которые обусловлены наличием перераспределения запасов железа в организме на фоне выраженного системного воспалительного ответа, что указывает на необходимость проведения адекватной противовоспалительной терапии для ликвидации такого ЖДС.

3. На фоне проводимого длительного противовоспалительного лечения развивающаяся компенсация воспалительного процесса способствует нормализации показателей эритроцитарного ряда и показателей феррокинетики, особенно у детей с системным вариантом заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Manners, P. J. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia / P. J. Manners, D. A. Diepeveen // *Pediatrics*. – 1996. – Vol. 98, N 1. – P. 84–89.
2. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study / S. von Koskull [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 940–945.
3. *Pädiatrische Rheumatologie* / ed. : N. Wagner, G. Denneker. – 2 Aufl. – Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2014. – 564 S.
4. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* / ed. : C. Niemeier, A. Eggert. – 2 vollst. überarb. Aufl. – Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2018. – 564 S.
5. Ganz, T. Iron sequestration and anemia of inflammation / T. Ganz, E. Nemeth // *Semin Hem.* – 2009. – Vol. 46, N 4. – P. 387–393. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2009.06.001>
6. Zarychanski, R. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? / R. Zarychanski, D. S. Houston // *Can. Med. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 12, N 4. – P. 333–337. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071131>
7. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry / D. E. Furst [et al.] // *Clin. Exp. Rheum.* – 2009. – Vol. 27, N 4. – P. 560–566.
8. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload / M. Muñoz [et al.] // *J. Clin. Path.* – 2011. – Vol. 64, N 4. – P. 287–296. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.086991>
9. Northrop-Clewes, C. A. Biomarkers for the differentiation of anemia and their clinical usefulness / C. A. Northrop-Clewes, D. I. Thurnham // *Blood Med.* – 2013. – Vol. 20, N 4. – P. 11–22. <https://doi.org/10.2147/JBM.S29212>
10. D'Angelo, G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / G. D'Angelo // *Blood Res.* – 2013. – Vol. 48, N 1. – P. 10–15. <https://doi.org/10.5045/br.2013.48.1.10>
11. Lim, A. Y. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years / A. Y. Lim, K. Gaffney, D. G. Scott // *Rheum.* – 2005. – Vol. 44, N 8. – P. 1051–1055. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh685>

References

1. Manners P. J., Diepeveen D. A. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics*, 1996, vol. 98, no. 1, pp. 84–89.
2. von Koskull S., Truckenbrodt H., Holle R., Hormann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2001, vol. 60, pp. 940–945.
3. Wagner N., Denneker G. (eds.). *Pädiatrische Rheumatologie. 2 Aufl.* Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2014. 564 p.
4. Niemeier C., Eggert A. (eds.). *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. 2 vollst. überarb. Aufl.* Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2018. 564 p.
5. Ganz T., Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Seminars in Hematology*, 2009, vol. 46, no. 4, pp. 387–393. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2009.06.001>
6. Zarychanski R., Houston D. S. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *Canadian Medical Association Journal*, 2008, vol. 12, no. 4, pp. 333–337. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071131>

7. Furst D. E., Chang H., Greenberg J. D., Veena K. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2009, vol. 27, no. 4, pp. 560–566.

8. Muñoz M., García-Erce J. A., Remacha Á. F. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology*, 2011, vol. 64, no. 4, pp. 287–296. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.086991>

9. Northrop-Clewes C. A., Thurnham D. I. Biomarkers for the differentiation of anemia and their clinical usefulness. *Journal of Blood Medicine*, 2013, vol. 20, no. 4, pp. 11–22. <https://doi.org/10.2147/JBM.S29212>

10. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Research*, 2013, vol. 48, no. 1, pp. 10–15. <https://doi.org/10.5045/br.2013.48.1.10>

11. Lim A. Y., Gaffney K., Scott D. G. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, vol. 44, no. 8, pp. 1051–1055. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh685>

Інфармацыя аб аўтарах

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: childill1@bsmu.by

Строгая Наталья Владимировна – аспирант. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nata931994@gmail.com

Information about the authors

Alexander V. Sukalo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: childill1@bsmu.by

Nataliya V. Strohaya – Postgraduate student. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nata931994@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.447-008.61-06:616.61-002.2:616.71

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-208-218>

Поступила в редакцию 18.03.2022

Received 18.03.2022

**Н. В. Карлович¹, Т. В. Мохорт¹, О. С. Спиридонова¹,
Е. Г. Сазонова², Н. А. Васильева²**

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

²Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Республика Беларусь

ОЦЕНКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Аннотация. Диагностика остеопатии у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) и хронической болезнью почек (ХБП) как одного из наиболее значимых последствий данной патологии является актуальной проблемой современной медицины. Проанализированы показатели минеральной плотности кости (МПК) по данным двойной рентгеновской абсорбциометрии, включая использование нейросетевого алгоритма, у 452 пациентов с различными стадиями ХБП и у 50 лиц группы сравнения (контроль). Установлена высокая распространенность остеопороза у пациентов с ХБП (от 13,8 до 28,2 % в разных регионах скелета), нарастающая до максимальных значений у пациентов со стадиями ХБП 4, 5 и у трансплантированных пациентов. Показано, что уровень паратгормона является важным, но не единственным фактором риска снижения МПК у пациентов с ХБП. Обосновано выполнение остеоденситометрии всем пациентам с ВГПТ на фоне ХБП, а также всем пациентам с терминальной стадией ХБП, в том числе перенесшим трансплантацию почки, вне зависимости от уровня ВГПТ. Оценка показателей остеоденситометрии необходимо выполнять во всех регионах скелета, максимальную значимость имеют *T*-критерии поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, остеопороз, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Оценка минеральной плотности костной ткани у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек / Н. В. Карлович [и др.] // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 208–218. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-208-218>

**Natalia V. Karlovich¹, Tatiana V. Mokhort¹, Olga S. Spiridonova¹,
Elena G. Sazonova², Natalya A. Vasilyeva²**

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Republic of Belarus

ASSESSMENT OF THE BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM DUE TO CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstract. Osteopathy in patients with SHPT and CKD is one of the most significant consequences of this pathology, the diagnostic issues of which are an urgent problem of medicine. The bone mineral density parameters were analyzed according to the double X-ray absorptiometry data for 452 patients with different stages of CKD and for 50 persons of the comparison group, including the use of a neural network algorithm. A high prevalence of osteoporosis in patients with CKD was established, from 13.8 to 28.2 % in different regions of the skeleton, increasing with the aggravation of the stage of CKD to maximum values in patients with CKD 4, 5 and in transplanted patients. It was shown that PTH is an important, but not the only risk factor for a bone mineral density reduction in patients with CKD. It was justified to perform osteodensitometry in all patients with SHPT against the background of CKD; all patients with end-stage CKD, as well as those who underwent kidney transplantation, regardless of the level of SHPT. Osteodensitometry indicators should be assessed in all regions of the skeleton, Tsc of the lumbar spine and the total hip have a maximum importance.

Keywords: bone mineral density, osteoporosis, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease

For citation: Karlovich N. V., Mokhort T. V., Spiridonova O. S., Sazonova E. G., Vasilyeva N. A. Assessment of the bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 208–218 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-208-218>

Введение. Костная патология является общеизвестным осложнением гиперпаратиреоза, в том числе вторичного, на фоне хронической болезни почек (ХБП). Специфическая остеопатия у пациентов с ХБП известна как «почечная остеодистрофия». Исторически считается, что основным этиологическим фактором почечной остеодистрофии является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) [1–4].

Термин «почечная остеодистрофия» и классификация данной патологии были предложены на основании гистоморфометрии результатов костной биопсии. В связи с инвазивностью, травматичностью и сложностью рутинное выполнение костной биопсии у пациентов с ХБП не распространено [2, 3, 5].

Последние 20 лет особенно актуальным стал вопрос о подходе к диагностике костной патологии у пациентов с ВГПТ и ХБП на основании других методов исследования состояния костной ткани. Представления о костной патологии у пациентов с ХБП эволюционировали от понятия почечной остеодистрофии до понятия МКН-ХБП (минеральные и костные нарушения, ассоциированные с ХБП) [3, 6–9].

Активная дискуссия ведется по вопросу о правомочности применения термина «остеопороз» у пациентов с ВГПТ и ХБП и об использовании остеоденситометрии для диагностики костной патологии у данной категории лиц [9–11].

Цель исследования – оценить показатели минеральной плотности кости у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и различными стадиями хронической болезни почек.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 452 пациента с ХБП (262 (58,0 %) женщины, 190 (42,0 %) мужчин) и 60 лиц группы сравнения без ХБП (35 (58,3 %) женщин, 25 (41,7 %) мужчин) в возрасте от 20 до 70 лет. Средний возраст обследованных пациентов с ХБП составил $49,3 \pm 13,8$ года, в группе сравнения – $46,5 \pm 15,2$ года, индекс массы тела – $25,8 \pm 5,3$ и $24,8 \pm 4,8$ кг/м² соответственно.

Остеоденситометрию поясничного отдела позвоночника (ПОП), проксимальных отделов бедренных костей (ПОБ), шеек бедренных костей (ШБ), лучевой кости (ЛК), дистальной части ЛК (ЛК 33 %) выполняли на аппарате ProdigyLunar (GeneralElectric, США) методом двойной рентгеновской абсорбциометрии, с оценкой абсолютного значения минеральной плотности кости (МПК) (в г/см²), расчетом Z-критерия ($Z_{кр}$) и T-критерия ($T_{кр}$), трабекулярного костного индекса (ТКИ) ПОП и $Z_{кр}$ ТКИ. Денситометр оснащен компьютерной программой, позволяющей на основании абсолютного значения МПК автоматически рассчитать показатели $T_{кр}$, $Z_{кр}$, ТКИ и $Z_{кр}$ ТКИ. В качестве конечных точек оценки МПК было проанализировано 14 показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА): МПК ПОП, $T_{кр}$ ПОП, $Z_{кр}$ ПОП, МПК ШБ, $T_{кр}$ ШБ, $Z_{кр}$ ШБ, МПК ПОБ, $T_{кр}$ ПОБ, $Z_{кр}$ ПОБ, МПК ЛК 33 %, $T_{кр}$ ЛК 33 %, $Z_{кр}$ ЛК 33 %, ТКИ ПОП, $Z_{кр}$ ТКИ ПОП.

Уровень паратгормона (ПТГ) определяли электрохемилюминесцентным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas e6000, используя коммерческие наборы фирмы Roche Diagnostics GmbH (референтный интервал в общей популяции – 15–65 пг/мл). Для диагностики ВГПТ у пациентов с ХБП применяли разработанные с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) критерии: с ХБП и СКФ > 35 мл/мин – >65 пг/мл, с СКФ = 15–35 мл/мин – >185; с СКФ <15 мл/мин – >500 пг/мл [12].

Для анализа данных использовали пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 (Stat Soft, 2001) и Anaconda (Python), для изучения статистических параметров распределения признаков – методы описательной статистики. Для сравнения групп между собой применяли соответствующие параметрические и непараметрические тесты. Нормальность распределения вышеперечисленных показателей оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка, а также визуального метода квантилей. Распределение всех показателей ДРА было сходным и приближалось к нормальному, уровня ПТГ – значимо отличалось от нормального. Критический уровень значимости при доверительном оценивании параметров распределения принимали равным 0,05.

При анализе данных для кластеризации пациентов по группам и выделения группы с наиболее оптимальными показателями применяли нейросетевой алгоритм (автоэнкодер), состоящий из энкодера и декодера. Энкодер состоял из двух слоев: 100 нейронов в первом слое и 50 нейронов во втором. Декодер имел соответствующую структуру, но слои располагались в обратном порядке. Скрытый слой состоял из 3 нейронов. Данное ограничение на количество нейронов в скрытом слое позволяло модели отбирать наиболее значимые параметры (комбинации параметров). Далее на модель подавали обучающие данные. Сигнал снимали со скрытого слоя и обрабатывали с помощью методов кластеризации без учителя (метод k-средних, DBSCAN).

Результаты исследования. Средние значения точечных оценок ($M \pm SD$) показателей остеоденситометрии у пациентов с ХБП и в группе сравнения, а также в группах пациентов с различными стадиями ХБП представлены в табл. 1, 2.

Установлены достоверные различия между пациентами с ХБП и лицами без ХБП: средние показатели МПК, $T_{кр}$ и $Z_{кр}$ ПОП, ШБ, ПОБ ниже у пациентов с ХБП, чем у лиц без ХБП. Аналогичная тенденция отмечалась в отношении показателей остеоденситометрии ЛК, однако различия не достигли критического уровня значимости (см. табл. 1).

Таблица 1. Показатели ДРА у пациентов с ХБП и в группе сравнения
Table 1. DEXA parameters in the patients with CKD and in the comparison group

Показатель		Группа пациентов с ХБП ($n = 455$)	Группа сравнения ($n = 60$)	Достоверность различий (t -критерий Стьюдента)
ПОП	МПК	$1,12 \pm 0,21$	$1,22 \pm 0,15$	$t = 3,62; p = 0,0003$
	$T_{кр}$	$-0,74 \pm 1,62$	$0,21 \pm 1,22$	$t = 4,24; p = 0,0000$
	$Z_{кр}$	$-0,36 \pm 1,50$	$0,27 \pm 1,10$	$t = 3,06; p = 0,0023$
ШБ	МПК	$0,86 \pm 0,16$	$0,99 \pm 0,15$	$t = 5,46; p = 0,0000$
	$T_{кр}$	$-1,21 \pm 1,28$	$-0,254 \pm 1,09$	$t = 4,88; p = 0,0000$
	$Z_{кр}$	$-0,65 \pm 1,16$	$-0,05 \pm 1,09$	$t = 3,37; p = 0,0008$
ПОБ	МПК	$0,91 \pm 0,18$	$1,03 \pm 0,15$	$t = 3,52; p = 0,0005$
	$T_{кр}$	$-1,00 \pm 1,36$	$0,20 \pm 1,24$	$t = 4,30; p = 0,0000$
	$Z_{кр}$	$-0,59 \pm 1,26$	$0,31 \pm 1,03$	$t = 3,54; p = 0,0004$
ЛК 33 %	МПК	$0,81 \pm 0,15$	$0,87 \pm 0,11$	$t = 1,74; p = 0,0839$
	$T_{кр}$	$-1,38 \pm 1,47$	$-0,62 \pm 0,86$	$t = 2,56; p = 0,0110$
	$Z_{кр}$	$-0,93 \pm 1,45$	$-0,05 \pm 0,87$	$t = 2,95; p = 0,0035$
ЛК	МПК	$0,63 \pm 0,13$	$0,63 \pm 0,14$	$t = 0,26; p = 0,7927$
	$T_{кр}$	$-1,43 \pm 1,79$	$-0,38 \pm 1,44$	$t = 2,29; p = 0,0230$
	$Z_{кр}$	$-1,00 \pm 1,78$	$-0,31 \pm 1,45$	$t = 1,51; p = 0,1333$
ТКИ	Значение	$1,31 \pm 0,15$	$1,41 \pm 0,10$	$t = 3,74; p = 0,0003$
	$Z_{кр}$	$-0,82 \pm 1,67$	$0,33 \pm 0,94$	$t = 3,13; p = 0,0022$

Для анализа показателей МПК в зависимости от стадии ХБП пациентов разделили на 6 групп: группа 1 – пациенты с ХБП 1 и ХБП 2 (без клинически значимого снижения функции почек); группа 2 – пациенты с ХБП 3; группа 3 – пациенты с ХБП 4; группа 4 – пациенты с ХБП 5, не получающие заместительную почечную терапию; группа 5 – пациенты с ХБП 5, получающие постоянную диализную терапию; группа 6 – пациенты с почечным трансплантатом (Т). Показано (табл. 2), что средние значения показателей МПК не отличаются у пациентов контрольной группы и у пациентов с ХБП без снижения почечной функции (ХБП 1–2 ст.). При развитии и усугублении почечной недостаточности наблюдается тенденция к прогрессивному снижению МПК, $T_{кр}$ и $Z_{кр}$, с достижением наиболее низких значений у диализных и трансплантированных пациентов. Аналогичные данные получены при анализе показателей ТКИ.

В настоящее время признанным критерием остеопороза является значение $T_{кр}$ менее $-2,5$, значения от $-1,0$ до $-2,5$ соответствуют сниженной МПК, более $-1,0$ – нормальной МПК. Оценка $T_{кр}$ проводится в ПОП, шейке бедра, проксимальной части бедра, дистальной части луча. Наиболее часто оценивают первые два региона [12, 13]. Предметом дискуссии является вопрос о том, в каких регионах следует оценивать денситометрические показатели у пациентов с ВГПТ и ХБП. Обсуждается значимость оценки дистальной части луча, где преобладает кортикальная ткань, поскольку известно, что гиперпаратиреоз приводит к потере в первую очередь кортикальной костной массы [3, 14, 15]. Дискутабельным остается вопрос оценки $T_{кр}$ в возрастной группе 20–50 лет. В настоящее время большинство экспертов сходятся во мнении, что у данной категории пациентов диагностику остеопороза также целесообразно выполнять по результатам оценки $T_{кр}$.

Таблица 2. Показатели ДРА у пациентов с различными стадиями ХБП
Table 2. DEXA parameters in the patients with different stages of CKD

Показатель	Группа						Достоверность различий (ANOVA)	
	1 (ХБП 1–2)	2 (ХБП 3)	3 (ХБП 4)	4 (ХБП 5)	5 (ХБП 5Д)	6 (Т)		
ПОП	МПК	1,25 ± 0,17 (1,17–1,32)	1,21 ± 0,20 (1,14–1,27)	1,13 ± 0,20 (1,09–1,18)	1,13 ± 0,22 (1,06–1,20)	1,08 ± 0,20 (1,06–1,11)	1,09 ± 0,22 (1,01–1,18)	$F = 4,97$; $p = 0,00019$
	$T_{кр}$	0,28 ± 1,39 (–0,32...–0,88)	–0,04 ± 1,57 (–0,54...–0,46)	–0,59 ± 1,58 (–0,94...–0,24)	–0,58 ± 1,70 (–1,12...–0,03)	–1,00 ± 1,59 (–1,20...–0,79)	–1,00 ± 1,67 (–1,67...–0,34)	$F = 5,11$; $p = 0,00014$
	$Z_{кр}$	0,42 ± 0,18 (–0,09...–0,93)	0,27 ± 1,40 (–0,18...–0,72)	0,00 ± 1,42 (–0,32...–0,31)	0,07 ± 1,49 (–0,40...–0,55)	–0,68 ± 1,48 (–0,87...–0,49)	–0,70 ± 1,50 (–1,29...–0,11)	$F = 7,14$; $p = 0,00000$
ШБ	МПК	1,00 ± 0,16 (0,94–1,07)	0,92 ± 0,16 (0,87–0,97)	0,82 ± 0,14 (0,79–0,86)	0,82 ± 0,17 (0,77–0,88)	0,86 ± 0,17 (0,84–0,90)	0,80 ± 0,18 (0,73–0,88)	$F = 7,12$; $p = 0,00000$
	$T_{кр}$	–0,04 ± 1,35 (–0,63...–0,54)	–0,71 ± 1,36 (–1,16...–0,26)	–1,50 ± 1,09 (–1,74...–1,25)	–1,45 ± 1,40 (–1,90...–1,00)	–1,21 ± 1,20 (–1,36...–1,05)	–1,72 ± 1,44 (–2,30...–1,14)	$F = 7,42$; $p = 0,00000$
	$Z_{кр}$	0,14 ± 1,14 (–0,35...–0,63)	–0,15 ± 1,31 (–0,58...–0,28)	–0,71 ± 0,94 (–0,92...–0,50)	–0,63 ± 1,07 (–0,97...–0,29)	–0,71 ± 1,15 (–0,86...–0,56)	–1,27 ± 1,31 (–1,79...–0,74)	$F = 5,52$; $p = 0,00006$
ПОБ	МПК	1,00 ± 0,16 (0,94–1,07)	0,92 ± 0,16 (0,87–0,97)	0,82 ± 0,14 (0,79–0,86)	0,82 ± 0,17 (0,77–0,88)	0,86 ± 0,17 (0,84–0,90)	0,80 ± 0,18 (0,73–0,88)	$F = 5,87$; $p = 0,00003$
	$T_{кр}$	–0,04 ± 1,35 (–0,63...–0,54)	–0,71 ± 1,36 (–1,16...–0,26)	–1,50 ± 1,09 (–1,74...–1,25)	–1,45 ± 1,40 (–1,90...–1,00)	–1,21 ± 1,20 (–1,36...–1,05)	–1,72 ± 1,44 (–2,30...–1,14)	$F = 6,62$; $p = 0,00001$
	$Z_{кр}$	0,14 ± 1,14 (–0,35...–0,63)	–0,15 ± 1,31 (–0,58...–0,28)	–0,71 ± 0,94 (–0,92...–0,50)	–0,63 ± 1,07 (–0,97...–0,29)	–0,71 ± 1,15 (–0,86...–0,56)	–1,27 ± 1,31 (–1,79...–0,74)	$F = 7,03$; $p = 0,00000$
ЛК 33 %	МПК	0,93 ± 0,15 (0,56–1,28)	0,93 ± 0,10 (0,86–1,00)	0,85 ± 0,12 (0,81–0,89)	0,77 ± 0,13 (0,71–0,82)	0,80 ± 0,16 (0,77–0,83)	0,78 ± 0,20 (0,63–0,91)	$F = 2,93$; $p = 0,014$
	$T_{кр}$	0,07 ± 0,56 (–1,06...–0,55)	–0,29 ± 1,04 (–1,03...–0,45)	–0,91 ± 1,08 (–1,30...–0,51)	–1,50 ± 1,30 (–2,05...–0,96)	–1,54 ± 1,50 (–1,80...–1,28)	–1,96 ± 2,09 (–3,37...–0,56)	$F = 2,80$; $p = 0,018$
	$Z_{кр}$	0,07 ± 0,56 (–1,06...–0,55)	0,42 ± 0,95 (–0,26...–1,10)	–0,10 ± 1,12 (–0,51...–0,31)	–0,52 ± 0,93 (–0,91...–0,12)	–1,27 ± 1,44 (–1,52...–1,02)	–1,55 ± 1,95 (–2,86...–0,27)	$F = 7,06$; $p = 0,00000$
ЛК	МПК	0,75 ± 0,25 (0,46–1,32)	0,74 ± 0,11 (0,67–0,81)	0,66 ± 0,11 (0,62–0,70)	0,61 ± 0,10 (0,56–0,64)	0,62 ± 0,13 (0,59–0,64)	0,60 ± 0,16 (0,49–0,70)	$F = 3,06$; $p = 0,011$
	$T_{кр}$	0,01 ± 0,56 (–1,12...–0,55)	0,11 ± 1,48 (–0,88...–1,10)	–0,81 ± 1,44 (–1,34...–0,27)	–1,50 ± 1,58 (–2,17...–0,84)	–1,62 ± 1,78 (–1,91...–1,32)	–2,10 ± 2,45 (–3,66...–0,54)	$F = 3,28$; $p = 0,007$
	$Z_{кр}$	0,01 ± 0,56 (–1,23...–0,55)	0,78 ± 1,21 (–0,03...–1,60)	–0,07 ± 1,50 (–0,63...–0,49)	–0,50 ± 1,26 (–1,04...–0,03)	–1,37 ± 1,74 (–1,65...–1,08)	–1,71 ± 2,31 (–3,18...–0,24)	$F = 6,57$; $p = 0,00001$
ТКИ	Значение	1,40 ± 0,11 (1,26–1,53)	1,43 ± 0,03 (1,37–1,48)	1,34 ± 0,16 (1,09–1,59)	1,32 ± 0,17 (1,10–1,49)	1,29 ± 0,15 (1,27–1,32)	1,38 ± 0,11 (1,29–1,48)	$F = 5,08$; $p = 0,00003$
	$Z_{кр}$	–0,80 ± 0,28 (–3,34...–1,74)	0,37 ± 0,58 (–1,07...–1,80)	–0,52 ± 1,39 (–2,74...–1,69)	–0,67 ± 1,42 (–2,17...–0,21)	–0,85 ± 1,57 (–1,18...–0,52)	0,33 ± 1,20 (–1,58...–2,23)	$F = 4,99$; $p = 0,00004$

С учетом вышеизложенного остеопороз у пациентов с ХБП устанавливался при значении $T_{кр}$ менее $-2,5$. Проанализирована частота встречаемости остеопороза в группе сравнения, в целом в группе пациентов с ХБП и у пациентов с различными стадиями ХБП в пяти регионах скелета: ПОП, ШБ, ПОБ, ЛК 33 %, ЛК (табл. 3).

Таблица 3. Частота остеопороза ($T_{кр} < -2,5$) в различных регионах скелета у пациентов группы сравнения и у пациентов с различными стадиями ХБП, %

Table 3. Osteoporosis frequency ($T_{sc} < -2.5$) in different regions of the skeleton in the patients of the comparison group and in the patients with different stages of CKD, %

Группа	ПОП	ШБ	ПОБ	ЛК33 %	ЛК
0 (группа сравнения)	3,3	1,7	0	0	2,0
Все пациенты с ХБП	13,8	15,5	11,7	21,1	28,2
Достоверность различий	$\chi^2 = 5,26$; $p = 0,022$	$\chi^2 = 8,46$; $p = 0,004$	$\chi^2 = 7,85$; $p = 0,005$	$\chi^2 = 15,10$; $p = 0,0001$	$\chi^2 = 15,95$; $p = 0,0001$
1 (ХБП 1–2), $n = 59$	0	0	0	0	0
2 (ХБП 3), $n = 62$	7,3	7,7	2,6	0	2,6
3 (ХБП 4), $n = 101$	8,8*	20,0*	11,5*	9,1*	11,8*
4 (ХБП 5), $n = 57$	17,5*	27,5*	15,0*	16,7*	16,7*
5 (ХБП 5Д), $n = 325$	16,7*	12,1*	10,9*	25,4***	33,8**
6 (Т), $n = 31$	18,5*	38,5***	37,0***	33,3***	41,7***

Примечание. * – $p < 0,05$ vs групп 0, 1; ** – $p < 0,05$ vs групп 0, 1, 2; *** – $p < 0,05$ vs групп 0, 1, 2.

Как следует из табл. 3, частота встречаемости остеопороза у пациентов с ХБП варьируется от 13,8 % в проксимальном отделе и шейке бедра до 28,2 % в ЛК, а при усугублении почечной недостаточности она нарастает, достигая максимума у пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

Считается, что ПТГ является ключевым фактором потери массы кости у пациентов с ХБП. По результатам корреляционного анализа установлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь уровня ПТГ со всеми показателями остеоденситометрии, с коэффициентами корреляции от $-0,24$ до $-0,38$.

С помощью нейросетевого алгоритма было выделено 4 кластера пациентов (0, 1, 2, 3). По результатам анализа определено, что пациенты кластера 3 имеют оптимальные показатели ПТГ и костного метаболизма. Установлено, что ПТГ возрастает выше верхней границы общепопуляционного референтного интервала при уровне СКФ 35 мл/мин и ниже. Определены верхние границы референтного интервала ПТГ в подгруппах пациентов с различными уровнями СКФ: >35 мл/мин – 65 пг/мл; 15–35 мл/мин – 185; <15 мл/мин – 500 пг/мл [11].

В группе сравнения частота ВГПТ составила 5 %, у пациентов с ХБП – 33,6 %, $p < 0,05$ (по разработанным нами критериям), при этом частота повышения уровня ПТГ выше общепопуляционной верхней границы референтного интервала 65 пг/мл составила 78,8 %, $p < 0,001$.

Оценены показатели костей у пациентов с ХБП в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ, в том числе в подгруппах 1–4, с учетом разработанных нами критериев диагностики ВГПТ, отличающихся в зависимости от уровня СКФ (табл. 4–6).

Как следует из представленных в табл. 4 данных, среди всех обследованных пациентов с ХБП подгруппа пациентов с ВГПТ имеет более низкие показатели МПК во всех тестированных регионах скелета в сравнении с пациентами без ВГПТ. Различия статистически достоверны в отношении показателей проксимального отдела и шейки бедра. Установлены статистически значимые различия в подгруппах 1, 2, 4 и максимальные различия у диализных пациентов (табл. 5, 6).

Для выделения из пула проанализированных параметров состояния костей наиболее значимых, с целью дальнейшего включения данных параметров в алгоритм диагностики остеопатии, ассоциированной с ВГПТ на фоне ХБП, а также для проведения дальнейшего анализа взаимосвязи показателей костей с биохимическими показателями костного метаболизма и факторами

риска снижения МПК был выполнен анализ взаимосвязи показателей костей между собой по методу Спирмена во всех кластерах пациентов, определенных при нейросетевом алгоритме. Выявлена сильная корреляция между показателями внутри следующих подгрупп показателей: ПОП, ПОБ, ЛК и ТКИ.

Таблица 4. Показатели МПК у пациентов с ХБП с наличием и отсутствием ВГПТ

Table 4. BMD parameters in the patients with CKD with and without SHPT

Показатель		Все пациенты с ХБП		
		ВГПТ+	ВГПТ-	<i>p</i>
ПОП	МПК	1,15 ± 0,19	1,21 ± 0,19	0,405
	$T_{кр}$	-0,51 ± 1,50	0,01 ± 1,54	0,244
	$Z_{кр}$	-0,19 ± 1,29	0,17 ± 1,39	0,297
ШБ	МПК	0,82 ± 0,13	0,96 ± 0,19	0,007
	$T_{кр}$	-1,64 ± 1,01	-0,35 ± 1,57	0,001
	$Z_{кр}$	-0,99 ± 1,20	-0,07 ± 1,36	0,010
ПОБ	МПК	0,85 ± 0,16	0,93 ± 0,18	0,008
	$T_{кр}$	-1,47 ± 1,16	-0,74 ± 1,39	0,0004
	$Z_{кр}$	-1,06 ± 1,08	-0,34 ± 1,27	0,003
ЛК 33 %	МПК	0,87 ± 0,10	0,91 ± 1,87	0,617
	$T_{кр}$	-0,93 ± 0,87	-0,77 ± 1,89	0,523
	$Z_{кр}$	-0,35 ± 1,09	-0,58 ± 1,96	1,0
ЛК	МПК	0,59 ± 0,13	0,64 ± 0,12	0,830
	$T_{кр}$	-1,99 ± 1,81	-1,13 ± 1,71	0,668
	$Z_{кр}$	-1,62 ± 1,82	-0,67 ± 1,68	0,617
ТКИ ПОП	Значение	1,37 ± 0,13	1,38 ± 0,09	0,925
	$Z_{кр}$	-0,30 ± 0,89	-0,45 ± 0,21	1,0

Таблица 5. Показатели ДРА в подгруппах пациентов 1 и 2 в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ

Table 5. DEXA parameters in the patients of subgroups 1 and 2 depending on the presence or absence of SHPT

Показатель		Подгруппа 1 (СКФ >35 мл/мин)			Подгруппа 2 (СКФ = 35–15 мл/мин)		
		ВГПТ+	ВГПТ-	<i>p</i>	ВГПТ+	ВГПТ-	<i>p</i>
ПОП	МПК	1,15 ± 0,19	1,21 ± 0,19	0,405	1,08 ± 0,18	1,17 ± 0,21	0,061
	$T_{кр}$	-0,51 ± 1,5	0,01 ± 1,54	0,244	-1,08 ± 1,42	-0,26 ± 1,69	0,036
	$Z_{кр}$	-0,19 ± 1,29	0,17 ± 1,39	0,297	-0,37 ± 1,19	0,23 ± 1,56	0,108
ШБ	МПК	0,82 ± 0,13	0,96 ± 0,19	0,007	0,79 ± 0,12	0,86 ± 0,16	0,046
	$T_{кр}$	-1,64 ± 1,01	-0,35 ± 1,57	0,001	-1,82 ± 0,95	-0,22 ± 1,21	0,018
	$Z_{кр}$	-0,99 ± 1,20	-0,07 ± 1,36	0,010	-0,91 ± 0,69	-0,57 ± 1,16	0,203
ПОБ	МПК	0,88 ± 0,16	1,01 ± 0,19	0,008	0,86 ± 0,14	0,92 ± 0,19	0,171
	$T_{кр}$	-1,48 ± 1,07	-0,61 ± 1,56	0,0004	-1,40 ± 1,09	-0,83 ± 1,41	0,047
	$Z_{кр}$	-0,99 ± 1,17	-0,40 ± 1,39	0,003	-0,70 ± 0,83	-0,40 ± 1,37	0,306
ЛК 33 %	МПК	0,87 ± 0,10	0,91 ± 1,87	0,617	0,78 ± 0,18	0,87 ± 0,11	0,274
	$T_{кр}$	-0,93 ± 0,87	-0,77 ± 1,89	0,523	-1,79 ± 1,74	-0,64 ± 1,02	0,085
	$Z_{кр}$	-0,35 ± 1,09	-0,58 ± 1,96	1,0	-0,82 ± 1,62	0,13 ± 1,08	0,127
ЛК	МПК	0,72 ± 0,11	0,69 ± 0,15	0,830	0,59 ± 0,14	0,68 ± 0,11	0,115
	$T_{кр}$	-0,34 ± 1,49	-0,80 ± 2,22	0,668	-2,09 ± 2,03	-0,44 ± 1,35	0,019
	$Z_{кр}$	-0,20 ± 1,62	-0,60 ± 2,20	0,617	-1,11 ± 1,84	-0,24 ± 1,48	0,061
ТКИ ПОП	Значение	1,37 ± 0,13	1,38 ± 0,09	0,925	1,32 ± 0,14	1,38 ± 0,12	1,0
	$Z_{кр}$	-0,30 ± 0,89	-0,45 ± 0,21	1,0	-0,80 ± 1,33	-0,19 ± 1,17	1,0

Таблица 6. Показатели ДРА в подгруппах пациентов с терминальной стадией ХБП в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ

Table 6. DEXA parameters in the subgroup patients with end-stage CKD depending on the presence or absence of SHPT

Показатель		Подгруппа 3 (додиализные пациенты)			Подгруппа 4 (диализные пациенты)		
		ВГПТ+	ВГПТ–	<i>p</i>	ВГПТ+	ВГПТ–	<i>p</i>
ПОП	МПК	1,08 ± 0,26	1,13 ± 0,20	0,511	1,02 ± 0,21	1,12 ± 0,18	0,0007
	$T_{кр}$	-1,01 ± 2,15	-0,61 ± 1,60	0,543	-1,47 ± 1,62	-0,72 ± 1,45	0,0005
	$Z_{кр}$	-0,51 ± 2,06	0,04 ± 1,40	0,681	-1,22 ± 1,45	-0,36 ± 1,34	0,00001
ШБ	МПК	0,81 ± 0,15	0,83 ± 0,18	0,831	0,84 ± 0,16	0,88 ± 0,17	0,0096
	$T_{кр}$	-1,6 ± 1,36	-1,38 ± 1,46	0,681	-1,46 ± 1,19	-1,04 ± 1,18	0,0039
	$Z_{кр}$	-0,98 ± 1,0	-0,54 ± 1,1	0,459	-1,02 ± 1,16	-0,51 ± 1,11	0,0003
ПОБ	МПК	0,87 ± 0,16	0,89 ± 0,19	0,587	0,84 ± 0,16	0,93 ± 0,17	0,000095
	$T_{кр}$	-1,15 ± 1,54	-0,94 ± 1,35	0,717	-1,51 ± 1,18	-0,83 ± 1,31	0,000048
	$Z_{кр}$	-0,79 ± 1,23	-0,32 ± 0,98	0,392	-1,22 ± 1,10	-0,43 ± 1,25	0,000001
ЛК 33 %	МПК	0,82 ± 0,12	0,75 ± 0,14	0,318	0,76 ± 0,18	0,82 ± 0,14	0,054
	$T_{кр}$	-0,94 ± 1,23	-1,76 ± 1,42	0,417	-1,93 ± 1,75	-1,31 ± 1,30	0,035
	$Z_{кр}$	-0,32 ± 1,46	-0,80 ± 1,11	0,454	-1,68 ± 1,63	-1,03 ± 1,28	0,019
ЛК	МПК	0,64 ± 0,11	0,59 ± 0,11	0,553	0,57 ± 0,12	0,64 ± 0,12	0,001
	$T_{кр}$	-1,00 ± 1,71	-1,78 ± 1,79	0,574	-2,27 ± 1,72	-1,22 ± 1,70	0,00076
	$Z_{кр}$	-0,38 ± 1,74	-0,80 ± 1,55	0,685	-2,06 ± 1,66	-0,94 ± 1,66	0,00025
ТКИ ПОП	Значение	1,01 ± 0,56	1,03 ± 0,45	1,0	1,28 ± 0,16	1,30 ± 0,14	0,476
	$Z_{кр}$	-1,18 ± 1,82	-0,98 ± 1,67	1,0	-1,15 ± 1,67	-0,71 ± 1,51	0,091

Для определения наиболее значимых параметров в каждой подгруппе параметров проведено сравнение медиан показателей в полученных на скрытом слое автоэнкодера кластерах 0–3 с помощью критерия Краскела–Уоллисса (непараметрический метод) и методом одномерного дисперсионного анализа (параметрический метод). Параметрический и непараметрический методы показали одинаковые результаты по наличию различий. Для дополнительного доказательства полученных с помощью корреляционного анализа данных был применен метод главных компонент. Результаты анализа представлены в табл. 7.

Наиболее значимыми являются параметры с наибольшей дисперсией, с максимальными коэффициентами при анализе компонент, имеющие наибольшие значения статистики и уровня значимости *p*. В порядке убывания степени значимости это $T_{кр}$ ПОП, $Z_{кр}$ ПОП, $T_{кр}$ ПОБ, $Z_{кр}$ ПОБ, ЛК 33 % Z_s .

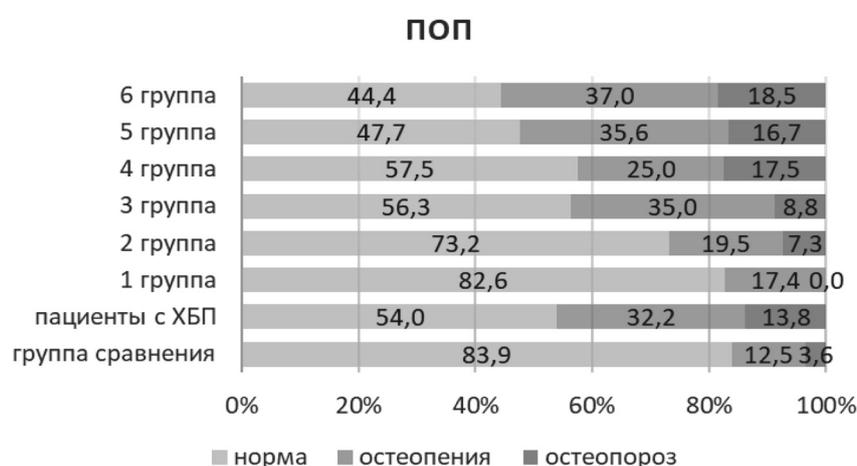
Таблица 7. Результаты анализа, проведенного для выделения наиболее значимых показателей структуры костной ткани

Table 7. Results of the performed analysis for highlighting the most significant indicators of the bone tissue structure

Показатель		Критерий Краскела–Уоллисса		Однофакторный дисперсионный анализ		Коэффициент главных компонент
		<i>N</i>	<i>p</i>	Значение	<i>p</i>	
ПОП	МПК	216,1	0,0014	313,7	0,0031	0,58
	$T_{кр}$	217,5	0,0071	331,8	0,0010	0,58
	$Z_{кр}$	187,2	0,0025	191,8	0,0012	0,56
ШБ	МПК	149,3	0,0038	114,7	0,0023	0,23
	$T_{кр}$	135,7	0,0032	98,6	0,0011	0,24
	$Z_{кр}$	139,6	0,0046	108,2	0,0015	0,23

Окончание табл. 7

Показатель		Критерий Краскела–Уолисса		Однофакторный дисперсионный анализ		Коэффициент главных компонент
		H	p	Значение	p	
ПОБ	МПК	160,1	0,0017	138,6	0,0098	0,23
	$T_{кр}$	153,9	0,0038	131,6	0,0062	0,24
	$Z_{кр}$	146,2	0,0017	118,2	0,0023	0,23
ЛК	МПК	20,7	0,0000	10,0	0,0011	0,43
	$T_{кр}$	28,3	0,0032	13,5	0,0028	0,45
	$Z_{кр}$	36,2	0,0068	17,4	0,0073	0,45
ЛК 33 %	МПК	22,3	0,0058	11,2	0,0030	0,43
	$T_{кр}$	32,1	0,0051	16,4	0,0018	0,45
	Z_s	42,0	0,0040	23,0	0,0056	0,44
ТКИ ПОП	Значение	0,9	0,0008	0,2	0,0009	0,07
	$Z_{кр}$	1,1	0,760	0,4	0,430	0,07



Частота встречаемости остеопороза, сниженной и нормальной МПК у пациентов с ХБП и лиц группы сравнения
Osteoporosis incidence, reduced and normal BMD in the patients with CKD and in the persons of the comparison group

Таким образом, среди выделенных пяти подгрупп костных показателей наиболее значимыми являются показатели ПОП, $T_{кр}$ ПОП и $Z_{кр}$ ПОП. В подгруппе показателей проксимального отдела бедра также наиболее значимыми и практически одинаковыми по значимости являются $T_{кр}$ ПОБ и $Z_{кр}$ ПОБ. В подгруппе показателей ЛК значимым является ЛК 33 % $Z_{кр}$. Все прочие показатели имеют меньшую значимость для оценки состояния костной ткани у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП.

На рисунке представлено распределение обследованных пациентов с ХБП и лиц группы сравнения в зависимости от показателя $T_{кр}$: норма, сниженная МПК (остеопения), остеопороз.

Обсуждение. В течение последних десятилетий понятие остеопатии у пациентов с ХБП эволюционировало от гистоморфометрического термина «почечная остеодистрофия», основным биохимическим и этиологическим критерием которой считался ПТГ, до минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП – широким понятием, включающим костную патологию, минеральные нарушения, метастатическую кальцификацию и взаимное влияние ряда гормональных систем. В отношении применения остеоденситометрии для диагностики остеопатии отрицание практической значимости применения данного метода сменилось рациональными предложениями о возможностях и ограничениях. Обсуждается также применение наряду с другими общепризнанными факторами, учтенными в модели FRAX, термина «остеопороз, связанный с ХБП», и включение ХБП в перечень факторов риска остеопороза и переломов.

По нашим данным, распространенность остеопороза у пациентов с ХБП выше, чем в общей популяции, и нарастает с усугублением стадии ХБП, которая имеет важное значение в формировании низкой МПК. У пациентов с ХБП 1–3 распространенность остеопороза сопоставима с аналогичными показателями во всех оцененных регионах скелета у лиц без ХБП. У пациентов с ХБП 4 она достоверно выше – от 10 до 20 % (в зависимости от региона скелета); у лиц с ХБП 5 – от 12 до 33, у пациентов с трансплантированной почкой – 18–42 %. Эти данные коррелируют с выводами, сделанными рабочей группой European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF при проведении метаанализа исследований МПК у пациентов с ХБП, в большинстве из которых подтверждена высокая распространенность остеопороза у пациентов с ХБП 4, 5 [15]. Нами показано, что у пациентов с ХБП 3 при невысокой частоте остеопороза, сопоставимой с ХБП 1–2, достоверно выше частота сниженной МПК (остеопении). По данным анализа ПОП, частота сниженной МПК ($T_{кр}$ от $-1,0$ до $-2,5$) составляет от 17,4 % у пациентов с ХБП 1–2 до 19,5 % при ХБП 3, 35 % – у лиц с ХБП 4 (аналогичные цифры), до 37 % – у диализных и трансплантированных пациентов (см. рисунок).

В исследовании подтверждено, что уровень ПТГ и наличие ВГПТ – важные факторы риска снижения МПК. Полученные нами данные подтверждают влияние ПТГ на показатели остеоденситометрии, причем не только в регионе скелета, где традиционно проявляются эффекты гиперпаратиреоза (ЛК) [14–16]. Вместе с тем невысокие коэффициенты корреляции показателей МПК и ПТГ, снижение МПК во всех регионах скелета с наибольшей специфичностью показателей ПОП и ПОБ указывают на многофакторную природу данного процесса.

В ходе нейросетевого алгоритма установлено, что наиболее важным показателем остеоденситометрии, отражающим состояние костной ткани у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП, является $T_{кр}$ ПОП. Это подтверждает многофакторную природу остеопороза у пациентов с ХБП.

Полученные данные являются основой для разработки рекомендаций по диагностике остеопатии при ВГПТ и ХБП, а также для многофакторной профилактики и коррекции данной патологии. Значение СКФ и уровень ПТГ являются основными, но не единственными факторами риска снижения МПК. Для подготовки дифференцированной стратегии диагностики и профилактики потери костной массы и переломов необходимы дальнейшие исследования по оценке факторов риска снижения МПК, включая общепопуляционные факторы риска, а также специфические для ХБП, включая оценку динамического наблюдения за показателями МПК. Так, в исследовании Caillaux с соавт. [17] в результате наблюдения за пациентами с различными стадиями ХБП в течение в среднем 4,3 года установлено, что при относительной стабильности показателей МПК шейки бедра происходит значимая потеря костной массы в ЛК.

Выводы

1. Распространенность остеопороза у пациентов с ХБП составляет от 13,8 до 28,2 % в разных регионах скелета, нарастает с усугублением стадии ХБП, достигая максимальных значений у лиц с ХБП 4, 5 и у трансплантированных пациентов.

2. ПТГ является важным, но не единственным фактором риска снижения МПК у пациентов с ХБП.

3. Выполнение остеоденситометрии может быть рекомендовано всем пациентам с ВГПТ на фоне ХБП и всем пациентам с терминальной стадией ХБП, а также перенесшим трансплантацию почки вне зависимости от уровня ВГПТ.

4. Оценка показателей остеоденситометрии необходимо выполнять во всех регионах скелета, максимальную значимость имеют $T_{кр}$ ПОП и $T_{кр}$ ПОБ.

5. Необходимы дальнейшие исследования по оценке факторов риска снижения МПК, динамическому наблюдению за показателями МПК, в том числе при применении профилактических и лечебных мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease / National Kidney Foundation // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42, N 4, suppl. 3. – P. S1–201.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int. Suppl.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.001>
3. Карлович, Н. В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт. – Минск : Беларус. гос. мед. ун-т, 2021. – 177 с.
4. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / S. Moe [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, N 11. – P. 1945–1953. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>
5. Spasovski, G. B. Bone biopsy as a diagnostic tool in the assessment of renal osteodystrophy / G. B. Spasovski // *Int. J. Artif. Organs.* – 2004. – Vol. 27, N 11. – P. 918–923. <https://doi.org/10.1177/039139880402701103>
6. Chronic kidney disease – mineral-bone disorder: a new paradigm / S. Moe [et al.] // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 14, N 1. – P. 3–12. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.10.005>
7. Chronic kidney disease-mineral and bone disorders: pathogenesis and management / J. B. Cannata-Andía [et al.] // *Calcif. Tiss. Int.* – 2021. – Vol. 108, N 4. – P. 410–422. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00777-1>
8. Miller, P. D. Fragility fractures in chronic kidney disease: a clarification of views / P. D. Miller // *Cleve Clin. J. Med.* – 2010. – Vol. 77, N 2. – Art. 75. <https://doi.org/10.3949/ccjm/77c:02003>
9. Moe, S. M. Renal osteodystrophy or kidney-induced osteoporosis? / S. M. Moe // *Curr. Osteoporos Rep.* – 2017. – Vol. 15, N 3. – P. 194–197. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0364-1>
10. Hsu, C. Y. Osteoporosis in patients with chronic kidney diseases: a systemic review / C.-Y. Hsu, L.-R. Chen, K.-H. Chen // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 18. – Art. 6846. <https://doi.org/10.3390/ijms21186846>
11. Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек / Н. В. Карлович [и др.] // *Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 186–194.
12. The 7th Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry – ADULTS / [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/> – Data of access: 26.02.2022.
13. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. A. Kanis [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2019. – Vol. 30, N 1. – P. 3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
14. Disparate effects of mild, moderate, and severe secondary hyperparathyroidism on cancellous and cortical bone in rats with chronic renal insufficiency / M. A. Miller [et al.] // *Bone.* – 1998. – Vol. 23, N 3. – P. 257–266. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(98\)00098-2](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(98)00098-2)
15. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D / P. Evenepoel [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2021. – Vol. 36, N 1. – P. 42–59. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa192>
16. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease / G. Hampson [et al.] // *Endocrine.* – 2021. – Vol. 73, N 3. – P. 509–529. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02735-9>
17. NephroTest Study group. Longitudinal Bone Loss Occurs at the Radius in CKD / P. E. Cailleaux [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2021. – Vol. 6, N 6. – P. 1525–1536. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.03.874>

References

1. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease (National Kidney Foundation). *American Journal of Kidney Diseases*, 2003, vol. 42, no. 4, suppl. 3, pp. S1–201.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.001>
3. Karlovich N., Mokhort T. *Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease*. Minsk, Belarusian State Medical University, 2021. 177 p. (in Russian).
4. Moe S., Drüeke T., Cunningham J., Goodman W., Martin K., Olgaard K., Ott S., Sprague S., Lameire N., Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 2006, vol. 69, no. 11, pp. 1945–1953. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>
5. Spasovski G. B. Bone biopsy as a diagnostic tool in the assessment of renal osteodystrophy. *International Journal of Artificial Organs*, 2004, vol. 27, no. 11, pp. 918–923. <https://doi.org/10.1177/039139880402701103>
6. Moe S., Drüeke T., Lameire N., Eknoyan G. Chronic kidney disease – mineral-bone disorder: a new paradigm. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2007, vol. 14, no. 1, pp. 3–12. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.10.005>
7. Cannata-Andía J. B., Martín-Carro B., Martín-Virgala J., Rodríguez-Carrio J., Bande-Fernández J. J., Alonso-Montes C., Carrillo-López N. Chronic kidney disease-mineral and bone disorders: pathogenesis and management. *Calcified Tissue International*, 2021, vol. 108, no. 4, pp. 410–422. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00777-1>
8. Miller P. D. Fragility fractures in chronic kidney disease: a clarification of views. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2010, vol. 77, no. 2, art. 75. <https://doi.org/10.3949/ccjm/77c:02003>

9. Moe S. M. Renal osteodystrophy or kidney-induced osteoporosis? *Current Osteoporosis Reports*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 194–197. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0364-1>
10. Hsu C.-Y., Chen L.-R., Chen K.-H. Osteoporosis in patients with chronic kidney diseases: a systemic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 18, art. 6846. <https://doi.org/10.3390/ijms21186846>
11. Karlovich N. V., Spiridonova O. S., Sazonova E. G., Mokhort T. V. Determination of the parathyroid hormone reference interval in patients with different stages of the chronic kidney disease. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 186–194 (in Russian).
12. *The 7th Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry – ADULTS*. Available at: <http://https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions> (accessed 26.02.2022).
13. Kanis J. A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 2019, vol. 30, no. 1, pp. 3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
14. Miller M., Chin A. J., Miller S. C., Fox J. Disparate effects of mild, moderate, and severe secondary hyperparathyroidism on cancellous and cortical bone in rats with chronic renal insufficiency. *Bone*, 1998, vol. 23, no. 3, pp. 257–266. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(98\)00098-2](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(98)00098-2)
15. Evenepoel P., Cunningham J., Ferrari S., Haarhaus M., Javaid M. K., Lafage-Proust M. H., Prieto-Alhambra D., Torres P. U., Cannata-Andia J. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2021, vol. 36, no. 1, pp. 42–59. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa192>
16. Hampson G., Elder G. J., Cohen-Solal M., Abrahamson B. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease. *Endocrine*, 2021, vol. 73, no. 3, pp. 509–529. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02735-9>
17. Cailleaux P. E., Ostertag A., Metzger M., Stengel B., Boucquemont J., Houillier P., Flamant M., Ureña-Torres P., Cohen-Solal M. NephroTest Study group. Longitudinal Bone Loss Occurs at the Radius in CKD. *Kidney International Reports*, 2021, vol. 6, no. 6, pp. 1525–1536. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.03.874>

Информация об авторах

Карлович Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Независимости, 64, 220040, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: natkarlovich@gmail.com

Мохорт Татьяна Вячеславовна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tatsianamokhort@gmail.com

Спиридонова Ольга Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Независимости, 64, 220040, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: spiry87@mail.ru

Сазонова Елена Геннадьевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог. Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения (ул. Макаенка, 17, 220017, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: trofi_elena@mail.ru

Васильева Наталья Анатольевна – врач-рентгенолог. Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения (ул. Макаенка, 17, 220017, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Natalia V. Karlovich – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: natkarlovich@gmail.com

Tatiana V. Mokhort – D. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tatsianamokhort@gmail.com

Olga S. Spiridonova – Junior Researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: spiry87@mail.ru

Elena G. Sazonova – Ph. D. (Med.), Endocrinologist. Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy (17, Makayonok Str., 220017, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: trofi_elena@mail.ru

Natalya A. Vasilyeva – Radiologist. Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy (17, Makayonok Str., 220017, Minsk, Republic of Belarus).

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 541.64:572.114:616-001.17+616-085+616-092.9+615.454.1

Паступіў у рэдакцыю 22.06.2021

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-219-229>

Received 22.06.2021

**А. А. Бакунович¹, В. У. Буко¹, А. А. Сідаровіч², А. Б. Астроўская²,
В. Л. Мароз¹, Ю. У. Ярашэнка¹, А. А. Астроўскі¹**

¹*Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі, Гродна, Рэспубліка Беларусь*

²*Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт, Гродна, Рэспубліка Беларусь*

УПЛЫЎ КВЕРЦЭТЫНА І ЯГО КАМБІНАЦЫІ З ЦЫКЛАДЭКСТРЫНАМ НА ЗАГОЙВАННЕ ПАЎНАСЛОЙНЫХ СКУРНЫХ РАН У ЛАБАРАТОРНЫХ ПАЦУКОЎ

Анотацыя. З дапамогай макраскапічнага, гісталагічнага, электронна-мікраскапічнага, мікробіялагічнага ды імуналагічнага метадаў вывучана загойванне паўнаслойных скурных ран у лабараторных пацукоў пад уплывам кверцэтына (КВ) і яго комплекса з 2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэктрынам. Пад уздзеяннем КВ рана цалкам пакрывалася эпідэрмісам амаль на суткі раней, чым у кантролі, а пад уздзеяннем комплекса з 2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэктрынам – на 2,2 сут раней ($p < 0,02$). Гэта адбывалася пераважна за кошт паскарэння краявой эпідэрмізацыі. Пры гэтым пазітыўнага ўплыву ўзгаданых вышэй рэчываў на кантракцыю раны не выяўлена. КВ і асабліва яго комплекс з цыкладэктрынам аказалі стымулюючы ўплыў на фагацытарную і метабалічную актыўнасць нейтрафілаў як на паверхні раны, так і ў крыві жывёл. Бактэрыяльная мікрафлора, якая прысутнічала на ранавай паверхні падчас загойвання, супадала з мікрафлорай інтактнай скуры. Ні КВ, ні кверцэтын-2-гідроксіпрапіл-β-цыкладэктрын істотна не паўплывалі на яе склад.

Ключавыя словы: кверцэтын, нанаконкомплекс з цыкладэктрынам, паўнаслойная скурная рана, кантракцыя, эпідэрмізацыя, фагацытарны індэкс нейтрафілаў

Для цытавання: Уплыў кверцэтына і яго камбінацыі з цыкладэктрынам на загойванне паўнаслойных скурных ран у лабараторных пацукоў / А. А. Бакунович [і інш.] // Весті Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 219–229. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-219-229>

**Aliaksei A. Bakunovich¹, Vyachaslau U. Buko¹, Alena A. Sidarovich², Aksana B. Astrowskaya²,
Valiantsina L. Maroz¹, Yulia V. Yarashenka¹, Aliaksandr A. Astrowski¹**

¹*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus,
Grodno, Republic of Belarus*

²*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

EFFECT OF QUERCETIN AND ITS COMBINATION WITH CYCLODEXTRIN ON THE HEALING OF FULL-THICKNESS SKIN WOUNDS IN LABORATORY RATS

Abstract. Macroscopic, histological, electron microscopic, microbiological, and immunological methods were used to study the healing of full-thickness skin wounds in laboratory rats under the influence of quercetin and its complex with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin. It was revealed that under the influence of quercetin, the wound was completely covered with the epidermis almost a day earlier than in the control, and under the influence of a complex with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin 2.2 days earlier ($p < 0.02$). This was mainly due to the acceleration of marginal epidermization. There was no positive effect on the wound contraction. Quercetin and especially its complex with cyclodextrin had a stimulating effect on the phagocytic and metabolic activity of neutrophils both on the wound surface and in the blood of animals. The bacterial microflora present on the wound surface during healing coincided with the microflora of the intact skin. Neither the quercetin, nor the quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin significantly affected its composition.

Keywords: quercetin, 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, full-thickness skin wound, contraction, epidermization, phagocytic neutrophil index

For citation: Bakunovich A. A., Buko V. U., Sidarovich E. A., Astrowskaya A. B., Maroz V. L., Yarashenka Yu. V., Astrowski A. A. Effect of quercetin and its combination with cyclodextrin on the healing of full-thickness skin wounds in laboratory rats. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 219–229 (in Belarusian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-219-229>

Уводзіны. Механічныя пашкоджанні скуры ўяўляюць сабой сур'ёзную медыцынскую, сацыяльную ды эканамічную праблему. Яны займаюць трэцяе месца ў структуры траўматызму ў мірны час, што абумоўлена вялікай верагоднасцю атрымання ран у побыце, на вытворчасці, ва ўмовах тэхнагенных катастроф. Падчас рэгіянальных вайсковых канфліктаў механічнае

пашкоджанне носіць масавы характар і суправаджаецца ўскладненнямі, ранавым знясіленнем і ў выніку высокай смяротнасцю [1]. Вялікія механічныя пашкоджанні варта разглядаць як захворванні, якія вядуць да глыбокіх змен імуннай сістэмы – прыгнятаецца прыроджаны і набыты імунітэт [2].

Найбольш распаўсюджанымі і радыкальнымі метадамі мясцовага лячэння скурных ран з'яўляюцца хірургічныя падыходы, тады як традыцыйная тэрапія накіравана на зніжэнне праяў паталагічнага працэсу, хуткае аднаўленне мікрацыркуляцыі, што таксама спрыяе рэпарацыі [3].

У апошнія дзесяцігоддзі ўзрасла цікавасць да субстанцый расліннага паходжання, якія спрыяюць загойванню ран. Сярод іх істотнае месца займаюць такія натуральныя поліфенолы, як куркумін, цімол, кампферол, каркавол, хларагенавая кіслата, рэсвератрол [4], якія здольны паглынаць свабодныя радыкалы [5]. Пры гэтым дадзеныя рэчывы адносна танныя, клінічна бяспечныя ў параўнанні са штучна сінтэзаванымі злучэннямі.

Да адзначаных вышэй рэчываў належыць і кверцэтын (КВ) [6], які асабліва прыцягвае ўвагу навукоўцаў [7]. КВ мае пяць гідраксільных груп, здольных звязваць актыўныя свабодныя радыкалы [8]. Гэта робіць яго адным з самых моцных антыаксідантаў сярод поліфенолаў. У дадатак ён з'яўляецца самым распаўсюджаным сярод раслінных поліфенолаў [9].

Вывучаўся ўплыў КВ і на працэс раназагойвання. Некаторыя даследчыкі не заўважылі істотнага скарачэння часу рэгенерацыі [10], але большасць выявілі той ці іншы пазітыўны ўплыў КВ на гэты працэс [6, 10]. Аднак паскарэнне рэгенерацыі скуры тлумачылася па-рознаму: стымуляцыяй праліферацыі фібробластаў, паскарэннем кантракцыі [11], больш хуткай эпідэрмізацыяй [12]. У якасці дадатковых механізмаў уплыву КВ на ранавы працэс навукоўцы называюць M_1/M_2 палярнацыю макрафагаў [11], павелічэнне экспрэсіі ў ране інтэгрынаў αV і $\beta 1$ [10] ды іншых удзельнікаў запаленчага працэсу (IL-10, VEGF, TGF- $\beta 1$, CD31, α -SMA, PCNA і GAP-43) [13], зніжэнне экспрэсіі TNF- α [13] і TGF- $\beta 1$ [12].

Такая разнастайнасць звестак пра ўплыў КВ на загойванне раны можа быць патлумачана рознымі ўмовамі правядзення даследаванняў, таму гэтае пытанне патрабуе вывучэння на больш дасканалых мадэлях.

Дадаткова трэба ўлічваць, што КВ цяжка распушчальны ў вадзе. Гэта аб'ектыўна памяншае яго пазітыўны лекавы патэнцыял [14]. Для пераадолення такой уласцівасці дадзенага рэчыва выкарыстоўваюцца розныя метады [15]. Адным з найбольш эфектыўных з іх з'яўляецца нанакамплексацыя з цыкладэкстрынамі (ЦД). Дзякуючы сваёй унікальнай структуры апошнія інкапсулююць гідрафобныя малекулы поліфенолаў у свае непалярныя пустоты (напрыклад, КВ пры аб'яднанні з ЦД утварае комплекс кверцэтын-2-гідроксипрапіл- β -цыкладэкстрын (КВЦД)), што істотна павялічвае стабільнасць і біядаступнасць дадзеных рэчываў [15]. Паколькі КВ і ЦД з'яўляюцца натуральнымі і біялагічна бяспечнымі, яны дастаткова шырока выкарыстоўваюцца ў якасці харчовых дабавак [16]. Прэпараты для наскурнага выкарыстання на грунце комплексаў поліфенолаў з ЦД знайшлі прымяненне і ў касметалагічнай практыцы, у тым ліку ў Беларусі [17]. Паказаны пазітыўны ўплыў КВЦД на абарону мітахондрыяў ад разбурэння акісляльным стрэсам [18].

Аднак пытанне верагоднага пазітыўнага уплыву КВЦД на ранавы працэс у параўнанні з адным КВ да сённяшняга часу застаецца нявывучаным. Наша ранейшае даследаванне, звязанае з ацэнкай наступстваў аплікацыі дадзенага комплексу на загойванне глыбокіх апёкавых ран [19], дало дваісты вынік. З аднаго боку, быў выяўлены пазітыўны ўплыў КВ і асабліва КВЦД на вяртанне да нормы лейкацытарнай формулы крыві, стымуляцыю фагацытарнай і метабалічнай актыўнасці нейтрафілаў. Аднак на дадзенай мадэлі не было атрымана даставерных доказаў таго, што гэтыя рэчывы могуць істотна паскараць загойванне апёкаў. Падобны вынік мог быць абумоўлены прысутнасцю вялікага аб'ёму некратычна мас і струпа на ранавай паверхні (РП) [19]. Таму высвятленне пытання аб магчымасці пазітыўнага уплыву КВЦД на ранавы працэс патрабавала выкарыстання мадэляў, пазбаўленых недахопаў апёкавай мадэлі.

Мэта даследавання – выяўленне магчымага пазітыўнага уплыву комплексу кверцэтын-2-гідроксипрапіл- β -цыкладэкстрына ў параўнанні з эфектамі асобна кверцэтына і цыкладэкстрына на мадэлі загойвання плоскасных паўнаслойных скурных ран механічнай прыроды.

Матэрыялы і метады даследавання. Даследаванне было выканана ў дзве серыі на 58 белых лабараторных пацуках-самцах масай ад 340 да 420 г. Жывёлы першай серыі ($n = 34$) былі выка-

рыстаны для макраскапічнага і імуналагічнага вывучэння працэсу загойвання паўнаслойных скурных ран (ПСР) пад уплывам КВ, ЦД і КВЦД, а жывёлы другой серыі – для гісталагічнага, электронна-мікраскапічнага і мікрабіялагічнага вывучэння працэсу загойвання такіх жа ран пад уплывам КВЦД. Растворы КВ, ЦД і КВЦД рыхтавалі па раней выкарыстанай метадыцы [19]. Усе маніпуляцыі, якія патрабавалі абязбольвання і абезрухомлення жывёл, праводзілі пад эфірным наркозам, што адпавядае ДАСТ 33215-2014, ДАСТ 33216-2014, а таксама ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика».

Усім пацукам першай серыі стваралі паўнаслойны скурны дэфект (ПСД) [20]. Пры гэтым у міжлапаткавай вобласці ў пацукоў выдалялі поўсць і галілі скуру, якую затым мылі і высушвалі. У міжлапаткавай вобласці 8-ю швамі падшывалі ахоўную камеру, якая была зроблена з інэртнай пластмасы, мела таўшчыню сценкі 1 мм і ўнутраны дыяметр 19 мм. На скуры, якая размяшчалася ў сярэдзіне камеры, ставілі квадратны штамп памерам 10×10 мм, па межах якога нажніцамі праразалі скуру да падскурнай клятчаткі, ствараючы ПСР. За кошт сіл нацягнення плошча нанесенай раны звычайна аказвалася большай за 100 мм² – каля 110–140 мм². Рану, камеру і суправаджальны пратакольны запіс фатаграфавалі, РП закрывалі марлевымі дыскамі.

Потым, у залежнасці ад таго, да якой серыі і групы належала жывёла, праз марлевыя дыскі на рану наносілі:

група 1 (кантроль) – 200 мкл ізатанічнага раствора хларыда натрыя (далей – фізраствор) ($n = 6$);

група 2 – 200 мкл раствора ЦД ($n = 6$);

група 3 – 200 мкл раствора КВ ($n = 7$);

група 4 – 200 мкл раствора нанаккомплекса КВЦД ($n = 7$).

Пасля стварэння раны пацукам рабілі штодзённыя перавязкі. Пры гэтым камеру адкрывалі, мянялі перавязачныя матэрыялы, РП фатаграфавалі. Па фотаздымках з дапамогай праграмы ImageJ вымяралі (у пікселях) плошчу вобласці, абмежаванай ніжнім краем унутранай паверхні камеры, і абсалютную плошчу раны (вымераную па мяжы як дэрмы, так і эпідэрміса). З гэтых параметраў вылічвалі адносныя плошчы ўчасткаў скуры, дзе адсутнічалі дэрма і эпідэrmіс. Апошнія параметры паказвалі ў адсотках адносна плошчы ўчасткаў скуры, дзе адсутнічала дэрма праз суткі з моманту стварэння ПСР.

Істотным з'яўлялася вызначэнне моманту завяршэння загойвання раны. За тэрмін наступлення поўнай эпідэрмізацыі прымалі дзень, калі пры чарговым здыманні струпа на яго месцы не праступала нават драбнейшай кроплі эксудата. Калі ж струп здымаўся і з'яўляўся эксудат, гэты дзень не лічылі часам завяршэння эпідэрмізацыі. Адзначым, аднак, наступныя нюансы. На завяршальным этапе эпідэрмізацыі струп здымалі з інтэрвалам у 2 дні, каб мінімізаваць магчымасць дургаснай траўматызацыі РП. Зняўшы струп чарговы раз і не знайшоўшы прыкмет эксудаты, момантам загойвання раны лічылі альбо дадзеныя суткі, альбо папярэднія. Апошняя залежала ад памераў ранкі і аб'ёму эксудату, які выступіў на яе паверхні ў час папярэдняй перавязкі.

Акрамя таго, у жывёл першай серыі на 3-я і 5-я суткі пасля пашкоджання з РП рабілі змывы, у якіх ацэньвалі фагацытарны індэкс нейтрафілаў (ФІ – адносная колькасць нейтрафілаў, якія ўдзельнічаюць у фагацытозе). У якасці аб'екта фагацытозу выкарыстоўвалася 10 %-ная полістырольная суспензія часцінак латэксу памерам 1,5 мкм (Sigma). Клеткавую суспензію атрымлівалі шляхам змыву з РП ізатанічнымі растворами хларыду натрыя і наступнага цэнтрыфугавання пры 1500 аб/хвіл. Затым клеткавую суспензію ўносілі ў кругладонныя імуналагічныя планшэты з 10 % часцінак латэксу ў суадносінах 3:1. Сумесь інкубавалі на працягу 1 гадзіны пры 37 °С, а затым цэнтрыфугавалі 3 хвіліны пры 1000 аб/хвіл. Атрыманы асадак наносілі на прадметнае шкло, фіксавалі метылавым спіртам, афарбоўвалі па Раманоўскаму. Улік рэакцыі праводзілі мікраскапічна. Фагацытарную актыўнасць (ФА) ацэньвалі па адноснай колькасці нейтрафілаў, якія ўдзельнічалі ў фагацытозе.

Жывёл дадзенай серыі забівалі праз 21 сут пасля пашкоджання. Падчас забоя бралі кроў, у якой падлічвалі лейкоцытарную формулу, а таксама выкарыстоўвалі для ацэнкі ФІ і паказчыка спантаннага аднаўлення нітрасіянага тэтразолія (НСТ-тэст), які сведчыць пра метабалічную актыўнасць нейтрафілаў у крыві [21].

Жывёл другой серыі выкарыстоўвалі найперш для гісталагічнага і электронна-мікраскапічнага даследавання ранавага працэсу. Пацукі гэтай серыі былі падзелены на дзве групы (5-ю і 6-ю). РП у жывёл 5-й групы (18 пацукоў) вялі пад фізрастворам, а 6-й (16 шт.) – пад растворам КВЦД. Перавязкі РП рабілі так, як апісана вышэй.

Жывёл дадзенай серыі забівалі шляхам хуткай дэкапітацыі праз 3, 7, 11, 15 сут для гісталагічнага і электронна-мікраскапічнага даследавання. Забор тканак на гісталагічнае даследаванне праводзілі наступным чынам: з вобласці былой РП выразалі прастакутныя кавалкі скуры памерам 5×15 мм, арыентаваныя па сагітальнай лініі. Тканкі ў распраўленым стане фіксавалі ў сумесі фармалін–спірт–воцатная кіслата. Пасля прамыўкі, абязводжвання і заліўкі ў парафін атрымлівалі вертыкальныя зрэзы таўшчынёй 5 мкм, якія праходзілі па сагітальнай лініі адносна цела пацука. Зрэзы афарбоўвалі гематаксілінам ды эазінам, а таксама па Малоры, вывучалі і фатаграфавалі з дапамогай мікраскопа Leica DM6-B.

Два пацука з 5-й (кантрольнай) групы былі выкарыстаны для электронна-мікраскапічнага даследавання клеткавага складу і міжклеткавага матрыксу грануляцыйнай тканкі (ГТ) праз 5 сут пасля стварэння ПСД. Тканкі памерам каля 1×2×1 мм фіксавалі ў 1 %-ным осміевым фіксатары на 0,1 М буферы Мілоніга (рН 7,4) пры 4 °С на працягу 2 гадзін. Затым іх абязводжвалі і залівалі ў аралдыт. На ўльтрамікратоме Leica EM UC7 атрымлівалі ўльтратонкія зрэзы таўшчынёй каля 50 нм, якія кантрастравалі 2 %-ным раствором уранілацэтата на 50 %-ным метаноле і цытратам свінца па E. S. Reynolds [22]. Прэпараты вывучалі ў электронным мікраскопе JEM-1011 (JEOL, Японія).

У жывёл дадзенай серыі таксама бралі змывы для мікрабіялагічнага даследавання (выкарыстоўвалі 1 мл стэрыльнага фізраствору) з інтактнай скуры (пасля выскубання поўсці) і з паверхні ПСР праз 7 сут пасля яе стварэння. Рабілі пасеў 0,1 мл змыва на чатыры віды пажыўнага асяроддзя: крывяны агар, ЖСА (жаўткова-салявы агар – дыферэнцыяльна-дыягнастычнае асяроддзе для вылучэння стафілакокаў), агар Энда (дыферэнцыяльна-дыягнастычнае асяроддзе для энтэрабактэрыі), агар Сабура (дыферэнцыяльна-дыягнастычнае асяроддзе для грыбоў). Чашкі культывавалі ў аэробных умовах пры 37 °С. Рост ацэньвалі праз 24 і 48 гадзін. Асяроддзі Сабура культывавалі да 10-х сутак. Ідэнтыфікацыю мікраарганізмаў праводзілі на аўтаматычным аналізатары Vitek 2 compact.

Атрыманыя колькасныя даныя статыстычна апрацоўвалі з дапамогай праграмы GraphPad Prism, version 5. Дакладнасць адрозненняў (*p*) паміж сярэднімі данымі ($M \pm m$, дзе M – сярэдняе арыфметычнае; m – стандартная памылка сярэдняга) вызначалі па няпарным *t*-тэсце і тэсце Мана–Ўітні. Выбаркі правяралі на нармальнасць пры дапамозе крытэра Шапіра–Ўілкі і крытэра Калмагарава–Смірнова з папраўкай Ліліефорса.

Вынікі і іх абмеркаванне. Статыстычная апрацоўка даных, датычных працягласці і тэмпаў загойвання ран у пацукоў усіх чатырох груп, паказала (табл. 1), што найменшы час загойвання быў у групе жывёл, у якіх на працягу ўсяго перыяду рэгенерацыі выкарыстоўваўся комплекс КВЦД. Пры гэтым скарачэнне часу было абумоўлена не розніцай у зыходных памерах ран (апошнія былі блізкімі ў жывёл усіх чатырох груп), а большымі тэмпамі рэгенерацыі. Павелічэнне тэмпаў раназагойвання назіралася таксама ў жывёл, якім наносілі толькі КВ.

Для выяўлення тканкава-клеткавага механізму, за кошт якога адбылося паскарэнне раназагойвання, былі пабудаваны і прааналізаваны дынамічныя крывыя, якія асобна характарызавалі працэсы кантракцыі і краявой эпідэрмізацыі.

Штосутачнае вымярэнне плошчы раны, абмежаванай краем дэрмы, не выявіла адрозненняў дадзенага паказчыка паміж групамі. Гэта азначае, што ні ЦД, ні КВ ці КВЦД істотна не ўплывалі на механізм кантракцыі ПСР у ходзе яе загойвання.

Ва ўмовах выкарыстанай мадэлі на момант наступлення поўнай эпідэрмізацыі загойванне раны на 75–80 % было забяспечана яе кантракцыяй. Такім чынам, унёсак кантракцыі ў агульны працэс рэгенерацыі пашкоджанай скуры быў дамінуючым. Аднак у адрозненне ад іншых навукоўцаў, якія сцвярджаюць, што КВ паскарае кантракцыю [11], нашы даныя гэта не пацвердзілі.

Т а б л і ц а 1. Паказчыкі памераў ран, працягласці і тэмпаў іх загойвання ў пацуючых чатырох груп

Table 1. Indicators of wound size, healing duration and rate in rats of four groups

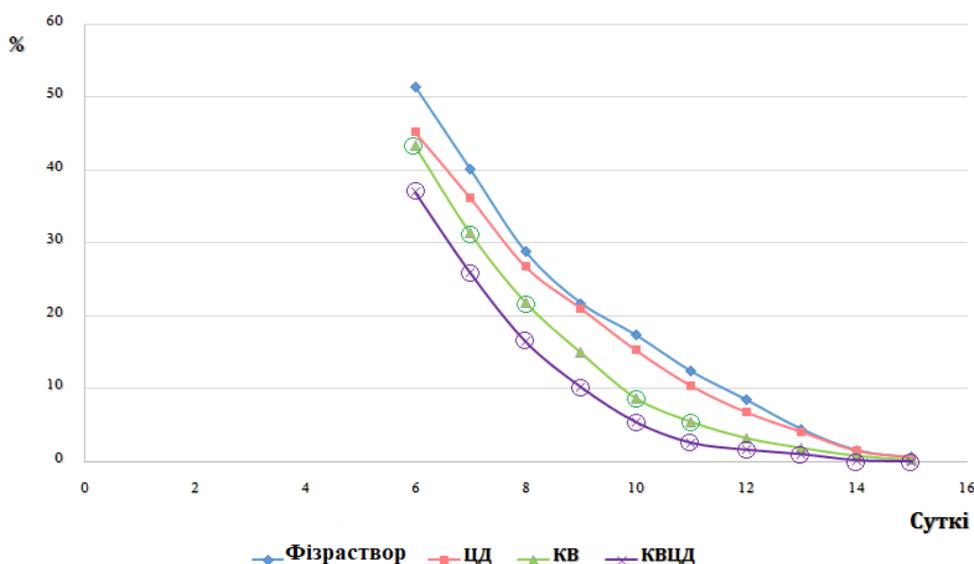
Паказчык	Фізраствор (кантроль) (n = 10)	ЦД (n = 6)	КВ (n = 7)	КВЦД (n = 11)
Зыходная плошча раны, мм ²	114,5 ± 5,1	110,4 ± 5,11 <i>p</i> ₁ = 0,6474 <i>p</i> ₂ = 0,3676	124,3 ± 9,2 <i>p</i> ₁ = 0,3063 <i>p</i> ₂ = 0,4173	118,0 ± 3,05 <i>p</i> ₁ = 0,4914 <i>p</i> ₂ = 0,6047
Час да наступлення поўнай эпідэрмізацыі, сут	14,95 ± 0,32	14,58 ± 0,78 <i>p</i> ₁ = 0,6199 <i>p</i> ₂ = 0,9374	14,0 ± 0,75 <i>p</i> ₁ = 0,2115 <i>p</i> ₂ = 0,2253	12,77 ± 0,41 <i>p</i> ₁ = 0,0006 <i>p</i> ₂ = 0,0012
Тэмпы загойвання, мм ² /сут	7,64 ± 0,35	7,65 ± 0,44 <i>p</i> ₁ = 0,9885 <i>p</i> ₂ > 0,9999	8,84 ± 0,28 <i>p</i> ₁ = 0,0246 <i>p</i> ₂ = 0,0185	<i>p</i> ₂ = 9,28 ± 0,19 <i>p</i> ₁ = 0,0005 <i>p</i> ₂ = 0,0001

З а ў в а г а. Тут і далей прыведзена сярэдняе арыфметычнае значэнне ± стандартная памылка сярэдняга значэння; *p*₁ – дакладнасць у параўнанні з групай «фізраствор», разлічаная па няпарным *t*-тэсце; *p*₂ – дакладнасць у параўнанні з групай «фізраствор», разлічаная па тэсце Мана-Ўітні.

Па выніках штосутачных вымярэнняў плошчы раны, абмежаванай краем эпідэрміса (мал. 1), бачна, што плошча РП, на якой адсутнічаў эпідэрміс, у жывёл, якім на рану наносілі КВ, была некаторы час даставерна меншай, чым у кантролі. Затое ў жывёл, якім наносілі КВЦД, адрозненні ад кантрольных значэнняў ва ўсе часавыя кропкі, калі ацэньвалі гэты паказчык, былі яшчэ большымі і статыстычна значнымі.

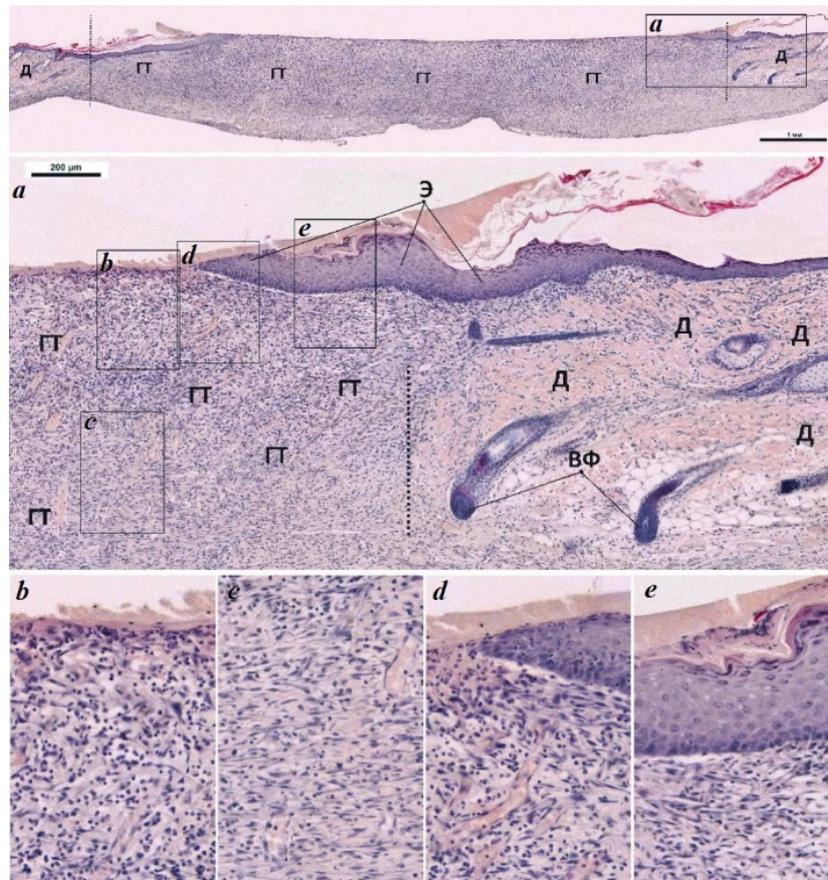
Атрыманыя даныя сведчаць, што паскарэнне працэсу загойвання, асабліва выразнае ва ўмовах выкарыстання КВЦД, абумоўлена паскарэннем працэсу эпідэрмізацыі з краёў раны (дарэчы, гэты ж эфект быў выяўлены намі раней на заключным этапе загойвання апёкавай раны [19]).

На гісталагічных зрэзах (другая серыя даследавання) было бачна, як эпідэрміс нарастаў на паверхню новаўтворанай ГТ. Ён рос у выглядзе шматклеткавага эпідэрмальнага «языка» як з пярэдняга, так і з задняга краёў раны, якія распазнаваліся па нахіле валасяных фалікулаў. Пры гэтым эпідэрміс, як правіла, апынаўся пад напластаваннямі фібрына (мал. 2). Ён меў большыя памеры ў жывёл, якім на РП наносілі КВ і КВЦД, што пацвярджала вынікі макраскапічнага даследавання. Такія ж вынікі атрымаў А. Gopalakrishnan [12], які таксама назіраў паскарэнне



Мал. 1. Дынаміка памяншэння плошчы РП, не пакрытай эпідэрмісам пад уплывам фізраствора, ЦД, КВ ці КВЦД, адносна памераў раны праз суткі пасля пашкоджання. Даставерна значныя кропкі пазначаны коламі

Fig. 1. Dynamics of reducing the area of the wound uncovered with epidermis upon the effect of saline, 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin, quercetin, or quercetin-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin on the relative wound size a day after the injury. Statistically reliable points are marked with a circle



Мал. 2. Выгляд скурнага дэфекта, які знаходзіцца паміж пярэднім і заднім краямі інтактнай скуры (яе межы пазначаны пункцірнымі лініямі на верхнім і сярэднім фота), на сагітальным зрэзе праз 7 сут пасля пашкоджання. Уверсе паказана зыходнае панарамнае фота. Ніжэй (а–е) пададзены яго фрагменты, выдзеленыя на папярэдніх фота чорнымі рамкамі, пры ўсё большых павелічэннях. На другім зверху фота бачна, як эпідэральны «язык» нарастае на РП з задняга края скуры (пры гэтым ён знаходзіцца пад фібрынам і эрытрацытамі). На шэрагу ніжніх фота бачна, што клеткавы склад ГТ адрозніваецца ў яе павярхоўных (дзе значна больш нейтрафільных лейкоцытаў) і глыбокіх пластах, бачны таксама асаблівасці будовы эпідэральнага пласта на розных яго ўчастках. Э – эпідэрыс, ГТ – грануляцыйная тканка, Д – дэрма спераду (злева) і ззаду ад раны, ВФ – валасяны фалікул

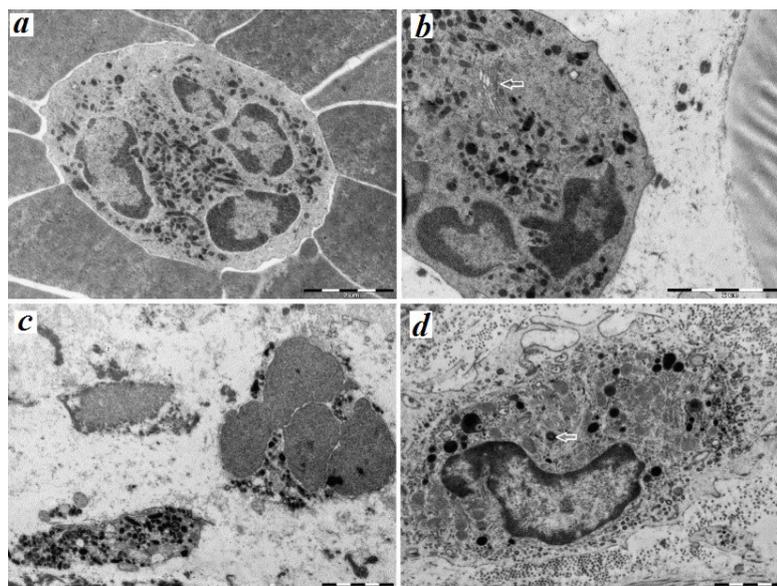
Fig. 2. The type of skin defect, located between the anterior and posterior edges of the intact skin (its borders are indicated by the dotted line on the top and middle photo), on the sagittal section 7 days after the injury. The original panoramic photo is shown on the top. Below (a–e) are its fragments, highlighted in the previous photos with black frames, at increasingly large magnifications (indicated by the letters). The second photo from the top shows how the epidermal “tongue” grows on the wound surface from the front edge of the skin (while it is located under the fibrin layers). The bottom row of the photo shows that the cellular composition of the granulation tissue differs significantly in its surface (where there is a cluster of neutrophilic leukocytes) and deeper layers. Э – epidermis, ГТ – granulation tissue, Д – dermis, ВФ – hair follicle

загойвання скурных ран (праўда, пад уплывам аднаго толькі КВ), найперш за кошт эпідэрмізацыі з краёў.

Між тым паміж жывёламі дзвюх груп у ходзе гісталагічнага даследавання не было выяўлена адрозненняў у працэсе фарміравання ГТ. Дадзеная тканка ўтваралася пераважна з падскурнай клетчаткі за кошт знікнення тлушчавых клетак, месца якіх займалі фібрабласты, якія сінтэзавалі новыя калагенавыя валокны. Тут жа прысутнічалі макрафагі, міяфібрабласты, новыя крывяносныя сасуды.

Цікава, што ў прэпаратах, афарбаваных па Малоры, эрытрацыты, якія знаходзіліся ў прасвеце вен, прыблізна ў роўнай прапорцыі афарбоўваліся ў сіні альбо жоўта-аранжавы колер. Тлумачэння дадзенага феномена ў навуковай літаратуры намі не знойдзена.

У месцы, дзе на РП знаходзіўся эпідэрыс, як правіла, у большай ці меншай колькасці знаходзіліся і нейтрафільныя лейкоцыты. Іх прысутнасць выяўлялася, акрамя гісталагічнага (мал. 2), і пры электронна-мікраскапічным даследаванні (мал. 3). Пры выкарыстанні апошняга метада



Мал. 3. Электронна-мікраскапічныя фотаздымкі клетак у ране праз 5 сут пасля пашкоджання: *a* – нейтрафільны лейкацыт, які знаходзіцца ў прасвеце венулы ў атачэнні эрытрацытаў; *b* – нейтрафільны лейкацыт, які толькі адносна нядаўна трапіў у рану; *c* – часткова разбураныя нейтрафілы ў павярхоўным пластце ГТ; *d* – макрафаг, які адрозніваецца ад нейтрафільных лейкацытаў будовай ядра і складам цытаплазмы (у апошній гранулы маюць іншую будову, прысутнічае больш мітахондрыяў, сустракаюцца цэнтрыёлі). Стрэлкамі пазначаны:

b – комплекс Гольджы, *d* – цэнтрыёль

Fig. 3. Electron-microscopic photos of the cells in the wound tissue 5 days after the injury: *a* – neutrophilic leukocyte located in the venule lumen surrounded by red blood cells; *b* – neutrophilic white blood cell that has only recently entered the wound; *c* – neutrophils in the surface layer of the granulation tissue are partially destroyed; *d* – macrophage that differs from neutrophilic leukocytes in the structure of the nucleus and the composition of the cytoplasm (its granules have a different structure, there are more mitochondria, there are more centrioles). The arrow on photo *b* stands for the Golgi complex, the arrow on photo *d* stands for the centriole

было бачна, што нейтрафілы, якія прысутнічалі ў павярхоўных пластах ГТ, былі пераважна дэфармаваныя і часткова дэгрануляваныя (таму іх падлік на гісталагічных прэпаратах цяжка выканаць дастаткова дакладна). Такім чынам, эпідэрыс, які нарастаў на РП, увесь час знаходзіўся ў асяроддзі, якое было зменена нейтрафільнымі лейкацытамі.

Як вядома, нейтрафілы маюць шматлікія гранулы, якія ўтрымліваюць розныя біялагічна актыўныя рэчывы. Лічыцца, што за мікробацыдную функцыю дадзеных клетак у найбольшай ступені адказваюць азурафільныя гранулы. Ёсць яшчэ гранулы з лактаферазынам, калагеназаі, жэлаціназаі [23]. Нейтрафілы крывянога русла знаходзяцца ў стадыі спакою. Калі ж клеткі трапляюць у вобласць запалення (у тым ліку ў вобласць раны), адбываецца дэгрануляцыя, якая забяспечвае мікробацыдную актыўнасць нейтрафілаў [24].

Адным з прадуктаў дэгрануляцыі азурафільных гранул, якія забяспечваюць мікробацыдны патэнцыял нейтрафілаў, з'яўляюцца актыўныя формы кісларода (АФК). Яны могуць вызвацца з клеткі ў вонкавае асяроддзе альбо ўтварацца ў фагалізасомах пры фагацытозе бактэрыяў. Гэта адбываецца пад удзеяннем фермента NADPH-аксідазы. Апошні вядомы таксама пад назвай «акісляльны фагацытарны комплекс» (phox) і ўваходзіць у мультыбялковую электрон-транспартную сістэму, якая складаецца з пяці кампанентаў і бялка Rac2. У ёй электроны з NADPH пераносяцца на малекулярны кісларод, прадукуючы супераксід аніён (O_2^-), з якога далей утвараюцца АФК, якія ў сваю чаргу і пашкоджваюць ДНК, бялкі, ліпіды бактэрыяў [25]. Аднак пры выкананні сваёй мікробацыднай функцыі нейтрафільныя лейкацыты могуць часткова перашкаджаць і саматычным клеткам удзельнічаць у працэсе раназагойвання [26]. Таму абмежаванне залішняга ўздзеяння свабодных радыкалаў кісларода можа быць карысным, асабліва калі на РП адсутнічае агрэсіўная гноеродная мікрафлора.

Паколькі, як адзначана вышэй, КВ здольны бараніць тканкі ад акісляльнага стрэсу, нейтралізуючы свабодныя радыкалы кісларода [6], можна дапусціць, што такое дзеянне КВ (у тым ліку

ўзмоцненае злучэннем з ЦД) і дазволіла эпідэрмісу хутчэй нарастаць на РП у жывёл адпаведных груп.

Даследаванне ўплыву КВЦД на фагацытарную актыўнасць нейтрафільных лейкоцытаў, якія знаходзіліся ў паверхневых пластах раны, паказала, што праз 3 і 5 сут пасля стварэння ПСД фагацытарны індэкс дадзеных форм быў у 1,6–1,7 разы большы, чым у жывёл кантрольнай групы (табл. 2), тады як адзін КВ статыстычна нязначна падвышаў гэты паказчык.

Табліца 2. Паказчыкі функцыянальнай актыўнасці нейтрафільных лейкоцытаў у змывах з ран праз 3 і 5 сут пасля іх стварэння, а таксама ў крыві праз 21 сут у жывёл усіх паддоследных груп

Table 2. Indicators of the functional activity of neutrophilic leukocytes in the flushes from wounds 3 and 5 days after their creation, as well as in the blood after 21 days in the animals of all experimental groups

Паказчык	Фагацытарны індэкс нейтрафілаў у змывах з РП, %		Актыўнасць нейтрафільных лейкоцытаў і сістэмы камплементу ў крыві праз 21 сут	
	праз 3 сут	праз 5 сут	НСТ, %	СК СН50
Фізраствор (кантроль)	52,5 ± 6,5	48,25 ± 8,3	2,25 ± 0,48	94,4 ± 3,57
ЦД	68,2 ± 6,95 $p_1 = 0,1508$ $p_2 = 0,1746$	72,6 ± 8,9 $p_1 = 0,0906$ $p_2 = 0,1270$	3,50 ± 1,89 $p_1 = 0,5457$ $p_2 = 0,9999$	86,3 ± 5,57 $p_1 = 0,2513$ $p_2 = 0,2857$
КВ	63,0 ± 7,6 $p_1 = 0,3456$ $p_2 = 0,2857$	69,40 ± 7,9 $p_1 = 0,1087$ $p_2 = 0,1270$	13,7 ± 10,7 $p_1 = 0,2584$ $p_2 = 0,2857$	86,0 ± 3,06 $p_1 = 0,1129$ $p_2 = 0,1905$
КВЦД	85,25 ± 4,2 $p_1 = 0,0055$ $p_2 = 0,0286$	79,75 ± 6,3 $p_1 = 0,0230$ $p_2 = 0,0571$	9,25 ± 2,05 $p_1 = 0,0161$ $p_2 = 0,0286$	90,3 ± 1,59 $p_1 = 0,3264$ $p_2 = 0,6286$

КВЦД статыстычна значна падвышаў функцыянальную актыўнасць нейтрафілаў у крыві пацукоў, ацэненую па НСТ-тэсце, праз 21 сут пасля стварэння ПСД, у той час як адзін КВ падвышаў гэты паказчык статыстычна недаставерна. Лейкацытарная формула крыві і паказчык СК СН50 праз 21 сут пасля пашкоджання былі ў жывёл усіх груп блізкімі да кантрольных значэнняў.

Такім чынам, выяўлена, што аплікацыя на рану комплекса КВЦД статыстычна значна (а КВ – верагодна) стымулявала фагацытарную і метабалічную актыўнасць нейтрафілаў як у вобласці скурнай раны пацукоў, так і ў іх крыві. Гэтыя вынікі прыцыпова супалі з вывучэннем уплыву КВ і КВЦД на актыўнасць нейтрафільных лейкоцытаў у апэкавай ране і крыві пацукоў з апёкамі [19].

Верагодна, выяўленыя эфекты можна патлумачыць стымуляцыяй экспрэсіі рэцэптарнага апарата нейтрафілаў, узмацненнем працэсаў адгезіі, распазнання патаген-асацыяваных малекулярных патэрнаў, актывацыяй унутрыклеткавых мікробацыдных сістэм пад уздзеяннем КВ.

У ходзе мікрабіялагічнага даследавання ні ў адным з 27 пасеваў не выяўлена росту на асяроддзі Сабура, што сведчыць пра адсутнасць грыбоў. Максімальны рост у большасці проб назіраўся на ЖСА, што сведчыць пра перавагу грампазітыўнай кокавай флоры ў ране. У мікрабіялагічным даследаванні пры аналізе найбольш часта сустракаемых калоній быў выяўлены *Staphylococcus warneri*. Гэтыя мікраарганізмы прысутнічалі як на паверхні ран, так і на паверхні інтактнай скуры. У цэлым мікрабіялагічнае даследаванне не выявіла розніцы ў колькасці і характары мікрафлоры на РП у жывёл паддоследных груп, якім на рану наносілі КВ і КВЦД, адносна кантрольнай групы.

Заклучэнне. На мадэлі механічнай пласкаскай ПСР, створанай у міжлапаткавай вобласці ў лабараторных пацукоў, шляхам правядзення параўнальнага макраскапічнага, гісталагічнага, электронна-мікраскапічнага, імуналагічнага і мікрабіялагічнага аналізу ацэнена раназагойвальная актыўнасць нанесеных на рану ЦД, КВ і КВЦД. Выяўлена, што пад уздзеяннем КВ рана цалкам закрываецца эпідэрмісам амаль на суткі раней, чым у кантролі ($p > 0,05$), а пад уздзеяннем комплекса з 2-гідроксіпрапіл- β -цыкладэкстрынам – на 2,2 сут раней ($p < 0,02$). Пры гэтым у абодвух выпадках назіраецца павелічэнне тэмпаў рэгенерацыі. Стымуляцыя раназагойвання адбываецца пераважна за кошт паскарэння краявой эпідэрмізацыі, пры гэтым уплыву на кантракцыю раны не выяўлена. КВ і асабліва КВЦД актывізаваў фагацытарную і метабалічную актыўнасць нейтрафілаў як на паверхні раны, так і ў крыві жывёл. Бактэрыяльная мікрафлора, якая

прысутнічала на РП падчас загойвання, супадала з мікрафлорай інтактнай скуры, і ні КВ, ні КВЦД істотна не ўплывалі на яе склад.

Мяркуецца, што стымулюючы ўплыў КВ і асабліва КВЦД на эпідэрмізацыю раны абумоўлены нейтралізацыяй АФК, якія ўтвараюцца нейтрафільнымі лейкоцытамі на паверхні гранулячай раны – там, дзе і нарастае эпідэрміс.

Канфлікт інтарэсаў. Аўтары заяўляюць аб адсутнасці канфлікту інтарэсаў.

Спіс выкарыстаных крыніц

1. Патологическая анатомия боевых поражений и их осложнений : учеб. пособие / С. А. Повзун [и др.] ; под ред. С. А. Повзуна, Н. Д. Клочкова, М. В. Рогачёва. – СПб. : Воен.-мед. акад., 2002. – 179 с.
2. Effects of interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor-beta (TGF-beta) on neutrophil elastase release / U. Bank [et al.] // *Inflammation*. – 1995. – Vol. 19, N 1. – P. 83–99. <https://doi.org/10.1007/bf01534383>
3. Жианну, К. Запущенные или неправильно обработанные раны / К. Жианну, М. Балдан, А. Молде // *Военно-полевая хирургия. Работа хирургов в условиях ограниченности ресурсов во время вооруженных конфликтов и других ситуаций насилия : справ. изд-е / Междунар. Комитет Красного Креста*. – Женева, 2010. – Т. 1. – С. 199.
4. Polyphenols: A promising avenue in therapeutic solutions for wound care / I. Guimarães [et al.] // *Appl. Sci.* – 2021. – Vol. 11, N 3. – Art. 1230. <https://doi.org/10.3390/app11031230>
5. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects : an overview / D. Tungmunthum [et al.] // *Medicines (Basel)*. – 2018. – Vol. 5, N 3. – Art. 93. <https://doi.org/10.3390/medicines5030093>
6. Quercetin and its natural sources in wound healing management / N. Polerà [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 26, N 31. – P. 5825–5848. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180713150626>
7. Pharmacokinetic comparison between quercetin and quercetin 3-O-β-glucuronide in rats by UHPLC-MS/MS / L.-L. Yang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 35460. <https://doi.org/10.1038/srep35460>
8. Protective effects of onion-derived quercetin on glutamate-mediated hippocampal neuronal cell death / E. Yang [et al.] // *Pharmacogn. Mag.* – 2013. – Vol. 9, N 36. – P. 302–308. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.117824>
9. Small library of triazolyl polyphenols correlating antioxidant activity and stability with number and position of hydroxyl groups / M. A. Bonache [et al.] // *ACS Comb. Sci.* – 2018. – Vol. 20, N 12. – P. 694–699. <https://doi.org/10.1021/acscmbsci.8b00118>
10. The effects of quercetin supplementation on body composition, exercise performance and muscle damage indices in athletes / G. Askari [et al.] // *Int. J. Prev. Med.* – 2013. – Vol. 4, N 1. – P. 21–26.
11. Doersch, K. M. The impact of quercetin on wound healing relates to changes in αV and β1 integrin expression / K. M. Doersch, M. K. Newell-Rogers // *Exp. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 242, N 14. – P. 2765–2771. <https://doi.org/10.1177/1535370217712961>
12. Quercetin promotes diabetic wound healing via switching macrophages from M1 to M2 polarization / J. Fu [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2020. – Vol. 246. – P. 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.011>
13. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by increasing levels of VEGF and TGF-β1 / A. Gopalakrishnan [et al.] // *Indian J. Exp. Biol.* – 2016. – Vol. 54, N 3. – P. 187–195.
14. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by modulation of different cytokines and growth factors / V. Kant [et al.] // *Growth Factors*. – 2020. – Vol. 38, N 2. – P. 105–119. <https://doi.org/10.1080/08977194.2020.1822830>
15. Improved oral absorption of quercetin from quercetin phytosome®, a new delivery system based on food grade lecithin / A. Riva [et al.] // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2019. – Vol. 44, N 2. – P. 169–177. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0517-3>
16. Kaur, H. A critical appraisal of solubility enhancement techniques of polyphenols / H. Kaur, G. Kaur // *J. Pharmaceutics*. – 2014. – Vol. 2014. – Art. 180845. <https://doi.org/10.1155/2014/180845>
17. Санитарные нормы и правила «Требования к питанию населения: нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь» : № 180 : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 20.11.12 : 01.07.13 (с изм., утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 16 нояб. 2015 г. № 111). – Минск : М-во здравоохран. Респ. Беларусь, 2012. – 21 с.
18. Фармакогнозия : учеб.-метод. пособие для студентов по специальности 1-74 03 05 «Ветеринарная фармация» / Н. П. Лукашевич [и др.]. – Витебск : ВГАВМ, 2017. – 75 с.
19. Квантово-химическое моделирование электронной структуры кверцетина и ингибирование кверцетином и комплексом кверцетин-гидроксипропин-β-циклодекстрин перекисного окисления липидов в митохондриях и эритроцитах крыс / А. Г. Вейко [и инш.] // *Вест. НАН Беларусі. Сер. біял. навук.* – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 500–512.
20. Уплыў кверцэтына і яго камбінацыі з цыкладэкстрынам на загойванне апёкавых ран у лабараторных пацукоў / А. А. Бакунович [и инш.] // *Вест. НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 410–423.
21. Выкарыстанне ўдасканаленай ахоўнай камеры для мадэлявання пашкоджання скуры ў лабараторных пацукоў / А. А. Бакунович [и инш.] // *Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 28–29 янв. 2021 г. / УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; редкол. : Е. Н. Кроткова (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат.* – Гродно, 2021. – С. 51–56.
22. Новикова, И. А. Метод комплексной оценки вне- и внутриклеточных факторов бактерицидности нейтрофилов : инструкция по применению / И. А. Новикова, В. В. Железко. – Гомель, 2014. – 7 с.
23. Reynolds, E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // *J. Cell. Biol.* – 1963. – Vol. 17, N 1. – P. 208–212. <https://doi.org/10.1083/jcb.17.1.208>

24. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects / V. Witko-Sarsat [et al.] // *Laboratory Investigation. J. Tech. Meth. Pathol.* – 2000. – Vol. 80, N 5. – P. 617–653. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780067>
25. Björnsdóttir, H. Intracellular radicals in neutrophils – processing and functional implications / H. Björnsdóttir. – Gothenburg, 2015. – 55 p.
26. An investigation into the supramolecular structure, solubility, stability and antioxidant activity of rutin/cyclodextrin inclusion complex / T. A. Nguyen [et al.] // *Food Chem.* – 2013. – Vol. 136, N 1. – P. 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.104>
27. Neutrophil depletion in the early inflammatory phase delayed cutaneous wound healing in older rats: improvements due to the use of un-denatured camel whey protein / H. Ebaid [et al.] // *Diagn. Pathol.* – 2014. – Vol. 9. – Art. 46. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-46>

References

- Povzun S. A., Gerasimov S. M., Klochkov N. D., Kovalenko V. I., Rogachev M. V., Rumakin V. P. [et al.]. *Pathological anatomy of combat injuries and their complications: textbook*. Saint Petersburg, Military-medical Academy, 2002. 179 p. (in Russian).
- Bank U., Reinhold D., Kunz D., Schulz H. U., Schneemilch C., Brandt W., Ansorge S. Effects of interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor-beta (TGF-beta) on neutrophil elastase release. *Inflammation*, 1995, vol. 19, no. 1, pp. 83–99. <https://doi.org/10.1007/bf01534383>
- Zhiannu K., Baldan M., Molde A. Neglected or improperly treated wounds. *Voенно-полевая хирургия. Rabota khirurgov v usloviyakh ogranichennosti resursov vo vremya vooruzhennykh konfliktov i drugikh situatsii nasiliya. Tom 1* [Military field surgery. The work of surgeons in resource-limited settings during armed conflicts and other situations of violence. Vol. 1]. Geneva, 2010, p. 199 (in Russian).
- Guimarães I., Baptista-Silva S., Pintado M., Oliveira A. L. Polyphenols: A promising avenue in therapeutic solutions for wound care. *Applied Sciences*, 2021, vol. 11, no. 3, art. 1230. <https://doi.org/10.3390/app11031230>
- Tungmunthum D., Thongboonyou A., Pholboon A., Yangsabai A. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects : an overview. *Medicines (Basel)*, 2018, vol. 5, no. 3, art. 93. <https://doi.org/10.3390/medicines5030093>
- Polera N., Badolato M., Perri F., Carullo G., Aiello F. Quercetin and its natural sources in wound healing management. *Current Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 26, no. 31, pp. 5825–5848. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180713150626>
- Yang L.-L., Xiao N., Li X.-W., Fan Y., Alolga R. N., Sun X.-Y., Wang S.-L., Li P., Qi L.-W. Pharmacokinetic comparison between quercetin and quercetin 3-O-β-glucuronide in rats by UHPLC-MS/MS. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, p. 35460. <https://doi.org/10.1038/srep35460>
- Yang E.-J., Kim G.-S., Kim J. A., Song K.-S. Protective effects of onion-derived quercetin on glutamate-mediated hippocampal neuronal cell death. *Pharmacognosy Magazine*, 2013, vol. 9, no. 36, pp. 302–308. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.117824>
- Bonache M. A., Moreno-Fernández S., Miguel M., Sabater-Muñoz B., González-Muñoz R. Small library of triazolyl polyphenols correlating antioxidant activity and stability with number and position of hydroxyl groups. *ACS Combinatorial Science*, 2018, vol. 20, no. 12, pp. 694–699. <https://doi.org/10.1021/acscombsci.8b00118>
- Askari G., Ghiasvand R., Paknahad Z., Karimian J., Rabiee K., Sharifrad G., Feizi A. The effects of quercetin supplementation on body composition, exercise performance and muscle damage indices in athletes. *International Journal of Preventive Medicine*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 21–26.
- Doersch K. M., Newell-Rogers M. K. The impact of quercetin on wound healing relates to changes in αV and β1 integrin expression. *Experimental Biology and Medicine*, 2017, vol. 242, no. 14, pp. 2765–2771. <https://doi.org/10.1177/1535370217712961>
- Fu J., Huang J., Lin M., Xie T., You T. Quercetin promotes diabetic wound healing via switching macrophages from M1 to M2 polarization. *Journal of Surgical Research*, 2020, vol. 246, pp. 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.09.011>
- Gopalakrishnan A., Ram M., Kumawat S., Tandan S., Kumar D. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by increasing levels of VEGF and TGF-β1. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2016, vol. 54, no. 3, pp. 187–195.
- Kant V., Jangir B. L., Kumar V., Nigam A., Sharma V. Quercetin accelerated cutaneous wound healing in rats by modulation of different cytokines and growth factors. *Growth Factors*, 2020, vol. 38, no. 2, pp. 105–119. <https://doi.org/10.1080/08977194.2020.1822830>
- Riva A., Ronchi M., Petrangolini G., Bosisio S., Allegrini P. Improved oral absorption of quercetin from quercetin phytosome®, a new delivery system based on food grade lecithin. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2019, vol. 44, no. 2, pp. 169–177. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0517-3>
- Kaur H., Kaur G. A critical appraisal of solubility enhancement techniques of polyphenols. *Journal of Pharmaceutics*, 2014, vol. 2014, art. 180845. <https://doi.org/10.1155/2014/180845>
- Sanitary norms and rules “Nutrition requirements: norms of physiological needs for energy and nutrients for different groups of the population of the Republic of Belarus”: No. 180: approved. Ministry of Health Resp. Belarus 20.11.12: 01.07.13 (with changes, approved by the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of November 16, 2015 № 111). Minsk, Ministry of Health. Resp. Belarus, 2012. 21 p. (in Russian).
- Lukashevich N. P., Kovaleva I. V., Shloma T. M., Shimko I. I. 18. Pharmacognosy: a textbook for students majoring in specialty 1-74 03 05 “Veterinary Pharmacy”. Vitebsk, Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, 2017. 75 p. (in Russian).
- Veiko A. G., Il'ich T. V., Lapshina E. A., Buko V. U., Zavodnik I. B. Quantum-chemical modeling of the electronic structure of quercetin and inhibition by quercetin and quercetin-hydroxypropyl-β-cyclodextrin complex of lipid peroxidation

in mitochondria and red blood cells of rats. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2018, vol. 63, no. 4, pp. 500–512 (in Russian).

20. Bakunovich A. A., Astrouski A. A., Shlyakhtun A. G., Maroz V. L., Astrouskaya A. B., Melamed U. D., Buko V. U. Effect of quercetin and its combination with cyclodextrin on the healing of burn wounds in laboratory rats. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 410–423 (in Belarusian).

21. Bakunovich A. A., Astrouski A. A., Buka V. U., Raduta A. F., Yarashenka Yu. U. Use of an advanced protective camera to simulate skin damage in laboratory rats. *Aktual'nye problemy meditsiny: sbornik materialov itogovoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (Grodno, 28–29 yanvarya 2021)* [Actual problems of medicine: collection of materials of the final scientific and practical conference (Grodno, January 28–29, 2021)]. Grodno, 2020, pp. 51–56 (in Belarusian).

22. Novikova I. A., Zhelezko V. V. *Method of complex assessment of extracellular and intracellular factors of neutrophil bactericidal activity: instructions for use*. Gomel, 2014. 7 p. (in Russian).

23. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *Journal of Cell Biology*, 1963, vol. 17, no. 1, pp. 208–212. <https://doi.org/10.1083/jcb.17.1.208>

24. Witko-Sarsat V., Rieu P., Descamps-Latscha B., Lesavre P., Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. *Laboratory Investigation. Journal of Technical Methods and Pathology*, 2000, vol. 80, no. 5, pp. 617–653. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780067>

25. Björnsdóttir H. *Intracellular radicals in neutrophils – processing and functional implications*. Gothenburg, 2015. 55 p.

26. Nguyen T. A., Liu B., Zhao J., Thomas D. S., Hoek J. M. An investigation into the supramolecular structure, solubility, stability and antioxidant activity of rutin/cyclodextrin inclusion complex. *Food Chemistry*, vol. 136, no. 1, pp. 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.07.104>

27. Ebaid H. Neutrophil depletion in the early inflammatory phase delayed cutaneous wound healing in older rats: improvements due to the use of un-denatured camel whey protein. *Diagnostic Pathology*, 2014, vol. 9, art. 46. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-46>

Інфармацыя пра аўтараў

Бакунович Аляксей Аляксеевіч – мал. навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: baptist.alexei@mail.ru

Бuko Вячаслаў Ульянавіч – д-р біял. навук, прафесар, загадчык аддзела. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: vu.buko@tut.by

Сідаровіч Алена Анатольеўна – асістэнт. Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт (вул. Горкага, 80, 230009, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: elenasidm@rambler.ru

Астроўская Аксана Барысаўна – канд. біял. навук, дацэнт, ст. навук. супрацоўнік. Гродзенскі дзяржаўны медыцынскі ўніверсітэт (вул. Горкага, 80, 230009, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: astrowskaja@gmail.com

Мароз Валянціна Леапольдаўна – навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: valmor655@gmail.com

Ярашэнка Юлія Уладзіміраўна – мал. навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: julia2222@yandex.ru

Астроўскі Аляксандр Аляксандравіч – д-р мед. навук, прафесар, вяд. навук. супрацоўнік. Інстытут біяхіміі біялагічна актыўных злучэнняў НАН Беларусі (БЛК, 50, 230030, г. Гродна, Рэспубліка Беларусь). E-mail: astrowski@gmail.com

Information about the authors

Aliaksei A. Bakunovich – Junior Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: baptist.alexei@mail.ru

Vyachaslau U. Buko – D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Department. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: vu.buko@tut.by

Alena A. Sidarovich – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: elenasidm@rambler.ru

Aksana B. Astrowskaja – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Senior Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: astrowskaja@gmail.com

Valiantsina L. Maroz – Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: valmor655@gmail.com

Yulia V. Yarashenka – Junior Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: julia2222@yandex.ru

Aliaksandr A. Astrowski – D. Sc. (Med.), Professor, Leading Researcher. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (50, BLK, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: astrowski@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.89-008.441.44-036-048.445

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-230-239>

Поступила в редакцию 02.02.2022

Received 02.02.2022

**С. В. Давидовский¹, Ж. А. Ибрагимова², А. В. Гончарик², Л. В. Картун², Н. Н. Леонов³,
С. Е. Семерихина², И. С. Залеская⁴, А. Н. Третьяк⁴, Ю. М. Микицкий⁵, А. В. Байкова¹**

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

³Институт социологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

⁴Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Республика Беларусь

⁵Республиканское унитарное предприятие «Академфарм» НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ СЕРОТОНИНА, НОРАДРЕНАЛИНА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И СУИЦИДАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

Аннотация. Лабораторное исследование крови является одним из наиболее перспективных методов определения биомаркеров суицидального риска благодаря своей доступности, а также по той причине, что некоторые нейромедиаторы и нейропептиды (например, норадреналин и серотонин) могут проникать через гематоэнцефалический барьер, достигая периферического кровообращения.

Цель исследования – выявить зависимость между содержанием норадреналина и серотонина в периферической крови и выраженностью суицидальной активности.

В ходе исследования было сформировано три группы: лица, использовавшие высоколетальные способы самоповреждения (ГЛИВС); лица, совершившие суицидальную попытку другими различными способами (ГЛССРС); лица, пережившие психосоциальный стресс и ранее суицидальных попыток не совершавшие (ГС – группа сравнения).

Содержание серотонина и норадреналина в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа на спектрофотометре Stat Fax 2100 согласно инструкции производителя к диагностическим наборам.

Выраженность депрессии оценивали с использованием шкалы Монтгомери–Асбрега, уровень мотивации к совершению суицида – с использованием аналоговой шкалы.

Наибольший уровень серотонина и норадреналина в периферической крови отмечался в ГЛССРС, у половины обследованных (50 %) в данной группе депрессия не определялась, выраженность мотивации была статистически значимо ниже, чем в ГЛИВС, но выше, чем в ГС, где показатель содержания норадреналина в периферической крови был значимо выше, чем в ГЛИВС. Наименьший уровень норадреналина отмечался в ГЛИВС, где уровень серотонина находился на границе физиологической нормы (среднее значение – 60,4 нг/мл, физиологическая норма – 50–220 нг/мл). В ГС уровень серотонина был ниже физиологической нормы (36 нг/мл), а выраженность депрессии соответствовала показателям ГЛИВС, однако в ГЛИВС преобладали лица с выраженным депрессивным расстройством (ГЛИВС – 23,1 %, ГС – 12,3 %).

Таким образом, низкие показатели содержания серотонина и норадреналина в периферической крови могут свидетельствовать о риске совершения суицида при наличии мотивации к его совершению.

Ключевые слова: серотонин, мотивация, суицид, суицидальная попытка, норадреналин, депрессия

Для цитирования: Анализ взаимосвязей между содержанием серотонина, норадреналина в периферической крови и суицидальным поведением / С. В. Давидовский [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 230–239. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-230-239>

**Siarhey V. Davidouski¹, Janna A. Ibragimova², Antonina V. Goncharik², Ludmila V. Kartun², Nikolay N. Leonov³,
Stella E. Semirykhina², Irina S. Zaleskaya⁴, Andrey N. Tretyk⁴, Yuriy M. Mikitski⁵, Alexandra V. Baikova¹**

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

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Institute of Sociology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

⁴Republican Research and Practice Mental Health Center, Minsk, Republic of Belarus

⁵Republican unitary production enterprise “Academpharm”, Minsk, Republic of Belarus

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN THE CONTENT OF SEROTONIN AND NORADRENALINE IN THE PERIPHERAL BLOOD AND THE SUICIDAL BEHAVIOR

Abstract. Laboratory blood testing is one of the most promising methods for determining the suicidal risk biomarkers because some neurotransmitters and neuropeptides such as norepinephrine and serotonin can penetrate through the blood-brain barrier.

Three groups were formed: the persons who used the highly lethal methods of self-harm (PUHMS); the persons who made a suicidal attempt in different ways (PSA); the persons who experienced psychosocial stress and previously did not commit suicide attempts (comparison group, GS).

The content of serotonin and norepinephrine in blood plasma was determined by the enzyme immunoassay on a Stat Fax 2100 spectrophotometer.

The depression severity was assessed using the Montgomery–Asbrega scale, the motivation to commit suicide was assessed using an analog scale.

The highest level of serotonin and noradrenaline was observed in the PSA; in half of this group (50 %), depression was not determined, the motivation severity was statistically significantly lower than in the PUHMS, but higher than in the GS where the noradrenaline content in the peripheral blood was significantly higher than in the PUHMS. The lowest norepinephrine level was noted in the GLIVS where the serotonin level was within the physiological norm (the mean value is 60.4 ng/ml, the physiological norm is 50–220 ng/ml). In the GS, the serotonin level was below the physiological norm (36 ng/ml), and the depression severity corresponded to the PUHMS indicators, however, in the PUHMS, persons with severe depressive disorder predominated (PUHMS – 23.1 %, GS – 12.3 %).

The low levels of serotonin and norepinephrine in the peripheral blood may indicate the risk of committing suicide.

Keywords: serotonin, motivation, suicide, suicidal attempt, norepinephrine, depression

For citation: Davidouski S. V., Ibragimova J. A. Goncharik A. V., Kartun L. V., Leonov N. N., Semiarykhina S. E., Zaleskaya I. S., Tretyk A. N., Mikitski Yu. M., Baikova A. V. Analysis of the relationships between the content of serotonin and noradrenaline in the peripheral blood and the suicidal behavior. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 230–239 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-230-239>

Введение. Наиболее сильным индикатором совершения самоубийства является одна или несколько суицидальных попыток. Однако суицидальную попытку в течение года совершает только 0,5–1 % лиц [1–3], в течение последующих 2 лет – уже 12 % [4]. Это делает актуальным поиск индикаторов риска возможного самоубийства среди лиц, совершивших суицидальную попытку.

По сравнению с другими медицинскими дисциплинами использование биомаркеров в психиатрии связано со специфическими проблемами, первой из которых является ограниченный доступ к центральной нервной системе пациентов. Это одна из причин, по которой исследования сосредоточены на периферических биомаркерах. Данные об особенностях метаболизма у самоубийц стали накапливаться с конца 1970-х годов. Оказалось, что в крови и моче самоубийц концентрация 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (метаболита норадреналина) была ниже, чем у пациентов без суицидальных попыток [5]. Однако в случаях суицида у пациентов с расстройством личности концентрация этого метаболита, наоборот, повышалась [6].

Норадреналин проявляет свою активность в первую очередь в области гипоталамуса и других структур лимбической системы. С его действием обычно связывают реакцию на стресс, физиологические влечения, эмоции, некоторые процессы памяти. Серотонин перемещается по тем же нервным волокнам, но образуется в нейронах, имеющих отношение к чувству тревоги и нарушениям сна. Последние исследования в области физиологии мозга показали, что система мозга, чувствительная к норадреналину, обладает выраженным влиянием на систему, чувствительную к серотонину. Оказалось, что нервные клетки, чувствительные к норадреналину, контролируют скорость высвобождения серотонина посредством влияния на окончания нейронов, расположенных на телах серотонинергических нейронов. Увеличение же возбудимости серотонинергических нейронов в свою очередь усиливает выброс серотонина в нервных окончаниях [7]. Изучение функции периферических рецепторов и синтез серотонина в тромбоцитах крови при различных психических расстройствах позволило обнаружить снижение уровня серотонина у пациентов с суицидальным поведением по сравнению с его содержанием у лиц, не склонных к совершению суицида [8–10].

Цель данного исследования – выявление зависимости между содержанием норадреналина и серотонина в периферической крови и выраженностью суицидальной активности.

Материалы и методы исследования. Для проведения исследований нами было сформировано три группы: лица, совершившие суицидальную попытку с использованием высоколетальных способов ухода из жизни (ГЛИВС) – в основном путем повешения, что характерно для истинного суицида; лица, совершившие суицидальную попытку другими различными способами (ГЛССРС), что в контексте данного исследования определяется как парасуицид; лица, пережившие психосоциальный стресс, у которых было диагностировано «адаптационное расстройство», ранее суицидальных попыток не совершавшие (ГС – группа сравнения).

Половозрастной состав исследуемых групп формировался на основании данных 8-летнего наблюдения (с 2007 по 2014 г.) за суицидальным поведением жителей г. Минска. Установлено,

что среди лиц, совершивших суицид, преобладали лица мужского пола (75 % от числа обследованных) в возрасте старше 40 лет [2]. Более поздние наблюдения за суицидальным поведением жителей Минской области в период за 2015–2019 гг. подтвердили обоснованность данного наблюдения [3].

Определение содержания серотонина и норадреналина в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа на спектрофотометре Stat Fax 2100 согласно инструкции производителя к диагностическим наборам.

Оценивались также выраженность расстройств настроения депрессивного спектра с использованием шкалы Монтгомери–Асбрга и выраженность мотивации к совершению суицида по аналоговой шкале (подана международная заявка №2020/EA/0055 от 27.08.2020 на выдачу евразийского патента, 28.01.2021 получено уведомление о положительном результате формальной экспертизы).

Гипотеза о наличии статистической взаимосвязи между серотонином, норадреналином и принадлежностью к группе проверялась по непараметрическим критериям Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни, вычислялись также средние арифметические значения переменных. Обработку данных осуществляли с помощью пакета программ SPSS Statistics 22.

Результаты и их обсуждение. Исследуемые показатели (серотонин и норадреналин) являются непрерывными количественными переменными, которые, как показал анализ выборки, не подчинялись нормальному закону распределения и характеризовались наличием нетипичных значений – выбросов (рис. 1, 2). Классификация выбросов производилась в соответствии с мето-

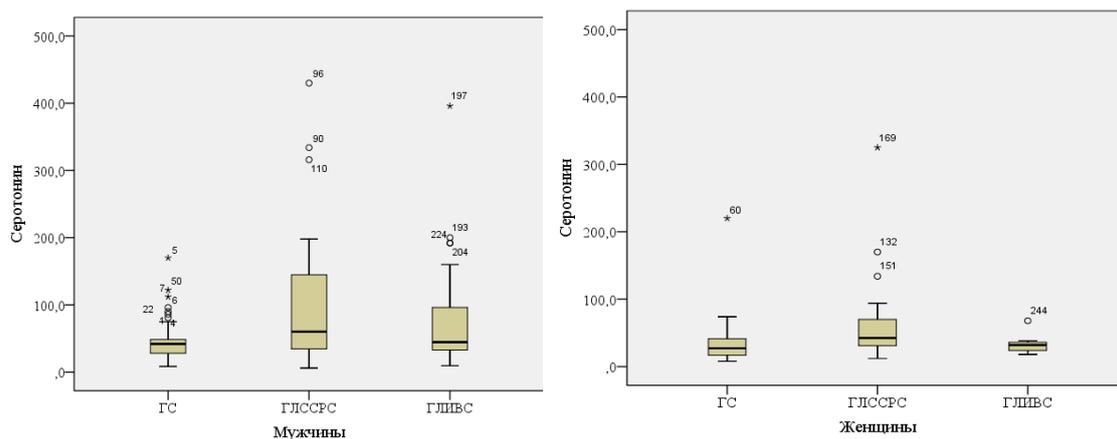


Рис. 1. Квартильные диаграммы с выбросами для распределений серотонина

Fig. 1. Quartile charts with the outliers for serotonin distributions

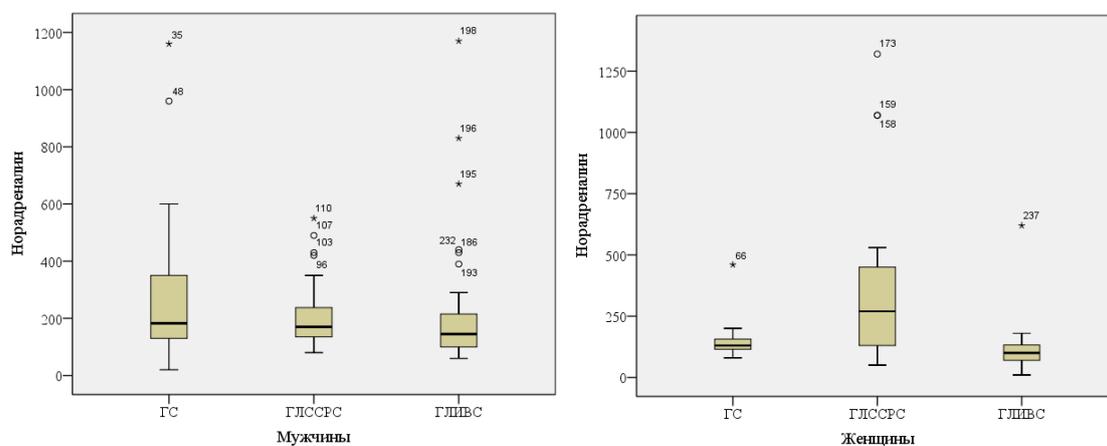


Рис. 2. Квартильные диаграммы с выбросами для распределений норадреналина

Fig. 2. Quartile charts with the outliers for distributions of norepinephrine

дикой и терминологией Тьюки [11], расчеты проводились для каждой группы отдельно по мужчинам и женщинам.

У мужчин были выявлены 4 экстремальных выброса серотонина (3 в ГС и 1 в ГЛИВС), у женщин – 2 (1 в ГС и 1 в ГЛИВС).

У мужчин имелось 5 экстремальных выбросов норадреналина (1 в ГС, 1 в ГЛССРС и 3 в ГЛИВС), у женщин – 2 (1 в ГС и 1 в ГЛИВС).

Анализ взаимосвязей между переменными проводился для исходной выборки и для выборки, из которой были исключены значения переменных, классифицированные как экстремальные выбросы (табл. 1).

Таблица 1. Взаимосвязь между уровнем серотонина (нг/мл) и принадлежностью к исследуемой группе без разделения по полу, с учетом и без учета выбросов

Table 1. Relationship between the serotonin levels (ng/ml) and the belonging to the study group without sex differentiation, with and without outliers

Показатель	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС	Значимость
Исходная выборка: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Ме (25 %; 75 %)	66	55	54	0,012
	43,7	83,3	66,6	
	39,0 (20,4; 45,3) ^a	50,0 (31,5; 104,3) ^b	38,0 (31,0; 86,8)	
Улучшенная выборка: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Ме (25 %; 75 %)	62	54	53	0,002
	36,5	78,9	60,4	
	38,5 (19,8; 42,0) ^a	49,5 (31,4; 96,6) ^b	38,0 (31,0; 83,7) ^b	

Примечание. Здесь и в табл. 2–9: а, б – значимость различий по критерию Манна–Уитни на уровне $p \leq 0,05$.

В обеих выборках имелись значимые различия между тремя группами, обусловленные главным образом различиями в уровне серотонина между ГС и ГЛССРС. Исключение небольшого количества экстремальных выбросов улучшило достигнутую значимость различий между группами и привело к появлению значимых различий между ГС и ГЛИВС. Характер различий между лицами мужского пола трех групп были аналогичными (табл. 2).

Таблица 2. Взаимосвязь между уровнем серотонина (нг/мл) у лиц мужского пола и их принадлежностью к группе

Table 2. Relationships between the serotonin level (ng/ml) in the males and their belonging to the group

Показатель	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС	Значимость
Исходная выборка: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Ме (25 %; 75 %)	50	25	44	0,014
	44,8	109,2	74,2	
	42,0 (27,0; 48,6) ^a	60,0 (33,8; 144,7) ^b	44,5 (33,0; 98,1)	
Улучшенная выборка: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Ме (25 %; 75 %)	47	25	43	0,004
	39,1	109,2	66,7	
	39,5 (24,0; 45,1) ^a	60,0 (33,8; 144,7) ^b	44,0 (33,0; 92,4) ^b	

Наибольшим был показатель в ГЛССРС, наименьшим – в ГС (табл. 2). Статистически значимые различия отмечались между ГС и ГЛССРС, а также между ГС и ГЛИВС.

У лиц женского пола статистически значимые различия обнаруживались только в улучшенной выборке и характеризовались теми же особенностями, что и в основной выборке: уровень серотонина в ГС – наименьший, в ГЛССРС – наибольший (табл. 3).

Таблица 3. Взаимосвязь между уровнем серотонина (нг/мл) у лиц женского пола и их принадлежностью к группе

Table 3. Relationships between the serotonin level (ng/ml) in the females and their belonging to the group

Показатель	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС	Значимость
Исходная выборка: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Me (25 %; 75 %)	16	30	10	0,054
	40,4	61,8	33,4	
	27,2 (16,0; 41,2)	42,5 (29,8; 70,4)	31,9 (23,1; 36,6)	
Улучшенная выборка: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Me (25 %; 75 %)	15	29	10	0,004
	28,4	52,7	33,4	
	26,0 (15,0; 41,2) ^a	38,0 (28,5; 70,0) ^b	31,9 (23,1; 36,6)	

При анализе показателей норадреналина в периферической крови пациентов отмечалось наличие значимых различий между тремя группами как до исключения выбросов, так и после их исключения. Это было обусловлено различиями в содержании норадреналина в периферической крови между ГЛССРС и ГЛИВС. Уровень норадреналина в ГЛИВС был значимо ниже, чем в ГЛССРС, а в улучшенной выборке – еще и в ГС (табл. 4).

Таблица 4. Взаимосвязь между уровнем норадреналина (нг/мл) и принадлежностью к группе

Table 4. Relationships between the norepinephrine level (ng/ml) and the belonging to the group

Показатель	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС	Значимость
Исходная выборка: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Me (25 %; 75 %)	58	58	57	0,003
	226,8	284,3	192,8	
	156,4 (120,0; 227,5)	208,0 (130,0; 367,5) ^a	130,0 (90,0; 185,0) ^b	
Улучшенная выборка: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Me (25 %; 75 %)	56	57	53	0,000
	206,0	279,6	145,3	
	152,8 (120,0; 190,0) ^a	200,0 (130,0; 349,1) ^a	120,0 (90,0; 175,8) ^b	

У лиц мужского пола значимость различий между группами была хуже, чем в целом по выборке. Исключение небольшого количества экстремальных выбросов улучшило достигнутую значимость различий между тремя группами и обусловило появление попарных различий между ГЛИВС и остальными группами, значимость которых с учетом поправки Бонферрони находилась на границе допустимой (0,054 для ГЛИВС-ГС и 0,056 для ГЛИВС-ГЛССРС). При этом статистически значимые различия между ГС и ГЛССРС отсутствовали, а абсолютные показатели в периферической крови различались незначительно (табл. 5).

У лиц женского пола в обеих группах имелись значимые различия между ГЛССРС и двумя остальными группами. Уровень норадреналина в ГЛССРС был значимо выше, чем в двух остальных группах. Таким образом, у женщин, как и мужчин, уровень норадреналина в ГЛИВС был самый низкий (табл. 6).

Распределения уровня депрессии в группах не противоречат нормальному закону распределения, за исключением распределений в группах женщин, где выборки малы. С учетом этого для исследования взаимосвязи между уровнем депрессии и принадлежностью к группе выполнялся анализ распределений группированных интервалов по критерию χ^2 и дисперсионный анализ ANOVA для средних значений (кроме женщин). Различия между группами женщин исследовались по непараметрическим критериям.

Таблица 5. Взаимосвязь между уровнем норадреналина (нг/мл) у лиц мужского пола и их принадлежностью к группе

Table 5. Relationships between the norepinephrine level (ng/ml) in the males and their belonging to the group

Показатель	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС	Значимость
Исходная выборка: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Ме (25 %; 75 %)	42	28	44	0,130
	255,0	218,4	210,5	
	182,5 (130,0; 355,0)	170,0 (132,5; 238,8)	145,0 (95,0; 215,9)	
Выборка без выбросов: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Ме (25 %; 75 %)	41	27	41	0,039
	232,9	206,1	160,8	
	180,0 (130,0; 340,0) ^a	170,0 (130,0; 235,0) ^a	130 (90,0; 185,0) ^b	

Таблица 6. Взаимосвязь между уровнем норадреналина (нг/мл) у лиц женского пола и их принадлежностью к группе

Table 6. Relationships between the norepinephrine level (ng/ml) in the females and their belonging to the group

Показатель	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС	Значимость
Исходная выборка: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Ме (25 %; 75 %)	16	30	13	0,003
	152,9	345,8	132,7	
	130,0 (112,5; 158,2) ^a	270,0 (130,0; 450,0) ^b	100,0 (55,0; 132,7) ^a	
Выборка без выбросов: содержание серотонина в перифер. крови среднее значение Ме (25 %; 75 %)	15	30	12	0,000
	132,4	345,8	92,1	
	130,0 (110,0; 152,8) ^a	270,0 (130,0; 450,0) ^b	100,0 (47,5; 129,5) ^a	

Таблица 7. Взаимосвязь между уровнем депрессии и принадлежностью к группе

Table 7. Relationships between the depression level and the belonging to the group

Показатель	Кол-во пациентов, %		
	ГС (n = 57)	ГЛССРС (n = 54)	ГЛИВС (n = 52)
Уровень депрессии, баллы:			
0–15	22,8 ^a	50,0 ^b	15,4 ^a
16–25	43,9	29,6	40,4
26–30	21,1	16,7	21,2
более 30	12,3	3,7 ^a	23,1 ^b
Среднее значение	22,0 ^a	16,5 ^b	24,8 ^a
Значимость по χ^2	0,001		
Значимость ANOVA	0,000		

В ГЛССРС преобладали лица, у которых расстройства настроения депрессивного спектра не обнаруживались (50 %), в ГС и ГЛИВС – лица с малыми депрессивными эпизодами (больше их отмечалось в ГС, в ГЛИВС чаще встречались лица с выраженной депрессией) (табл. 7).

Распределение расстройств депрессивного спектра у лиц мужского пола соответствовала основной выборке (табл. 8).

У лиц женского пола ГЛИВС преобладали лица с выраженной депрессией (табл. 9).

Анализ уровня мотивации показал, что между исследуемыми группами имеются выраженные различия (табл. 10).

Таблица 8. Взаимосвязь между уровнем депрессии у лиц мужского пола и их принадлежностью к группе

Table 8. Relationships between the depression level in the males and their belonging to the group

Показатель	Кол-во пациентов, %		
	ГС (n = 42)	ГЛССРС (n = 25)	ГЛИВС (n = 42)
Уровень депрессии, баллы:			
0–15	16,7 ^a	72,0 ^b	16,7 ^a
16–25	47,6 ^a	16,0 ^b	42,9
26–30	21,4	12,0	21,4
более 30	14,3		19,0
Среднее значение	23,1 ^a	13,6 ^b	24,1 ^a
Значимость по χ^2	0,000		
Значимость (ANOVA)	0,000		

Таблица 9. Взаимосвязь между выраженностью депрессии у лиц женского пола и их принадлежностью к группе

Table 9. Relationships between the severity of depression in females and their belonging to the group

Показатель	Кол-во пациентов, %		
	ГС (n = 15)	ГЛССРС (n = 29)	ГЛИВС (n = 10)
Уровень депрессии, баллы:			
0–15	40,0	31,0	10,0
16–25	33,3	41,4	30,0
26–30	20,0	20,7	20,0
более 30	6,7	6,9	40,0
Среднее значение	18,7	19,0 ^a	27,5 ^b
Значимость по χ^2	0,167		
Значимость по критерию Краскела–Уоллеса между тремя группами	0,009		

Таблица 10. Взаимосвязь между уровнем мотивации и принадлежностью к группе

Table 10. Relationships between the motivation level and the belonging to the group

Показатель	ГС (n = 57)	ГЛССРС (n = 54)	ГЛИВС (n = 52)
Среднее значение уровня мотивации	0,82	4,87	8,56
ГС-ГЛССРС*	0,000		
ГС-ГЛИВС*	0,000		
ГЛССРС-ГЛИВС*	0,000		

*Значимость различий по критерию Манна–Уитни.

Проведенное исследование позволило установить, что содержание серотонина и норадреналина в периферической крови различалось в зависимости от принадлежности к группе (см. табл. 1, 4). Наибольший уровень серотонина наблюдался в ГЛССРС, наименьший – в ГС, после исключения выбросов отмечались статистически значимые различия между всеми тремя группами, вне зависимости от пола. В то же время наиболее выраженный уровень депрессии отмечался не только в ГС (22 балла), но и в ГЛИВС (24 балла), где лиц с большими депрессивными эпизодами было больше, однако различия между исследуемыми группами по выраженности депрессии не были статистически значимы, при этом выраженность мотивации к совершению суицида в ГС фактически отсутствовала (0,82 балла). Данные группы статистически значимо различались и по уровню норадреналина в периферической крови (наиболее низкий отмечался в ГЛИВС, полученные различия были статистически значимы) вне зависимости от пола.

Наибольший уровень серотонина и норадреналина в периферической крови отмечался в ГЛССРС, в которой преобладали лица, у которых депрессивное расстройство не обнаруживалось (у 50 %

обследованных), а выраженность мотивации к совершению суицида была значимо ниже, чем в ГЛИВС, но выше, чем в ГС (различия статистически достоверны), при этом показатель содержания норадреналина в периферической крови был значимо выше, чем в ГЛИВС.

Снижение серотонинергической функции у животных и человека усиливает агрессивное и импульсивное поведение, тогда как его повышение уменьшает такие проявления. На гипофункцию серотонина при суициде указывает большинство исследований, касающихся исследования уровня серотонина или его основного метаболита 5-НПAA в стволе мозга [6, 12]. Результаты изучения ствола мозга хорошо согласуются с данными по рецепторам коры мозга и с сообщениями о низком содержании серотонина и уровнях 5-НПAA в спинномозговой жидкости у людей, в анамнезе которых отмечаются серьезные суицидальные попытки независимо от психиатрического диагноза. В настоящее время установлено, что у пациентов с депрессией, совершивших суицид, уровень серотонина достоверно ниже в плазме крови и тромбоцитах [13]. В нашем исследовании установлено наличие низких показателей серотонина в периферической крови в ГЛИВС (среднее значение – 60,4 нг/мл при физиологической норме 50–220 нг/мл). Однако данные показатели серотонина были выше, чем в ГС (см. табл. 1), где мотивация к совершению суицида отсутствовала (0,83 балла), а расстройства депрессивного спектра были менее выражены по сравнению с ГЛИВС (различия статистически незначимы). Низкие показатели содержания серотонина в периферической крови ГЛИВС сочетались с низкими показателями норадреналина. Следует отметить, что сильное волнение или возбуждение ассоциировано с норадренергической активностью и характеризуется сверхактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [14]. Такая сверхактивность может приводить к истощению норадреналина и может проявиться в виде низких показателей в периферической крови, что и было отмечено нами у лиц, склонных к истинному суицидальному поведению (ГЛИВС), в отличие от лиц, склонных к самоповреждающему поведению (ГЛССРС). В ГЛССРС отмечались наиболее высокие показатели норадреналина в периферической крови, что могло способствовать импульсивности в поведении вследствие гиперактивности норадренергической системы (НРА) в ответ на переживаемый индивидом психоэмоциональный стресс.

Таким образом, установлено, что для лиц с более высокими показателями норадреналина в периферической крови характерна более низкая мотивация к совершению самоповреждения даже несмотря на наличие расстройств депрессивного спектра (ГС). Это может свидетельствовать о том, что суицид связан не столько с гиперактивностью НРА, о чем могут свидетельствовать высокие показатели норадреналина в периферической крови, но и с истощаемостью данного нейротрансмиттера в связи с его избыточным освобождением в ответ на испытываемый индивидом длительный психоэмоциональный стресс.

Заключение. Низкие показатели содержания серотонина и норадреналина в крови могут свидетельствовать о риске совершения суицида в ситуации переживаемого психосоциального стресса при наличии мотивации к совершению суицида.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Войцех, В. Ф. Клиническая суицидология / В. Ф. Войцех. – М. : Миклош, 2007. – 280 с.
2. Давидовский, С. В. Особенности суицидального поведения жителей г. Минска / С. В. Давидовский // *Здравоохранение*. – 2016. – № 3. – С. 72–77.
3. Давидовский, С. В. Особенности суицидального поведения у жителей Минской области / С. В. Давидовский // *Здравоохранение*. – 2021. – № 4. – С. 5–11.
4. Краснова, П. В. Отражение проблем суицидов и суицидального поведения на 22-м Европейском конгрессе психиатров / П. В. Краснова, М. М. Денисенко // *Вестн. психиатрии и психологии Чувашии*. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 112–126.
5. Studies of amine metabolites in depressed patients. Relationship to suicidal behavior / S. K. Secunda [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1986. – Vol. 487. – P. 231–242. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1986.tb27902.x>
6. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites / G. L. Brown [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1979. – Vol. 1, N 2. – P. 131–139. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(79\)90053-2](https://doi.org/10.1016/0165-1781(79)90053-2)
7. de Boer, T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission / T. de Boer // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 10, suppl. 4. – P. 19–23. <https://doi.org/10.1097/00004850-199512004-00004>

8. Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior / G. N. Pandey [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, N 6. – P. 850–855. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.850>
9. Serotonin receptors in platelets of bipolar and schizoaffective patients: effect of lithium treatment / G. N. Pandey [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2003. – Vol. 170, N 2. – P. 115–123. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1530-y>
10. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis / D. Marcinko [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2007. – Vol. 150, N 1. – P. 105–108. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.08.012>
11. Тьюки, Дж. Анализ результатов наблюдения. Разведочный анализ / Дж. Тьюки. – М.: Мир, 1981. – 693 с.
12. Blasco-Fontecilla, H. Biomarkers of suicide: predicting the predictable? / H. Blasco-Fontecilla, M. A. Oquendo // *Understanding Suicide. From Diagnosis to Personalized Treatment* / ed. P. Courtet. – Cham, 2016. – P. 77–83.
13. Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts / L. G. Almeida-Montes [et al.] // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2000. – Vol. 25, N 4. – P. 371–377.
14. Morphological changes in adrenals from victims of suicide in relation to altered apoptosis / H. S. Willenberg [et al.] // *Endocrin. Res.* – 1998. – Vol. 24, N 3–4. – P. 963–967. <https://doi.org/10.3109/07435809809032717>

References

1. Voitsek V. F. *Clinical suicidology*. Moscow, Miklosh Publ., 2007. 280 p. (in Russian).
2. Davidouskii S. V. Features of suicidal behavior among residents of Minsk. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2016, no. 3, pp. 72–77 (in Russian).
3. Davidouskii S. V., Katargina E. L., Aleksandrov A. A., Baikova I. A. Specific features of Minsk region residents' suicidal behavior. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2021, no. 4, pp. 5–11 (in Russian).
4. Krasnova P. V., Denisenko M. M. Reflection of suicide and suicidal behavior problems at 22nd European congress of psychiatrists. *Vestnik psikiatrii i psikhologii Chuvashii* [The bulletin of Chuvash psychiatry and psychology], 2015, vol. 11, no. 1, pp. 112–126 (in Russian).
5. Secunda S. K., Cross C. K., Koslow S., Katz M. M., Kocsis J. H., Maas J. W. Studies of amine metabolites in depressed patients. Relationship to suicidal behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1986, vol. 487, pp. 231–242. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1986.tb27902.x>
6. Brown G. L., Goodwin F. K., Ballenger J. C., Goyer P. F., Major L. F. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Research*, 1979, vol. 1, no. 2, pp. 131–139. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(79\)90053-2](https://doi.org/10.1016/0165-1781(79)90053-2)
7. de Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *International Clinical Psychopharmacology*, 1995, vol. 10, suppl. 4, pp. 19–23. <https://doi.org/10.1097/00004850-199512004-00004>
8. Pandey G. N., Pandey S. C., Dwivedi Y., Sharma R. P., Janicak P. G., Davis J. M. Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. *American Journal of Psychiatry*, 1995, vol. 152, no. 6, pp. 850–855. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.850>
9. Pandey G. N., Pandey S. C., Ren X., Dwivedi Y., Janicak P. G. Serotonin receptors in platelets of bipolar and schizoaffective patients: effect of lithium treatment. *Psychopharmacology (Berlin)*, 2003, vol. 170, no. 2, pp. 115–123. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1530-y>
10. Marcinko D., Pivac N., Martinac M., Jakovljević M., Mihaljević-Peles A., Muck-Seler D. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Research*, 2007, vol. 150, no. 1, pp. 105–108. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.08.012>
11. Tukey J. W. *Exploratory data analysis*. Reading, Addison-Wesley Pub. Co., 1977. 688 p.
12. Blasco-Fontecilla H., Oquendo M. A. Biomarkers of suicide: predicting the predictable? *Understanding Suicide. From Diagnosis to Personalized Treatment*. Cham, 2016, pp. 77–83.
13. Almeida-Montes L. G., Valles-Sanchez V., Moreno-Aguilar J., Chavez-Balderas R. A., García-Marín J. A., Cortés Sotres J. F., Hheinze-Martin G. Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2000, vol. 25, no. 4, pp. 371–377.
14. Willenberg H. S., Bornstein S. R., Dumser T., Ehrhart-Bornstein M., Barocka A., Chrousos G. P., Scherbaum W. A. Morphological changes in adrenals from victims of suicide in relation to altered apoptosis. *Endocrine Research*, 1998, vol. 24, no. 3–4, pp. 963–967. <https://doi.org/10.3109/07435809809032717>

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: lbmibgm@mail.ru

Information about the authors

Siarhey V. Davidouski – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Brovka 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: lbmibgm@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, корп. 2., 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nick.leonov@gmail.com

Семерихина С. Е. – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lbmibgmu@mail.ru

Залесская Ирина Сергеевна – заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр психического здоровья (Долгиновский тракт, 152, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: irina.zallesska@gmail.com

Третьяк Андрей Николаевич – заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр психического здоровья (Долгиновский тракт, 152, 220053, г. Минск, Республика Беларусь).

Мицицкий Юрий Мечиславович – директор. Государственное унитарное предприятие «Академфарм» (ул. Академика Купревича, 5/3, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mikitski@mail.ru

Байкова Александра Владиславовна – науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: i_baikova@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, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). Email: nick.leonov@gmail.com

Stella E. Semiarykhina – Ph. D. (Biol.), Senior Researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lbmibgmu@mail.ru

Irina S. Zaleskaya – Head of the Department. Republican Research and Practice Mental Health Center (152, Dolginovski tract, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irina.zallesska@gmail.com

Andrey N. Tretyk – Head of the Department. Republican Research and Practice Mental Health Center (152, Dolginovski tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus).

Yuriy M. Mikitski – Director. Republican unitary production enterprise “Academpharm” (5/3, Akademik V. F. Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mikitski@mail.ru

Alexandra V. Baikova – Researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Brovka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: i_baikova@mail.ru

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

UDC 616-006.484:616.13/16]-053.2

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-240-247>

Received 12.09.2021

Taisiya M. Mikhaleuskaya¹, Darya R. Kapuza¹, Natalya E. Konoplya², Oleg I. Bydanov¹

¹*Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus*

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

SPECTRUM OF CONCOMITANT BRAIN VASCULAR LESIONS IN PEDIATRIC DIFFUSE GLIOMAS

Abstract. Cerebrovascular disease represents a threatening factor for brain cancer survivors. However, a comprehensive evaluation of small vessel disease related to gliomas has not yet been performed.

This study aims to characterize concomitant vascular lesions in pediatric diffuse gliomas and identify their association with the molecular subgroup of tumors.

We performed a retrospective pathological study of biopsy samples of 77 pediatric patients with diffuse gliomas, treated in Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. Eight molecular subgroups were identified by immunohistochemical and cytogenetic studies (H3K27mut, ALT, IDH1mut, BRAFmut-PXA, FGFR1, BRAFmut/FGFR2, RTK, MYB). In each group microvessel density/area (MVD/MVA), tumor vessels co-option and signs of small vessels disease (SVD) were determined.

The levels of microvascularization significantly differed between the molecular subgroups of diffuse gliomas, indicating the presence of intrinsic pro-angiogenic activity there. The highest values of MVD/MVA, as well as rate of hemorrhagic necrosis, were found in the BRAFmut/FGFR2, RTK groups. SVD was common in the adjacent tissues of gliomas and occurred in 32.5 % of cases. High grade SVD was associated with the BRAFmut/FGFR2 and IDH1mut subgroups. BRAFmut/FGFR2 tumors were more aggressive and caused cortical microinfarctions in 84,6 % and leukoaraiosis in 87.5 % of cases. IDH1mut tumors were mainly linked with cortical microinfarctions (60 % of cases).

The results of the study suggest that concomitant small vascular lesions are common in adjacent tumor tissue and can significantly influence the overall rate of cerebrovascular disease in convalescents with diffuse gliomas.

Keywords: pediatric diffuse gliomas, angiogenesis, small vessels disease, BRAF mutation, IDH1mutation

For citation: Mikhaleuskaya T. M., Kapuza D. R., Konoplya N. E., Bydanov O. I. Spectrum of concomitant brain vascular lesions in pediatric diffuse gliomas. *Vestsi Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 240–247. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-240-247>

Т. М. Михалевская¹, Д. Р. Капуза¹, Н. Е. Конопля², О. И. Быданов¹

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

²*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова,
а/э Лесной, Минский район, Республика Беларусь*

СПЕКТР СОПУТСТВУЮЩИХ СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА ПРИ ДИФFUЗНЫХ ГЛИОМАХ У ДЕТЕЙ

Аннотация. Цереброваскулярные заболевания являются одной из основных причин инвалидизации выживших пациентов с опухолями мозга. Однако изучению сосудистых поражений при опухолях мозга посвящено лишь незначительное число исследований.

Цель нашего исследования – охарактеризовать сопутствующие сосудистые поражения при наиболее распространенных диффузных глиальных опухолях у детей и оценить возможность их появления в опухолях различных молекулярных подгрупп.

Проведено ретроспективное гистологическое исследование биоптатов 77 пациентов с диффузными глиомами, пролеченных в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. На основании экспрессии суррогатных иммуногистохимических маркеров и цитогенетических aberrаций выявлено 8 молекулярных подгрупп (H3K27mut, ALT, IDH1mut, BRAFmut-PXA, BRAFmut/FGFR2, FGFR1, RTK, MYB). В каждой из подгрупп проведено определение плотности и площади микрососудов, наличия коопции сосудов опухоли и признаков болезни мелких сосудов.

Показатели микроваскуляризации достоверно различались между молекулярными подгруппами диффузных глиом, что свидетельствует о наличии внутренней проангиогенной активности в отдельных группах глиом. Наибольшие значения площади и плотности микрососудов, а также частоты геморрагических некрозов выявлены в BRAFmut/FGFR2, RTK подгруппах. Признаки болезни мелких сосудов в прилежащих к опухоли тканях были обнаружены в 32,5 % случаев. Наличие болезни мелких сосудов 2–3-й степени по Ezigi было ассоциировано с опухолями BRAFmut/FGFR2 и IDH1mut подгрупп. Опухоли BRAFmut/FGFR2 подгруппы являются более агрессивными

и вызывают микроинфаркты в 84,6 % случаях и лейкоареоз в 87,5 % случаях. Для опухолей IDH1mut подгруппы более характерно развитие микроинфарктов в коре (60 % случаев).

Результаты исследования показывают, что сопутствующие сосудистые поражения часто встречаются в перифокальной опухолевой ткани и могут значительно влиять на риск возникновения цереброваскулярных заболеваний у реконвалесцентов с диффузными глиальными опухолями.

Ключевые слова: диффузные глиомы у детей, ангиогенез, болезнь мелких сосудов, мутация BRAF, мутация IDH1

Для цитирования: Спектр сопутствующих сосудистых поражений мозга при диффузных глиомах у детей / Т. М. Михалевская [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 240–247 (на англ. яз.). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-240-247>

Introduction. The incidence of cerebrovascular diseases is higher in brain cancer patients than in the general population, significantly aggravating their condition and prognosis [1, 2]. As a result of radiation therapy or chemotherapy or due to cancer itself, brain cancer patients have concomitant cerebrovascular diseases [3], which subsequently cause more frequent cognitive disorders, strokes and vascular dementia. Patients with cancer have been shown to have higher in-hospital post-stroke mortality rate [1, 4, 5] and patients with ischemic stroke with an active cancer have also been found to be of younger age, with more severe and more frequent cryptogenic strokes [1].

Small vessel disease (SVD) is the functional basis of cerebrovascular diseases. SVD is a complex pathology of vessel's wall caused by both environmental and genetic factors. Undoubtedly, the tumor occurrence could be considered as an imbalance of genetic homeostasis. And the role of oncogenes in promoting neovascularization has recently gained considerable attention. Oncogenic mutations are implicated in the activation of the 'angiogenic switch' in tumors. Some of the oncogenes can promote tumor angiogenesis. In addition, the tumor indirectly causes oxidative stress and inflammation that are suspected to be crucial for vascular damage.

Direct tumor effects on angiogenesis vary considerably, and include hyperplasia of tumor vessels due to angiogenesis, vascular cooption, vascular mimicry, arterial and venous sinus invasion by tumor mass or leptomeningeal infiltrates, blood vessel compression by tumor growth or tumor bed edema, disruption of blood-brain permeability and rarely the development of vascular malformations. SVD can be viewed as a special case of disruption of blood-brain barrier [6].

The present study focuses on the possible molecular mechanisms and causes of small vessel disease in brain cancer patients, and aims to identify the most common molecular type of pediatric glial tumor causing small vessel disease.

Objects and research methods. We enrolled 77 consecutive patients with diffuse gliomas treated in Belarusian research center for pediatric oncology, hematology and immunology from January 2015 till June 2021. All gliomas were diagnosed on the basis of pathological criteria, and all slides from the resected specimens, including those used for immunohistochemistry, were reassessed independently by two neuropathologists. In order to exclude the effect of radiation therapy, we studied the vascularization of tumor and peritumoral tissue only on biopsy material before any treatment.

To gain insights into molecular groups of diffuse pediatric gliomas, we performed an integrated analysis of expression of immunohistochemical markers (H3K27me3, IDH1-R132H, ATRX, p53, BRAF-V600E, Olig2, GFAP, EMA, pan-TRK), and fusions affecting genes that encode receptor tyrosine kinases (FGFR2, ALK, ROS, NTRK1), focal copy-number alterations (CDKN2A/B and 1p/19q) and identified several molecular subgroups of pediatric glial tumors – H3K27mut, ALT, IDH1mut, FGFR1, BRAFmut-PXA, BRAFmut/FGFR2, RTK, MYB. In these groups, we studied tumor angiogenesis by assessing the level of microvessel density and microvessel area, the presence of tumor vessels co-option and the pathological signs of SVD.

Immunohistochemistry. Tumor tissue obtained during surgery was fixed in 10 % buffered-formalin, routinely processed, paraffin-embedded, sectioned at 5mm, and stained with hematoxylin and eosin. Representative paraffin blocks were selected for immunohistochemistry (IHC) studies. Immunohistochemistry was performed on 2.5-µm-thick paraffin sections following heat-induced epitope retrieval using CC1 (Ventana), then staining with GFAP (Leica Biosystems), Olig2 (Elabioscience), ATRX (Elabioscience), p53 (Ventana), synaptophysin (Leica Biosystems), VE1 (Ventana), neurofilament (Cell Marque), epithelial membrane antigen (Cell Marque), CD34 (Ventana), and Ki-67 (Cell Marque) on a Ventana Benchmark XT automated stainer, using Ventana UltraView Universal DAB Detection kits and OptiView DAB Detection kits.

Fluorescence in situ hybridization. On touch preparations, cells were fixed directly with a 9:1 mixture of methanol and acetic acid for 15 min and air-dried overnight. After enzymatic pepsin treatment, nuclear DNA was denatured in 70 % formamide/2×SSC and dehydrated. Hybridization of the probe and post-hybridization washing were carried out in accordance with the manufacturer's recommendations. CDKN2A homozygous deletion was analyzed using a commercially available locus-specific probe (9p21, Abbott Molecular/Vysis) and centromere 9 (CEP9) control probe. The status of the FGFR2 and RTK genes was assessed using fluorescent in situ hybridization (FISH) using two-color ZytoLight SPEC FGFR2 Dual Color Break Apart Probe, Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular, Abbot Park, IL, USA), ZytoLight® SPEC ROS1 Break Apart Probe (ZytoVision, GmbH).

Statistical analysis was performed using R software (version 3.4.4). All data were presented as median for continuous variables and number (percentage) for discrete variables. Group comparisons were made using the Mann–Whitney *U* nonparametric single factor test. Fisher's exact test was performed for categorical variables.

Neuropathological assessment of SVD in the brain tissue included evaluation of progressive vasculopathy and parenchymal lesions in the cortex and white matter. There are definitions of neuropathological descriptive terms as follows. By definition, small vessel changes involve hyalinization of vessels, expansion of the perivascular space, tortures vessels, and pallor of adjacent perivascular myelin, with associated astrocytic gliosis. Lacunar infarct means complete or cavitating lesion in both subcortical gray and white matter. White matter changes focus on venous collagenosis and leukoaraiosis. Venous collagenosis – the thickening of the walls of periventricular veins and venules by collagen. Leukoaraiosis comprises several patterns including myelin pallor or swelling, tissue rarefaction associated with loss of oligodendrocytes, diffuse axonal injury with thinning and varicosities, loosening of axon–oligodendrocyte adhesion and gliosis. Cerebral microinfarction is the accumulation of small, even miniscule, ischemic lesions with or without a small vessel at its center but with pallor, neuronal loss, axonal damage and gliosis.

Microvessel density and microvessel area assessment. To quantify the vascular density three tumor areas with the highest vascular density were selected in each tumor independently from the tumor cell density, using a microscope (Nikon Eclipse E550i) equipped with a digital camera and Nis-Elements BR 2.30 software. Microphotography of CD34 immunolabeling was acquired at high power fields (0.125 mm², ×200) for the three areas. The total number of vascular sections in the three pictures was obtained by visual count. Every immunopositive structure (endothelial cell or cell cluster) clearly separated from neighboring microvessels, neoplastic cells, or other connective tissue elements, was treated as a microvessel. Vessels with visible muscle layers were excluded from analysis as these are not classified as microvessels. The MVD was defined as the mean number of microvessels in the three most vascularized fields of view per 1 mm². The microvessel's area was defined as the mean area of cross-sectional areas of microvessel lumen in the three most vascularized fields of view, calculated in pixels.

Research results. In all studied cases of tumors, quantitative parameters of microvascularisation were increased comparing to normal samples of brain (MVD – 48 microvessels/mm², MVA – 2810 pixels/mm²). In addition to high rate of the vascular branches, some tumors were characterized by calcification of the vessel wall and the precipitation of calcium crystals into the perivascular space, they were found in 12 cases (Tab. 1).

Evidence of tumor co-option of vessels were found in 60 cases, the presence of tumor satelliosis was nonspecific and was noted in all groups of gliomas. Specifically the presence of growth in the perivascular spaces was significantly more frequent in the BRAFmut-PXA and MYB subgroups. The presence of these changes may indicate a possible venous outflow disturbance in the peritumoral zone.

In 6 cases, calcification was pronounced, calcifications merged with each other, hemorrhages and hemorrhagic necrosis were detected around. Hemorrhagic necrosis and hemorrhages were more common in gliomas of BRAFmut/FGFR2 and RTK subgroups and occurred in 30.8 and 50 % cases respectively. The formation of hemorrhagic necrosis around these vessels indicates their immaturity and functional failure, leading to permeability of the brain-blood barrier. It should be noted that intratumoral hemorrhages were also more often observed in this group, which has important clinical significance, since, on the one hand, they can cause disability and even be life-threatening, on the other hand, they can be leading symptoms masquerading the presence of a tumor.

Table 1. Frequency distribution of characteristics of angiogenesis in different molecular subgroups of diffuse gliomas

Characteristics of angiogenesis	Total	Molecular subgroups of diffuse pediatric gliomas									
		FGFR1	BRAFmut-PXA	BRAFmut/FGFR2	H3K27mut	MYB	ALT	IDH1mut	RTK	Other	
Vessels cooption											
Perivascular satellitosis, n (%) [*]	57	14 (100)	7 (63.6)	9 (69.2)	5 (62.5)	3 (100)	7 (77.8)	8 (80)	4 (100)	0 (0)	
Growth in perivascular spaces, n (%) [*]	13	p < 0.0155	p = 0.4623	p = 0.7213	p = 0.4210	p = 0.5636	p = 1.0000	p = 1.0000	p = 0.5676	p = 0.0008	
		0 (0)	9 (81.8)	2 (15.4)	0 (0)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
		p = 0.1096	p < 0.0001	p = 1.0000	p = 0.3383	p = 0.0722	p = 0.3430	p = 0.1970	p = 1.0000	p = 0.5819	
Tumor angiogenesis											
Microvessel's density, median, per mm ² ^{**}		96	112	488	104	112	96	112	268	88	
Microvessel's area, median, pixels per mm ² ^{**}		p = 0.0339	p = 0.7203	p = 0.0001	p = 0.1616	p = 0.8718	p = 0.3354	p = 0.4377	p = 0.0312	p = 0.2352	
		31360	82368	150760	25112	54608	71488	76112	153872	68928	
		p = 0.0001	p = 0.4276	p = 0.0001	p = 0.0030	p = 0.4419	p = 0.9810	p = 0.6224	p = 0.0092	p = 1.0000	
Hemorrhages/hemorrhagic necrosis, n (%) [*]	6	0 (0)	0 (0)	4 (30.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	
		p = 0.5850	p = 0.5854	p = 0.0064	p = 1.0000	p = 1.0000	p = 1.0000	p = 1.0000	p = 0.0286	p = 1.0000	

Note. * – Fisher's exact 2-tailed test was applied, p-value 0.05 considered statistically significant, ** – Mann–Whitney U test was applied, p-value 0.05 considered statistically significant.

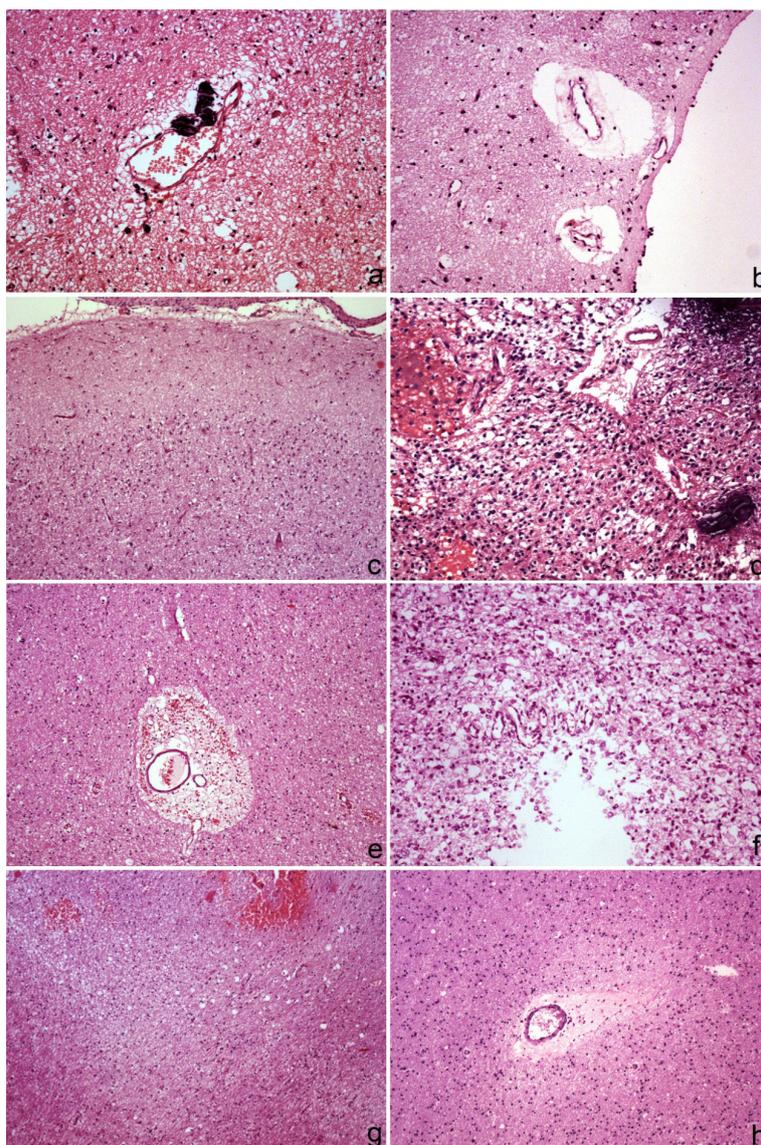
Table 2. Frequency distribution of SVD and parenchymal lesions in different molecular subgroups of diffuse gliomas

Type of lesion	Total	Molecular subgroups of diffuse pediatric gliomas									
		FGFR1	BRAFmut-PXA	BRAFmut/FGFR2	H3K27mut	MYB	ALT	IDH1mut	RTK	Other	
SVD, Eziri grade 2–3, n (%)	25	2 (14.3)	0 (0)	11 (84.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)	7 (70)	1 (25)	
		p = 0.1284	p = 0.0130	p < 0.0001	p = 0.0482	p = 0.5540	p = 0.7097	p = 0.0111	p = 1.0000	p = 0.6574	
Venous collagenosis, n (%)	17	0 (0)	1 (9.1)	10 (76.9)	0 (0)	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (25)	0 (0)	2 (33.3)	
		p = 0.0492	p = 0.1546	p < 0.0001	p = 0.5698	p = 1.000	p = 0.6610	p = 1.000	p = 1.000	p = 0.50	
Leukoaraisosis, n (%)	15	2 (16.7)	0 (0)	7 (87.5)	1 (33.3)	0 (0)	3 (33.3)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	
		p = 0.1696	p = 0.5455	p = 0.0009	p = 1.0000	p = 0.5102					
Cortical microinfarction, n (%)	20	0 (0)	1 (9.1)	11 (84.6)	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)	6 (60)	0 (0)	1 (20)	
		p = 0.0155	p = 0.2705	p < 0.0001	p = 0.1032	p = 0.5336	p = 1.0000	p = 0.0162	p = 0.5676	p = 0.3188	

Note. Fisher's exact 2-tailed test was applied, p-value 0.05 considered statistically significant.

The level of vascular density and the area of microvessels were significantly increased in the groups of tumors with the BRAFmut/FGFR2, RTK phenotype. The distinction was confirmed by the Mann–Whitney test. Possibly, the regulation of angiogenesis in BRAFmut/FGFR2, RTK subgroups is carried out not only through the secretion of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), but also due to the co-stimulation of the VEGFR and TGF β -signaling pathways components by constantly activated RTK tumor signaling.

In our study, the disruption of blood-brain barrier in the peritumoral zone was widespread although severe parenchymal changes associated with SVD such as lacunae, lacunar infarctions were absent. Expansion of perivascular spaces was detected in different groups of tumors, totally in 35 cases, peri-



Pathological lesions associated with small vessel disease: *a–d* – tumor of BRAFmut/FGFR2 subgroup (*a* – calcified arterioles in the subcortical region with perivascular rarefaction and moderate gliosis in the surrounding region, hematoxylin and eosin, $\times 200$; *b* – leukoaraiosis, perivascular dilatation and venous collagenosis in the white matter, hematoxylin and eosin, $\times 200$; *c* – neuron loss and vacuolization in the cortex with feeding artery with small vessel disease changes, hematoxylin and eosin, $\times 100$; *d* – ruptured vessel with recent microhemorrhage. Calcification from old bleed is also evident, hematoxylin and eosin, $\times 200$); *e–h* – tumor of the IDH1mut subgroup (*e* – perivascular dilatation with microbleeds, hematoxylin and eosin, $\times 200$; *f* – tortuous vessels in-between tumor tissue, hematoxylin and eosin, $\times 200$; *g* – microbleeds, vacuolization and loss of oligodendroglia in the white matter, hematoxylin and eosin, $\times 200$; *h* – hyalinized arteriole with triangular zone of microinfarct in the cortex, hematoxylin and eosin, $\times 200$)

vascular myelin pallor – in 25 cases, microbleeds – in 36 cases. Cases were classified as small vessels disease when widening of perivascular spaces, thickening of vascular walls, accumulation of perivascular macrophages, and perivascular myelin pallor or attenuation of nerve fibres were present. For this study, case classification for SVD was based on the presence of SVD using the Eziri grading scheme. The most significant changes including pallor of myelin fibers to necrosis and cavitation were detected in 17 and in 19 cases respectively. The non-functional tortuous vessels were observed in 3 cases. The periventricular parts of the white matter are more prone to the development of venous collagenosis, however, this area was not always included in the preparation of the removed tumor and it was possible to assess this change in 45 cases. In 17 cases of them venous collagenosis was detected, in 15 cases – signs of leukoaraiosis.

Pathological changes of cerebral disease of small vessels were described separately for each molecular subgroup of pediatric diffuse gliomas. The data are shown in Tab. 2.

Exemplificative histological features of small vessel disease are shown in the Figure.

There were differences in the severity and prevalence of SVD in different molecular groups of gliomas. Most of the severe cases of small vessel lesions (Eziri grade 2–3) occurred in the IDH1mut and BRAFmut/FGFR2 subgroups of diffuse gliomas. The association between SVD and these subgroups was statistically significant. Indeed the frequency of SVD grade 2–3 in the BRAFmut/FGFR2 subgroup was 84.6 % ($p < 0.0001$) and in the IDH1mut subgroup – 70 % ($p = 0.0111$). As a consequence, cortical microinfarctions most often occurred in the perifocal zone of these tumors (85 % of all microinfarctions). The lesions of the white matter of the brain – leukoaraiosis and venous collagenosis were more typical for the BRAFmut/FGFR2 subgroup of diffuse gliomas and was found in 87.5 % ($p < 0.0009$) and in 100 % cases respectively ($p < 0.0001$).

Discussion. Research in the field of molecular basis of the vascular pathology of the tumor and adjacent brain tissue is limited. Most of the articles devoted to the study of tumor vasculopathies concentrate on the development of SVD after the use of radiation therapy [7, 8]. The majority of authors come to an agreement that the use of radiation therapy increases the risk of stroke, dementia, and other vasculopathy in brain cancer survivors. However, none of these studies take into account the influence of the molecular alterations on the development of parenchymal lesions of SVD.

A few reports have reported the occurrence of SVD on the background of a genetic predisposition. D. Unruh et al. reported the risk of venous thromboembolism to be extremely low in patients with IDH1 mutated gliomas linked to low podoplanin and tissue factor expression [9].

There are also few case reports mentioning a high risk of small vessels disease in patients with neurofibromatosis 1. Apart from moya-moya phenomena they can include occlusion, aneurysm, pseudoaneurysm, ectasia, stenosis, fistula, rupture and lacunar infarcts [10, 11].

According to the results of our study, small vessels disease correlates with BRAFmut/FGFR2 and IDH1mut subgroups. On the one hand, the BRAFmut/FGFR2 and IDH1mut subgroups, unlike all others, are slowly growing neoplasms, and the presence of SVD there is most likely a consequence of circulatory disturbance in the brain due to mass effect, vessel infiltration by cancer cells and obstruction of the outflow of cerebrospinal fluid because of leptomeningeal growth. On the other hand, the BRAFmut/FGFR2 subgroup is characterized by a very high vascularization and a large number of fragile immature vessels, which are less common in other groups. Such vessels are more likely to undergo calcification and, accordingly, function poorly, increasing the load on the preexisting cerebral vessels, causing SVD. In IDH1mut, the mechanism of SVD formation is similar due to the presence of tortuous and non-functioning vessels [12, 13].

The risk group of SVD is formed by two categories of gliomas – BRAFmut/FGFR2 and IDH1mut gliomas, whose management involves surgical treatment, radiation therapy, or watch-and-wait strategy, or their combinations [14, 15]. Overall, our research indicates that these groups of patients may benefit from early maximum safe resection rather than watchful waiting. It can also be assumed, that the excessive use of radiation therapy for the residual tumor in these patients may lead to neurological deterioration with seizures, intellectual disability and ischemic stroke.

Conclusion. Vigilance for SVD is always required in patients with glial tumors. A precise diagnosis is necessary in order to avoid mistreating patients and help improve their outcome and quality of life.

Genetic studies are also important for elucidation of the risk of SVD. The results of our research allow us to conclude that BRAFmut/FGFR2 subgroup of pediatric glial tumor exhibits the most aggressive vascular pathology, and affects vessels in the cortical regions and vessels located in the deeper white matter causing neuronal loss and leukoaraiosis. The vasculopathy in the IDH1mut subgroup of tumors causes mainly cortical microinfarctions. The incidence of hemorrhages is higher in the BRAFmut/FGFR2 and RTK subgroups.

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

References

1. Kneihsl M., Enzinger C., Wunsch G., Khalil M., Culea V., Urbanic-Purkart T., Payer F., Niederkorn K., Fazekas F., Gatttringer T. Poor short-term outcome in patients with ischaemic stroke and active cancer. *Journal of Neurology*, 2016, vol. 263, no. 1, pp. 150–156. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7954-6>
2. Lindvig K., Möller H., Mosbech J., Jensen O. M. The pattern of cancer in a large cohort of stroke patients. *International Journal of Epidemiology*, 1990, vol. 19, no. 3, pp. 498–504. <https://doi.org/10.1093/ije/19.3.498>
3. Arboix A. Cerebrovascular disease in the cancer patient. *Revue Neurologique*, 2000, vol. 31, no. 12, pp. 1250–1252.
4. Cestari D. M., Weine D. M., Panageas K. S., Segal A. Z., DeAngelis L. M. Stroke in patients with cancer: Incidence and etiology. *Neurology*, 2004, vol. 62, no. 11, pp. 2025–2030. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129912.56486.2b>
5. Zhang Y. Y., Chan D. K., Cordato D., Shen Q., Sheng A. Z. Stroke risk factor, pattern and outcome in patients with cancer. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2006, vol. 114, no. 6, pp. 378–383. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00709.x>
6. Müller K., Courtois G., Ursini M. V., Schwaninger M. New insight into the pathogenesis of cerebral small-vessel diseases. *Stroke*, 2017, vol. 48, no. 2, pp. 520–527. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012888>
7. Moretti R., Caruso P. An iatrogenic model of brain small-vessel disease: post-radiation encephalopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 18, art. 6506. <https://doi.org/10.3390/ijms21186506>
8. Fouladi M., Langston J., Raymond Mulhern R., Jones D., Xiong X., Yang J. [et al.]. Silent lacunar lesions detected by magnetic resonance imaging of children with brain tumors: a late sequela of therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2000, vol. 18, no. 4, pp. 824–824. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.4.824>
9. Unruh D., Schwarze S. R., Khoury L., Thomas C., Wu M., Chen L. [et al.]. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas. *Acta Neuropathologica*, 2016, vol. 132, no. 6, pp. 917–930. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1620-7>
10. Rosser T. L., Vezina G., Packer R. J. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 2005, vol. 4, no. 3, pp. 553–555. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000150544.00016.69>
11. Kaas B., Huisman T. A., Tekes A., Bergner A., Blakeley J. O., Jordan L. C. Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1. *Journal of Child Neurology*, 2012, vol. 28, no. 5, pp. 561–569. <https://doi.org/10.1177/0883073812448531>
12. Zhang L., Kundu S., Feenstra T., Li X., Jin Ch., Laaniste L. [et al.]. Pleiotrophin promotes vascular abnormalization in gliomas and correlates with poor survival in patients with astrocytomas. *Science Signaling*, 2015, vol. 8, no. 406, art. ra125. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaa1690>
13. Chiba R., Akiya M., Hashimura M., Oguri Y., Inukai M., Hara A., Saegusa M. ALK signaling cascade confers multiple advantages to glioblastoma cells through neovascularization and cell proliferation. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 8, p. e0183516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183516>
14. Thon N., Tonn J.-C., Kreth F.-W. The surgical perspective in precision treatment of diffuse gliomas. *OncoTargets and Therapy*, 2019, vol. 12, pp. 1497–1508. <https://doi.org/10.2147/OTT.S174316>
15. Picca A., Berzero G., Sanson M. Current therapeutic approaches to diffuse grade II and III gliomas. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2018, vol. 11, e1756285617752039. <https://doi.org/10.1177/1756285617752039>

Information about the authors

Taisiya M. Mikhaleuskaya – Head of the Laboratory. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: aisiat@tut.by. <https://orcid.org/0000-0002-7134-8923>

Darya R. Kapuza – biologist. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: kolodich.darya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2604-324X>

Информация об авторах

Михалевская Таисия Михайловна – заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: aisiat@tut.by. <https://orcid.org/0000-0002-7134-8923>

Кapuза Дарья Романовна – биолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: kolodich.darya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2604-324X>

Natalya E. Konoplya – D. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: nkonoplya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>

Oleg I. Bydanov – Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: budanov@oncology.by. <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

Конопля Наталья Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, а/г Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: nkonoplya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>

Быданов Олег Иванович – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: budanov@oncology.by. <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-001.19-002.4:[615.468:677.473-022.532]-092.4

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-248-256>

Поступила в редакцию 16. 03.2022

Received 16. 03.2022

В. Д. Меламед, А. Л. Валентюкевич, Н. И. Прокопчик

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ С НАНОВОЛОКНАМИ ХИТОЗАНА В СОЧЕТАНИИ С НЕКРЭКТОМИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОТМОРОЖЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Аннотация. Проблема лечения пациентов с глубокими отморожениями по-прежнему актуальна ввиду ее большой социальной и экономической значимости, что обуславливает необходимость дальнейших исследований. В структуре общего травматизма удельный вес холодовой травмы может достигать 10 %. Многообразие патофизиологических механизмов криотравмы объясняет сложность лечения, что приводит к частым осложнениям и значительной инвалидизации пациентов, среди которых преобладают лица трудоспособного возраста.

Однако до сих пор не разработана общепризнанная практика ведения пациентов с глубокими отморожениями, к примеру, не аргументирована эффективность различных препаратов для местного лечения, не определены сроки и объем хирургического пособия.

Целью исследования являлось изучение эффективности раневых покрытий с нановолокнами хитозана в сочетании с некрэктомией на 5-е сутки при лечении глубоких контактных отморожений.

На 5-е сутки после моделирования стандартизированных глубоких экспериментальных отморожений у 45 лабораторных крыс выполнялось удаление нежизнеспособных тканей в зоне криовоздействия. Для лечения раневых дефектов использовали мазь «Меколь», стерильные марлевые салфетки и раневые покрытия с нановолокнами хитозана «Хитомед-ранозаживляющее». Производилась гистологическая, морфометрическая и статистическая оценка репаративных процессов в зоне отморожения.

Установлена эффективность применения раневых покрытий с нановолокнами хитозана в сочетании с некрэктомией зоны криовоздействия на 5-е сутки при лечении глубоких отморожений.

Ключевые слова: эксперимент, крысы, отморожения, раневые покрытия, нановолокна, хитозан, гистология, морфометрия, ранняя некрэктомия

Для цитирования: Меламед, В. Д. Эффективность раневых покрытий с нановолокнами хитозана в сочетании с некрэктомией при лечении отморожений в эксперименте / В. Д. Меламед, А. Л. Валентюкевич, Н. И. Прокопчик // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 248–256. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-248-256>

Vladimir D. Melamed, Artem L. Valentyukevich, Nikolay I. Prokopchik

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

EFFECTIVENESS OF WOUND COATINGS WITH CHITOSAN NANOFIBERS IN COMBINATION WITH NECRECTOMY IN FROSTBITE TREATMENT IN EXPERIMENT

Abstract. The problem of treatment of the patients with deep frostbite is still relevant due to its great social and economic significance, which necessitates further research. In general injuries structure, the proportion of cold injury can reach 10 %. The variety of the pathophysiological cryotrauma mechanisms explains the treatment complexity, which leads to frequent complications and significant disability of patients, among them the persons of working age are predominate.

However, the generally accepted practice of managing patients with deep frostbite has not yet been developed, for example, the effectiveness of various drugs for local treatment has not been substantiated, the timing and scope of surgical benefits have not been determined.

The aim of the study was to examine the effectiveness of wound coatings with chitosan nanofibers in combination with necrectomy on the 5th day during deep contact frostbite treatment.

On the 5th day after modeling the standard deep experimental frostbites in 45 laboratory rats, the non-viable tissues in the cryopreservation zone were removed. For treatment of wound defects, the Mekol ointment, sterile gauze napkins, and wound coatings with chitosan nanofibers “Hitomed-wound healing” were used. Reparative processes in the frostbite area were assessed histologically, morphometrically, and statistically.

The effectiveness of wound coatings with chitosan nanofibers in combination with necrectomy of the cryoinjured zone on the 5th day in the deep frostbite treatment was established.

Keywords: experiment, rats, frostbite, wound coverings, cold injury, nanofibers, chitosan, histology, morphometry, early necrectomy

For citation: Melamed V. D., Valentyukevich A. L., Prokopchik N. I. Effectiveness of wound coatings with chitosan nanofibers in combination with necrectomy in frostbite treatment in experiment. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 248–256 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-248-256>

Введение. Холодовая травма составляет 1–2 % в зонах с умеренным климатом, достигая в северных регионах 6–10 % в структуре травматизма, при этом тяжесть осложнений и высокий процент инвалидизации обуславливают существенную социально-экономическую значимость этой проблемы [1, 2].

Однако до сих пор не разработана общепризнанная практика ведения пациентов с глубокими отморожениями. Результаты местного лечения холодových ран демонстрируют, что применяемые лекарственные средства не всегда соответствуют предъявляемым требованиям [3], что обуславливает поиск новых препаратов, способствующих более эффективному заживлению и регенерации тканей [4]. К таковым относятся раневые покрытия (РП), представленные неткаными материалами с нанесенными нановолокнами природного биополимера хитозана [5].

Доказано, что ранняя некрэктомия (РН) предупреждает инфекционные осложнения, нивелирует нарушения гомеостаза и способствует сокращению сроков восстановления кожного покрова [6–8], однако не определены сроки и объем иссекаемых нежизнеспособных тканей при холодной травме [9, 10].

Цель исследования – изучить эффективность раневых покрытий с нановолокнами хитозана в сочетании с некрэктомией на 5-е сутки при лечении глубоких отморожений в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 45 белых беспородных лабораторных крысах массой тела 190 ± 24 г в возрасте 5–7 мес. в условиях операционной вивария УО «Гродненский государственный медицинский университет». Работа с животными проведена с соблюдением «Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований» УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 30.01.2018), а также в соответствии с «Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Все манипуляции проводили под эфирным наркозом по закрытому контуру.

Подопытные животные были разделены на три группы, по 15 особей в каждой. Под эфирным наркозом моделировали глубокое отморожение в межлопаточной области при помощи разработанного нами устройства [11]. Перифокально зоны контактного криовоздействия фиксировалась предохранительная пластиковая камера, которая исключала контракцию тканей, сверху которой укладывалась и фиксировалась крышечка для минимизации внешнего воздействия на рану.

Первой группе крыс (контрольная группа 1) на область отморожения укладывали стерильную марлевую салфетку. Второй группе животных (контрольная группа 2) наносили мазь «Меколь» (производство «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь). В третьей группе (опытная группа 3) на зону криовоздействия укладывали разработанные нами РП «Хитомед-ранозаживляющее» (регистрационное удостоверение № ИМ-7.104278, ТУ ВУ 600125053/075-2016, регистрационный номер Мн-7.118864-1510), основу которых составляли хитозановые нановолокна, нанесенные на подкладочный материал [12].

Лабораторным животным всех групп выполняли РН на 5-е сутки после моделирования холодной травмы. К этому времени в области криовоздействия был сформирован плотный струп, который отслаивался по периферии. Для проведения некрэктомии достаточно было умеренного потягивания с помощью пинцета за край струпа, после чего он свободно отделялся. Удаление струпа не сопровождалось травматизацией подлежащих и окружающих структур.

Всем группам крыс в последующем производили ежедневные перевязки до полной эпителизации ран. Для визуального документирования этапов заживления в режиме макросъемки делали фотографии, используя аппарат модели Canon EOS 700D, закрепленный на штативе в 30 см от зоны отморожения.

Площадь раны определяли посредством обработки фотоматериалов в лицензионной компьютерной программе Image Warp Pro. За истинный размер раны принимали зону криовоздействия, ограниченную демаркационной линией. С помощью программы вычисляли количество пикселей в описанной области, соотносили их с количеством пикселей в 1 см² миллиметровой бумаги, расположенной в непосредственной близости от зоны контактного воздействия, и на снимке. После этого результаты автоматически конвертировались в мм². Основными критериями эффективности лечения считали скорость уменьшения площади раневой поверхности и полное заживление дефекта.

Для статистического анализа использовали программу STATISTICA 10 [13] и среду R 4.0 [14] с пакетами расширений NSM3 [15] и PMCMRplus [16]. В качестве описательных статистик для отдельного показателя использовали минимум, максимум; среднее значение и его ошибку, выраженные в виде $M \pm m$; медиану и квартили, выраженные в виде $Me (Q1; Q3)$. Для выявления различий между выборками по уровню показателя применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса [17]. Пороговым значением уровня статистической значимости было принято значение 0,05.

Для гистологических исследований скальпелем иссекали участки ран зоны криовоздействия и прилежащих тканей с последующей подготовкой гистологических препаратов. Оценивали клеточный состав раны и покрывающего ее новообразованного эпителия, состояние подлежащей соединительной и мышечной тканей, выраженность перифокальных воспалительных изменений.

Результаты и их обсуждение. Лабораторным животным всех групп были смоделированы стандартизированные глубокие контактные отморожения, соответствующие третьей степени холодового повреждения [18]. Площадь нанесенной криотравмы составляла $315 \pm 0,27$ мм² (100 %), или $7,58 \pm 0,02$ % от общей площади поверхности тела крысы, и рассчитывалась по формуле Мее–Рубнера в модификации Lee [19].

РН выполняли на 5-е сутки после моделирования холодовой травмы, поскольку ранее проведенные исследования показали, что хирургическое вмешательство на 3-и сутки являлось преждевременным из-за недостаточного отграничения патологического процесса, что приводило к значительной травматизации окружающих и подлежащих тканей [20].

Макроскопически в области отморожения к 5-м суткам определялся плотный струп бурого цвета, заполняющий всю поверхность контактного воздействия. Кожа вокруг струпа была незначительно гиперемирована. По периферии струпа по всей окружности имело место его отслоение на расстоянии 2–3 мм от края раны. Отделялся струп достаточно легко, процедура не сопровождалась травматизацией подлежащих и окружающих структур. После удаления нежизнеспособных тканей кровотечения из раны не наблюдалось. На дне дефекта определялись светлый

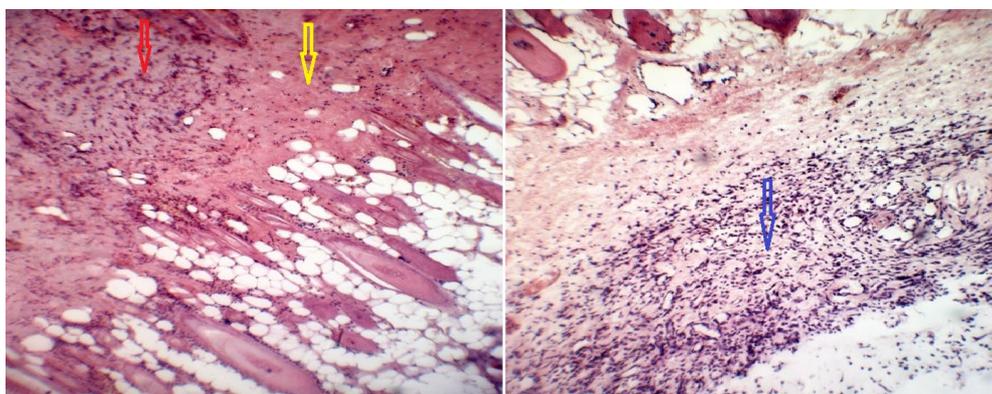


Рис. 1. Гистологические срезы зоны отморожения на 5-е сутки после моделирования: некроз дермы (желтая стрелка), нейтрофильная инфильтрация в дне раны (синяя стрелка), формирование грануляционной ткани (красная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 1. Histological sections of the frostbite area on the 5th day after cryoinjury: dermis necrosis (yellow arrow); neutrophil infiltration at the wound bottom (blue arrow); granulation tissue formation (red arrow). Col.: hematoxylin and eosin. $\times 100$

экссудат и незначительно отечная мышечная ткань. По периферии раны визуализировались грануляции толщиной до 1 мм, наползающие с краев кожного дефекта.

Гистологическая картина в анализируемых группах на 5-е сутки была идентична – в области криовоздействия эпидермис отсутствовал, дерма и придатки кожи подверглись коагуляционному некрозу. В области дефекта определялся тканевой детрит, распространяющийся до уровня подкожно-жировой клетчатки и мышечной ткани, неравномерно инфильтрированный нейтрофилами и пронизанный новообразованными капиллярами. В дне раны и по периферии дефекта в подкожной клетчатке местами определялись скопления формирующейся неспецифической грануляционной ткани, богатой сосудами, макрофагами и фибробластами. Отсутствие морфологических отличий в группах обусловлено очевидной неэффективностью местного воздействия на сформированный струп (рис. 1).

Гистологически у животных группы 1 («марля») к 11-м суткам в ране определялась краевая эпителизация, но эпидермис не являлся полнослойным. Раневая поверхность была заполнена тканевым детритом, который распространялся до мышечной ткани и был представлен как очагами коагуляционного некроза со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, так и очагами с резко выраженной нейтрофильно-клеточной инфильтрацией и колликвацией. Сформировалась демаркационная линия, ограничивающая детрит от окружающих тканей и представляющая собой

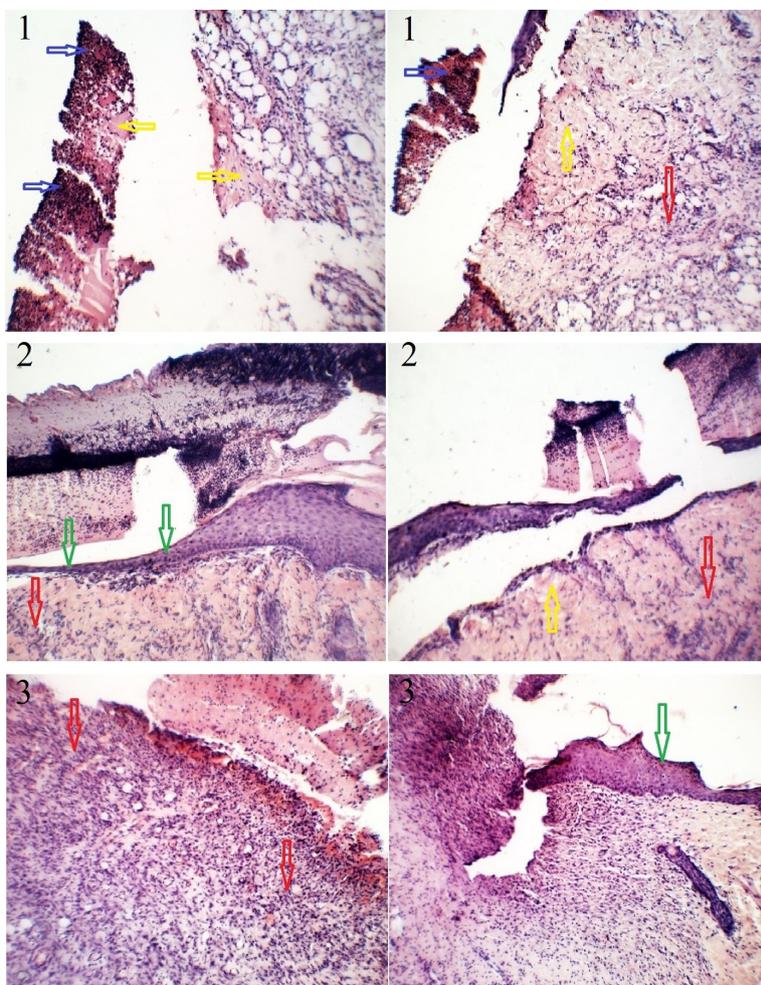


Рис. 2. Гистологические срезы зоны криовоздействия в группах 1, 2, 3 (на снимке указаны цифрами) на 11-е сутки: тканевой детрит (желтая стрелка), грануляционная ткань (красная стрелка), лейкоцитарная инфильтрация (синяя стрелка); регенерация эпидермиса (зеленая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. ×100
 Fig. 2. Histological picture of the frostbite area in groups 1, 2, 3 (numbered on the picture) on the 11th day of the experiment: tissue detritus (yellow arrow), granulation tissue (red arrow), leukocyte infiltration (blue arrow). Col.: hematoxylin and eosin. ×100

широкий пласт молодой грануляционной ткани, насыщенной тонкостенными сосудами венозного типа и тяжами фибробластов. В глубоких слоях дермы и подкожной клетчатке также определялась созревающая грануляционная ткань с наличием вновь образованных коллагеновых волокон (рис. 2).

У животных группы 2 («Меколь») в аналогичном периоде в дне раны определялся тканевой детрит с большим количеством нейтрофилов, который распространялся на кожу, подкожную клетчатку и мышечный слой. В глубоких слоях дермы сохранялся коагуляционный некроз в виде узкой полоски, который инфильтрирован незрелой грануляционной тканью. В подкожной клетчатке имело место разрастание молодой соединительной ткани, ее волокна располагались хаотично, были пронизаны сосудами и тяжами фибробластов. По периферии раны наблюдались признаки регенерации эпидермиса, представленного в виде тонкого слоя эпителиальных клеток (приблизительно в 3 раза тоньше по сравнению с эпидермисом интактных тканей).

У животных группы 3 (РП) к 11-м суткам рана очистилась, тканевой детрит отсутствовал. Дно раны было представлено созревающей грануляционной тканью, богатой кровеносными сосудами, фибробластами и тонкими коллагеновыми волокнами. В грануляционной ткани встречались единичные лимфоциты и нейтрофилы. В краях раны наблюдались признаки эпителизации

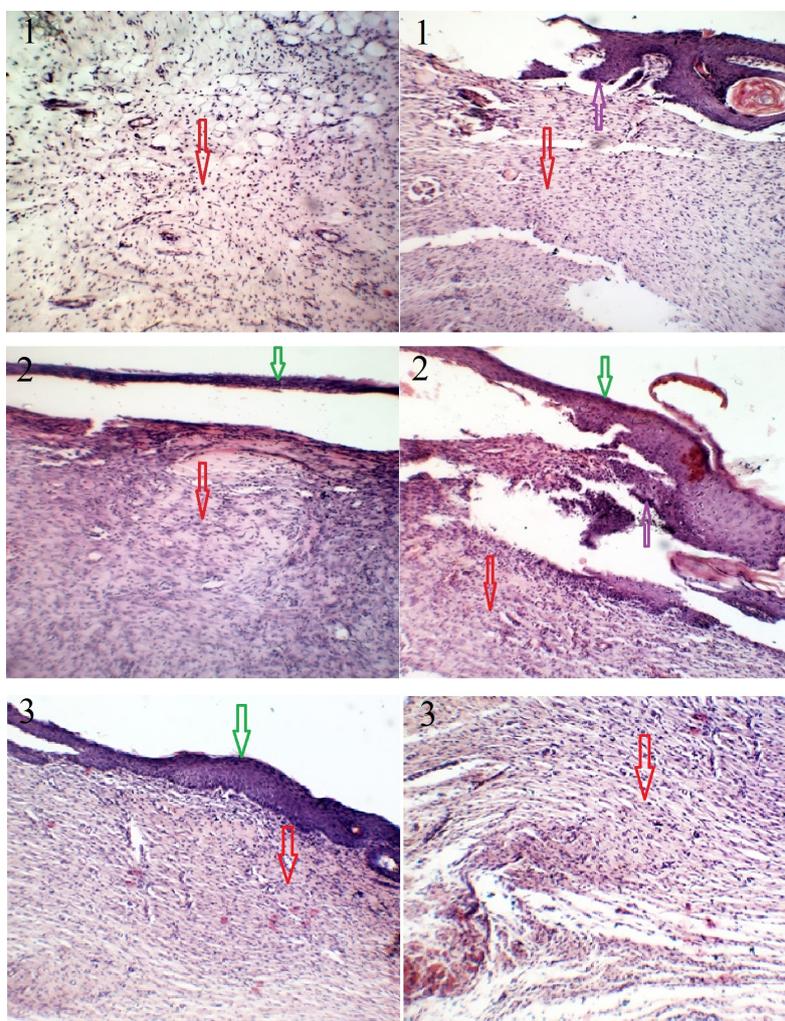


Рис. 3. Зона контактного отморожения в группах 1, 2, 3 (на снимке указаны цифры) на 21-е сутки: грануляционная ткань (красная стрелка), формирующийся эпидермис в краях дефекта (зеленая стрелка), очаговый акантоз (фиолетовая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 3. Contact frostbite zone in groups 1, 2, 3 (numbered on the picture) on the 21th day: granulation tissue (red arrow), forming epidermis at the edges of the defect (green arrow), focal acanthosis (purple arrow); regeneration of epidermis (green arrow). Col.: hematoxylin and eosin. $\times 100$

в виде появления многослойного плоского эпителия. Эпидермис, нарастающий на поверхность раны по грануляционной ткани, являлся полнослойным: присутствовали базальный, шиповатый, зернистый и роговой слои. По мере удаления от края раны эпидермис истончался за счет уменьшения количества слоев клеток.

На 21-е сутки в группе 1 («марля») рана эпидермизировалась лишь частично, преимущественно по периферии. Эпидермис неравномерной толщины, с очагами акантоза. Непосредственно на дне раны отмечались полнокровие сосудов и отек, тканевой детрит отсутствовал. В дерме и подкожной клетчатке имело место разрастание созревающей грануляционной ткани, богатой не только коллагеновыми волокнами, но и клетками, представленными лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, фиброцитами (рис. 3).

В группе 2 («Меколь») в аналогичный период тканевой детрит отсутствовал. Рана частично эпидермизировалась. Эпидермис разной толщины с очагами акантоза. По периферии раны эпидермис являлся полнослойным, к центру истончался. Дно дефекта было представлено созревающей грануляционной тканью, богатой сосудами и клетками (лимфоцитами, моноцитами, фибробластами и фиброцитами). Волокна ее располагались плотно и параллельно поверхности.

В группе 3 (РП с нановолокнами хитозана) на 21-е сутки раневой дефект был выполнен полнослойным эпидермисом (определялись все слои), иногда со слабо выраженным акантозом. Соединительная ткань заполняла все ложе раны, васкуляризация ее была значительно уменьшена. Признаки воспаления отсутствовали. Волокна располагались плотно и параллельно поверхности, между ними находились фибробласты. Дерма была представлена вновь образованной, но богатой фиброцитами соединительной тканью. Местами дерма образовывала уже сосочковый слой. При этом соединительнотканые сосочки вдавались в эпидермис, образуя его прочное соединение с подлежащей дермой. В подкожной клетчатке определялось очаговое разрастание молодой соединительной ткани, также богатой фибробластами.

Морфометрические регенераторные характеристики были следующие: к 7-м суткам после моделирования отморожений наблюдалась незначительная положительная динамика уменьшения раневой поверхности в группах 2 и 3 в сравнении с группой 1, имевшей статистически значимые различия ($p < 0,05^*$) в представленных выборках. К 11-м суткам отмечалось достоверное ускорение заживления ран в группе 3, тогда как в группах 1 и 2 скорость уменьшения раневой поверхности оставалась прежней. Максимальная скорость заживления на протяжении эксперимента определялась в группе 3 – 4,8 % в сутки, в то время как в группах 1 и 2 она составила 3,4 и 3,7 % соответственно. К 21-м суткам в группе 3 наблюдалась полная эпителизация раны, тогда как в группах 1 и 2 сохранялись раневые дефекты площадью $84,5 \pm 3,7$ и $66,7 \pm 7,8$ мм², заживление которых отмечалось на 29-е и 27-е сутки соответственно (см. таблицу, рис. 4).

Результаты статистических тестов и размеры ран на различных временных срезах

Statistical test results and wound size on various time slices

Сутки	Группа	Размеры ран, %				Тест Краскела–Уоллиса	Различия между группами
		Мин.	Макс.	М ± m	Me (Q1; Q3)		
7-е	1	76	79,4	78,27 ± 0,61	78,5 (78,1; 79,3)	$p < 0,05^*$	$p_{1-2} < 0,05^*$ $p_{1-3} < 0,05^*$
	2	71	73,1	72,15 ± 0,47	72,7 (71; 72,8)		
	3	69,5	71,2	70,33 ± 0,28	70,4 (70,1; 70,5)		
11-е	1	62,1	65,8	63,59 ± 0,63	63,5 (62,7; 63,9)	$p < 0,05^{**}$	$p_{1-2} < 0,05^*$ $p_{1-3} < 0,05^{**}$ $p_{2-3} < 0,05^{**}$
	2	56,1	59,5	58,1 ± 0,59	58,2 (57,7; 59)		
	3	40,6	42,4	41,51 ± 0,32	41,4 (41,1; 42)		
21-е	1	80,3	87,7	83,54 ± 1,41	84,5 (80,5; 84,7)	$p < 0,05^{**}$	$p_{1-2} < 0,05^*$ $p_{1-3} < 0,05^{**}$ $p_{2-3} < 0,05^{**}$
	2	59,3	74,9	67,35 ± 2,52	66,7 (66,4; 69,4)		
	3	0	0	0 ± 0	0 (0; 0)		

Примечание. $p < 0,05$ соответствует значениям: * – от 0,02 до 0,05; ** – $p < 0,02$.

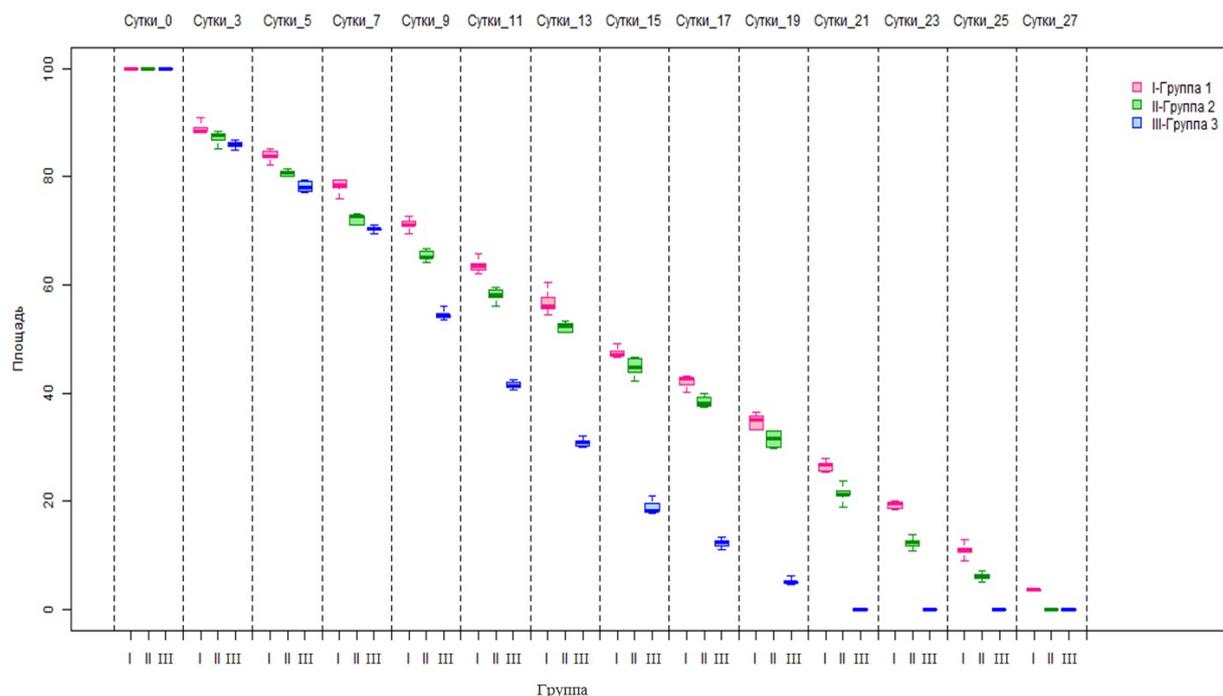


Рис. 4. Коробковые диаграммы заживления ран зоны отморожения во всех группах (временные срезы выражены в %)

Fig. 4. Box diagrams of wound healing of the frostbite area in all groups (time slices, %)

Таким образом, учитывая полученные морфометрические и гистологические данные, результаты статистического анализа, наиболее благоприятное влияние на раневой процесс при некрэктомии на 5-е сутки оказали РП с нановолокнами хитозана.

Заключение. В результате проведенного экспериментального исследования получены данные, подтверждающие эффективность применения раневых покрытий с нановолокнами хитозана в сочетании с некрэктомией зоны криовоздействия при лечении глубоких отморожений именно на 5-е сутки. Ранозаживляющие свойства разработанных раневых покрытий обусловлены тем, что хитозан оказывает регенераторное действие посредством ускорения очищения раны, активируя нейтрофильные лейкоциты и макрофаги, увеличения количества фибробластов в ране и синтеза коллагена в дерме. Применяемые нановолокна хитозана диаметром в диапазоне нанометров обеспечивают их очень большую площадь соприкосновения с поверхностью раны, что отражается в ускоренном заживлении раны в зоне криоповреждения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Михайличенко, М. И. Прогнозирование осложнений у пациентов с местной холодовой травмой / М. И. Михайличенко, К. Г. Шаповалов, В. А. Мудров // Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н. И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 92–97.
2. Research progress in the pathogenic mechanisms and imaging of severe frostbite / Y. Gao [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2021. – Vol. 137. – Art. 109605. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109605>
3. Wilderness medical society clinical practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2019 update / S. E. McIntosh [et al.] // Wilderness and Environmental Medicine. – 2019. – Vol. 30, N 4S. – P. S19–S32. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.05.002>
4. Expert consensus on the prevention, diagnosis and treatment of cold injury in China / J. Hong-Xu [et al.] // Milit. Med. Res. – 2021. – Vol. 8. – Art. 6. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00295-z>
5. Меламед, В. Д. Инновационные раневые покрытия с нановолокнами хитозана / В. Д. Меламед // Новое в хирургии: наука, практика, обучение : сб. тез. докл. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию кафедры общей хирургии БГМУ (г. Минск, 24 сент. 2021 г.) / УО «Белорус. гос. мед. ун-т»; ред. С. А. Алексеев. – Минск, 2021. – С. 183–186.

6. Terra, M. Frostbite injury: a paragliding accident at 5500 meters / M. Terra, A. Vloemans, R. Breederveld // *Acta Chirurgica Belgica*. – 2013. – Vol. 113, N 2. – P. 143–145. <https://doi.org/10.1080/00015458.2013.11680900>
7. Gross, E. Using thrombolytics in frostbite injury / E. Gross, J. Moore // *J. Emerg. Trauma Shock*. – 2012. – Vol. 5, N 4. – P. 267–271. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.99709>
8. Ingram, B. Recognition and treatment of freezing and nonfreezing cold injuries / B. Ingram, R. Tyler // *Curr. Sports Med. Reports*. – 2013. – Vol. 12, N 2. – P. 125–130. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldw001>
9. The evolution of the Helsinki frostbite management protocol / A. Lindford [et al.] // *Burns*. – 2017. – Vol. 43, N 7. – P. 1455–1463. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.04.016>
10. Lorentzen, A. K. Interventions for frostbite injuries / A. K. Lorentzen, C. Davis, L. Penninga // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – N 12. – P. 1–42. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012980.pub2>
11. Валентюкевич, А. Л. Устройство для моделирования отморожений различной степени тяжести : пат. BY 12002 / А. Л. Валентюкевич, В. Д. Меламед. – Опубл. 01.04.2019.
12. Меламед, В. Д. Раневое покрытие с нановолокнами хитозана «Хитомед-ранозаживляющее»: от доклинических исследований до регистрационного удостоверения / В. Д. Меламед, А. Л. Валентюкевич // *Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых* : материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 140-летию со дня рождения проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Симферополь, 15–16 мая 2017 г. / РОО «Хирургическое общество – Раны и раневые инфекции» [и др.] ; ред. совет : В. А. Митиш [и др.]. – Симферополь, 2017. – С. 167–169.
13. STATISTICA: Data Mining, анализ данных, контроль качества, прогнозирование, обучение, консалтинг [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://statsoft.ru/>. – Дата доступа: 27.11.2019.
14. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing : R [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.r-project.org/about.html>. – Date of access: 01.05.2018.
15. Schneider, G. NSM3: Functions and Datasets to Accompany Hollander, Wolfe, and Chicken – Nonparametric Statistical Methods, Third Edition : NSM3 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://CRAN.R-project.org/package=NSM3>. – Дата доступа: 25.07.2019.
16. Pohlert, T. PNCMRplus: Calculate Pairwise Multiple Comparisons of Mean Rank Sums Extended : PNCMRplus [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://CRAN.R-project.org/package=PNCMRplus>. – Дата доступа: 23.04.2021.
17. Медик, В. Математическая статистика в медицине : в 2 т. / В. Медик, М. Токмачев. – 2-е изд., пер. и доп. – М. : Юрайт, 2018. – Т. 1. – 471 с.
18. Валентюкевич, А. Л. Экспериментальное моделирование отморожений различной степени тяжести у лабораторных животных. Часть 2. Морфологическая оценка эффективности устройства для моделирования контактных отморожений / А. Л. Валентюкевич, В. Д. Меламед, Н. И. Прокопчик // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та*. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 46–54.
19. Динамика репаративных процессов при экспериментальной термической травме в условиях применения трансдермальной пленки с эритропозитином / М. В. Осиков [и др.] // *Совр. проблемы науки и образования*. – 2017. – № 1. – С. 32.
20. Меламед, В. Д. Применение раневых покрытий с нановолокнами хитозана после ранней некрэктомии при лечении экспериментальных отморожений (морфогистологические характеристики) / В. Д. Меламед, А. Л. Валентюкевич, А. А. Островский // *Хирургия. Вост. Европа*. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 470–483.

References

1. Mikhailichenko M. I., Shapovalov K. G., Mudrov V. A. Predicting complications in patients with local cold injury. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N. I. Pirogova* [Bulletin of Pirogov National Medical Surgical Center], 2020, vol. 15, no. 2, pp. 92–97 (in Russian).
2. Gao Y., Wang F., Zhou W., Pan Sh. Research progress in the pathogenic mechanisms and imaging of severe frostbite. *European Journal of Radiology*, 2021, vol. 137, art. 109605. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109605>
3. McIntosh S. E., Freer L., Grissom C., Auerbach P., Rodway G. W., Cochran A. [et al.]. Wilderness medical society clinical practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2019 update. *Wilderness and Environmental Medicine*, 2019, vol. 30, no. 4S, pp. S19–S32. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.05.002>
4. Hong-Xu J., Yue T., Jing D., Xiao-Dong Zh. Expert consensus on the prevention, diagnosis and treatment of cold injury in China. *Military Medical Research*, 2021, vol. 8, art. 6. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00295-z>
5. Melamed V. D. Innovative wound dressings with chitosan nanofibers. *Novoe v khirurgii: nauka, praktika, obuchenie: sbornik tezisev dokladov Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchenoi 100-letiyu kafedry obshchei khirurgii BGMU (Minsk, 24 sentyabrya 2021)* [New in surgery: science, practice, education: collection of abstracts of the Republican scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 100th anniversary of the Department of General Surgery of the Belarusian State Medical University (Minsk, September 24, 2021)]. Minsk, 2021, pp. 183–186 (in Russian).
6. Terra M., Vloemans A., Breederveld R. Frostbite injury: a paragliding accident at 5500 meters. *Acta Chirurgica Belgica*, 2013, vol. 113, no. 2, pp. 143–145. <https://doi.org/10.1080/00015458.2013.11680900>
7. Gross E., Moore J. Using thrombolytics in frostbite injury. *Journal of Emergencies Trauma Shock*, 2012, vol. 5, no. 4, pp. 267–271. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.99709>
8. Ingram B., Tyler R. Recognition and treatment of freezing and nonfreezing cold injuries. *Current Sports Medicine Reports*, 2013, vol. 12, no. 2, pp. 125–130. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldw001>

9. Lindford A., Valtonen J., Hult M., Kavola H., Lappalainen K., Lassila R., Aho P., Vuola J. The evolution of the Helsinki frostbite management protocol. *Burns*, 2017, vol. 43, no. 7, pp. 1455–1463. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.04.016>
10. Lorentzen A. K., Davis C., Penninga L. Interventions for frostbite injuries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020, no. 12, pp. 1–42. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012980.pub2>
11. Valentyukevich A. L., Melamed V. D. *Device for simulation of frostbite of varying severity: pat. BY 12002*. – Opubl. 01.04.2019 (in Russian).
12. Melamed V. D., Valentyukevich A. L. Wound dressing with chitosan nanofibers “Chitomed-wound healing”: from preclinical studies to registration certificate. *Khirurgicheskie infektsii kozhi i myagkikh tkanei u detei i vzroslykh : materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 140-letiyu so dnya rozhdeniya professora V. F. Voyno-Yasenetskogo (15–16 maya 2017, Simferopol’)* [Surgical infections of the skin and soft tissues in children and adults: materials of the International scientific and practical conference dedicated to the 140th anniversary of the birth of Professor V. F. Voyno-Yasenetsky (May 15–16, 2017, Simferopol)]. Simferopol, 2013, pp. 167–169 (in Russian).
13. *STATISTICA: Data Mining, data analysis, quality control, forecasting, training, consulting*. Available at: <http://stat-soft.ru/> (accessed 27.11.2019) (in Russian).
14. *R Core Team. (2018) R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Available at: <https://www.r-project.org/about.html> (accessed 01.05.2018).
15. Schneider G., Chicken E., Becvarik R. *NSM3: Functions and Datasets to Accompany Hollander, Wolfe, and Chicken – Nonparametric Statistical Methods, Third edition*. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=NSM3> (accessed 25.07.2019).
16. Pohlert T. *PMC MRplus: Calculate Pairwise Multiple Comparisons of Mean Rank Sums Extended*. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=PMCMRplus> (accessed 23.04.2021).
17. Medik V., Tokmachev M. *Mathematical statistics in medicine. 2nd ed., trans. and add. Vol. 1*. Moscow, Yurait Publ. 471 p. (in Russian).
18. Valentyukevich A. L., Melamed V. D., Prokopchik N. I. Experimental modeling of frostbite of varying severity in laboratory animals. Part 2. Morphological assessment of the effectiveness of the device for modeling contact frostbite. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University*, 2021, vol. 19, no. 1, pp. 46–54 (in Russian).
19. Osikov M. V., Simonyan E. V., Saedgalina O. T., Goloshchapova Zh. A., Biryukova T. I. Dynamics of reparative processes in experimental thermal trauma under the conditions of using a transdermal film with erythropoietin. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education*, 2017, no. 1, p. 32 (in Russian).
20. Melamed V. D., Valentyukevich A. L., Ostrovskii A. A. The use of wound dressings with chitosan nanofibers after early necrectomy in the treatment of experimental frostbite (morphological and histological characteristics). *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa = Surgery. Eastern Europe*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 470–483 (in Russian).

Информация об авторах

Меламед Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: alllotransplan@mail.ru

Валентюкевич Артем Леонидович – ассистент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: artem.valentyukevich@mail.ru

Прокопчик Николай Иванович – канд. мед. наук, доцент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: prokopni@mail.ru

Information about the authors

Vladimir D. Melamed – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: alllotransplan@mail.ru

Artem L. Valentyukevich – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: artem.valentyukevich@mail.ru

Nikolay I. Prokopchik – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: prokopni@mail.ru