

ВЕСЦІ

НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2022. Том 19, № 3

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2022. Том 19, № 3

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)

Главный редактор

Николай Сергеевич Сердюченко –

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

Редакционная коллегия

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

- 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
- 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 последиplomного 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, № 3
Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *В. Г. Колосовская*
Компьютерная верстка *С. Н. Костюк*

Подписано в печать 08.08.2022. Выход в свет 29.08.2022. Формат 60×84^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 11,3. Тираж 42 экз. Заказ 144.
Цена номера: индивидуальная подписка – 12,66 руб., ведомственная подписка – 29,74 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. 3

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

Nikolay S. Serdiuchenko – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus,
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, Minsk, Republic of Belarus

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

Alexander V. Strotsky – 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

Editorial Council

Eduardas Aleknavicius – National Cancer Institute, Vilnius, Republic of Lithuania
Igor A. Cheshik – Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus
Mark-Antoine Custaud – University of Angers, Angers, French Republic
Dragan Djuric – Richard Buryan Medical Physiology Institute of the University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia
Mark M. Van Hulle – University of Leuven, Leuven, Kingdom of Belgium
Tatiana P. Klyushnik – Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation
Vladimir A. Kulchitsky – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
Anatoly I. Martynov – Medical Center of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
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. 3.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *V. G. Kolosovskaya*
Computer imposition *S. N. Kostsyuk*

It is sent to the press 08.08.2022. Appearance 29.08.2022. Format 60×84^{1/8}. Offset paper. The press digital.
Printed pages 10.23. Publisher's signatures 11.3. Circulation 42 copies. Order 144.
Number price: individual subscription – 12.66 byn., departmental subscription – 29.74 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. Skorina 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

Карлович Н. В., Спиридонова О. С., Мохорт Т. В., Васильева Н. А., Снапков В. С., Сердюченко Н. С. Биохимические маркеры костного метаболизма в диагностике минеральных и костных нарушений, ассоциированных с хронической болезнью почек.....	263
Астроўскі А. А., Бакуновіч А. А., Астроўская А. Б. Комплекснае макраскапічнае, гісталагічнае і электронна-мікраскапічнае даследаванне загойвання паўнаслойнай скурнай раны ў лабараторных пацукоў	278
Чепелев С. Н., Висмонт Ф. И., Губкин С. В. Кардиопротекторная эффективность посткондиционирования с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина.....	290
Прилуцкая В. А., Сукало А. В. Динамика неонатальной заболеваемости детей с крупной массой тела.....	300
Басалай А. А., Кузнецова Т. Е., Митюкова Т. А., Полулях О. Е., Чудиловская Е. Н., Костюченко Н. С., Щербаков Я. В., Хрусталёва Т. А., Губкин С. В. Морфофункциональное состояние печени крыс-самцов линии Вистар при диет-индуцированном ожирении и его коррекции.....	308
Радиевский И. Л., Данилова Л. И. Результаты использования малоинвазивных технологий в хирургии щитовидной железы.....	321
Коструб А. А., Ю. В. Поляченко, М. А. Герасименко, Н. С. Вадзюк, В. В. Кривенюк, Котюк В. В. Биомеханическое исследование остеосинтеза переломов шейки бедренной кости <i>(на англ. яз.)</i>	330
Можейко Л. Ф., Тихонович Е. В. Варикозное расширение вен нижних конечностей у беременных: особенности клинического течения и флебогемодинамики	337

CONTENTS**CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

Karlovič N. V., Spiridonova O. S., Mokhort T. V., Vasilyeva N. A., Snapkov V. S., Serdyuchenko N. S. Biochemical markers of bone metabolism in the diagnosis of mineral and bone disorders associated with chronic kidney disease	263
Astrowski A. A., Bakunovich A. A., Astrowskaya A. B. Complex macroscopic, histological, and electron microscopic examination of the healing of a full-thickness skin wound in laboratory rats.....	278
Chepelev S. N., Vismont F. I., Goubkin S. V. Cardioprotective efficiency of postconditioning using L-lactate during ischemia-reperfusion of myocardium in young and old rats under conditions of the systemic action in the animal body of the blocker of M-cholinoreactive systems atropine	290
Prylutskaya V. A., Sukalo A. V. Dynamics of neonatal morbidity in children with large body weight.....	300
Basalai A. A., Kuznetsova T. E., Mityukova T. A., Poluliakh O. Y., Chudilovskaya K. N., Kastsiuchenka M. S., Shcherbakov Ya. V., Khrustaleva T. A., Hubkin S. V. Morphofunctional state of the liver of male Wistar rats during diet-induced obesity and its correction.....	308
Radievskij I. L., Danilova L. I. Results of minimally invasive technology in thyroid surgery.....	321
Kostrub O. O., Polyachenko Yu. V., Gerasimenko M. A., Vadzyuk N. S., Kryvenyuk V. V., Kotyuk V. V. Biomechanical evaluation of femoral neck fracture osteosynthesis	330
Mozhejko L. F., Tsikhanovich Ya. V. Varicose disease in pregnant women: clinical patterns and duplex ultrasound investigation of the veins.....	337

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

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА
CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.716.1/4-074-06:616.61-002
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-263-277>

Поступила в редакцию 14.04.2022
Received 14.04.2022

**Н. В. Карлович¹, О. С. Спиридонова¹, Т. В. Мохорт¹, Н. А. Васильева²,
В. С. Снапков², Н. С. Сердюченко³**

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
²Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения, Минск, Республика Беларусь
³Национальная академия наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА
В ДИАГНОСТИКЕ МИНЕРАЛЬНЫХ И КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

Аннотация. Диагностические возможности применения биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) и хронической болезнью почек (ХБП) в настоящее время не получили должной оценки.

Нами проанализированы показатели минеральной плотности кости по данным двойной рентгеновской абсорбциометрии, а также биохимические маркеры костного метаболизма остеокальцин (ОС), С-терминальный телопептид коллагена первого типа (СТх), щелочная фосфатаза (ЩФ), в том числе с применением нейросетевого алгоритма, у 452 пациентов с различными стадиями ХБП и у 60 лиц группы сравнения (контроль).

Установлено, что уровни биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с ХБП прогрессивно возрастают при усугублении почечной недостаточности и зависят от содержания паратгормона, наличия ВГПТ и остеопороза. Оценка ОС, СТх, ЩФ может использоваться как источник дополнительной информации о состоянии костного обмена у пациентов с ВГПТ и ХБП. Следует учитывать, что у пациентов с ХБП 4–5-й стадии уровни ОС, СТх значительно превышают показатели в здоровой популяции, что обусловлено как повышением метаболизма кости, так и замедлением процессов деградации и элиминации данных маркеров.

С помощью нейросетевого алгоритма изучены референтные интервалы данных показателей в зависимости от стадии ХБП. Полученные данные являются основой для разработки рекомендаций по диагностике остеопатии при ВГПТ и ХБП, а также по многофакторной профилактике и коррекции данной патологии. Только комплексная оценка состояния кости позволяет объективно оценить ее состояние и выбрать эффективный и безопасный способ коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, остеопороз, вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, биохимические маркеры костного метаболизма

Для цитирования: Биохимические маркеры костного метаболизма в диагностике минеральных и костных нарушений, ассоциированных с хронической болезнью почек / Н. В. Карлович [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 263–277. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-263-277>

**Natalia V. Karlovich¹, Olga S. Spiridonova¹, Tatiana V. Mokhort¹, Natalya A. Vasilyeva²,
Vitaliy S. Snapkov², Nikolay S. Serdyuchenko³**

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
²Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Republic of Belarus
³National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

**BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM IN THE DIAGNOSIS OF MINERAL
AND BONE DISORDERS ASSOCIATED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Abstract. The diagnostic possibilities of using biochemical markers of bone metabolism in patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT) and chronic kidney disease (CKD) have not yet been properly evaluated.

We analyzed indicators of bone mineral density according to double X-ray absorptiometry, as well as biochemical markers of bone metabolism (OC, CTx, ALP), incl. using a neural network algorithm, in 452 patients with various stages of CKD and in 60 persons of the comparison group (control).

It has been established that the levels of biochemical markers of bone metabolism in patients with CKD progressively increase with aggravation of renal failure, and are interrelated with PTH and the presence of SHPT, as well as with the presence of osteoporosis. Estimation of OC, CTx, ALP can be used as a source of additional information about the state of bone metabolism in patients with SHPT and CKD. It should be taken into account that in patients with CKD 4–5, the levels of OC, CTx significantly exceed those in a healthy population, due to both an increase in bone metabolism and a slowdown in the process of degradation and elimination of these markers.

Using a neural network algorithm, we proposed reference intervals for these indicators depending on the stage of CKD. The data obtained are the basis for the development of recommendations for the diagnosis of osteopathy in SHPT and CKD, as well as multifactorial prevention and correction of this pathology. Only a comprehensive assessment of the state of the bone will make it possible to objectively assess its condition and choose an effective and safe way to correct the identified violations.

Keywords: bone mineral density, osteoporosis, secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, biochemical markers of bone metabolism

For citation: Karlovich N. V., Spiridonova O. S., Mokhort T. V., Vasilyeva N. A., Snapkov V. S., Serdyuchenko N. S. Biochemical markers of bone metabolism in the diagnosis of mineral and bone disorders associated with chronic kidney disease. *Vestsi Natsyunal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 263–277 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-263-277>

Введение. Костная патология является осложнением гиперпаратиреоза, в том числе вторичного, развивающегося на фоне хронической болезни почек (ХБП). Специфическая остеопатия у пациентов с ХБП известна как «почечная остеодистрофия», основным этиологическим фактором которой исторически считается нарушение секреции паратгормона (ПТГ) и развитие вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Сам термин, а также классификация почечной остеодистрофии были предложены на основании гистоморфометрии результатов костной биопсии. В связи с инвазивностью, травматичностью и сложностью выполнения данное исследование не получило распространения в клинической практике диагностики и лечения пациентов с ХБП.

Последние 20 лет ведутся активные поиски нового подхода к диагностике костной патологии у пациентов с ВГПТ и ХБП, основанного на использовании других методов исследования состояния костной ткани. В этот период представления о костной патологии у пациентов с ХБП претерпели изменения и вместо термина «почечная остеодистрофия» начали использовать понятие «минеральные и костные нарушения, ассоциированные с ХБП» (МКН-ХБП). Активная дискуссия ведется по вопросу правомочности применения термина «остеопороз» и использования остеоденситометрии для диагностики костной патологии у данной категории пациентов. Еще более дискуссионным является вопрос о возможности применения маркеров костного метаболизма для диагностики остеопатии у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП [1–10].

Биохимические маркеры костного метаболизма традиционно делятся на две категории: маркеры резорбции кости (щелочная фосфатаза (ЩФ) и остеокальцин (ОС)) и маркеры костеобразования (тартрат-резистентная кислая фосфатаза и продукты деградации коллагена первого типа (С-терминальный телопептид коллагена первого типа (СТх), пиридинолин, деоксипиридинолин). «Идеальный» маркер костного метаболизма должен обладать уникальностью (на его изменение не должно влиять состояние других органов и систем), системностью (т. е. отражать активность метаболизма всего скелета) и обеспечивать корреляцию с гистоморфометрическими данными, кинетикой кальция и изменениями костной массы [11].

Известные в настоящее время маркеры костного метаболизма не отвечают в полной мере вышеперечисленным запросам, что ограничивает их использование в клинической практике. Основным показанием для исследования биохимических маркеров костного метаболизма является оценка динамики остеопороза и остеопатии, в первую очередь на фоне применения специфической терапии [11, 12]. В литературе имеются немногочисленные данные о результатах оценки биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с ХБП [13–19]. В опубликованных результатах исследований не установлено значимой диагностической ценности определения данных показателей для диагностики ВГПТ и ассоциированной костной патологии [14]. Вместе с тем было показано, что данные показатели коррелируют между собой, с уровнем ПТГ и с некоторыми гистоморфометрическими показателями метаболизма кости, что позволило Mazzaferrro с соавт. рекомендовать определение СТх для оценки метаболизма кости при почечной остеодистрофии [13].

Цель исследования – оценить биохимические маркеры костного метаболизма у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек, их взаимосвязь с вторичным гиперпаратиреозом и показателями минеральной плотности костной ткани.

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. Для проведения анализа пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от стадии ХБП: группа 1 – 23 пациента с ХБП 1 и ХБП 2 (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин); группа 2 – 41 пациент с ХБП 3 (СКФ 59–30 мл/мин); группа 3 – 80 пациентов с ХБП 4 (СКФ 29–15 мл/мин); группа 4 – 40 пациентов с ХБП 5, не получавших заместительную почечную терапию; группа 5 – 240 пациентов с ХБП 5Д (диализные пациенты); группа 6 – 28 пациентов с почечным трансплантатом.

Сывороточные уровни ПТГ, витамина Д (25(OH)D), кальция (Ca), фосфора (P), ЩФ, ОС, СТх определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе COBAS 6000 с использованием коммерческих наборов фирмы Roche Diagnostics GmbH (Германия). Референтные интервалы, пределы значений оцениваемых показателей представлены в табл. 1.

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 (ДРА), с оценкой абсолютного значения минеральной плотности кости (МПК) в г/см² и расчетом Z-критерия ($Z_{кр}$) и T-критерия ($T_{кр}$), трабекулярного костного индекса поясничного отдела позвоночника (ТКИ) и $Z_{кр}$ ТКИ. Оснащенный компьютерной программой денситометр позволял на основании абсолютного значения МПК автоматически рассчитать показатели $T_{кр}$, $Z_{кр}$, ТКИ и $Z_{кр}$ ТКИ. В качестве конечных точек оценки МПК были проанализированы 14 показателей 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.

Анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (Stat Soft, 2001) и Anaconda (Python), изучение статистических параметров распределения признаков – с использованием методов описательной статистики. Для сравнения групп между собой применяли соответствующие параметрические и непараметрические тесты. Для оценки нормальности распределения вышеперечисленных показателей применяли критерий Шапиро–Уилка, а также визуальный метод квантилей. Распределение всех показателей ДРА было сходным и приближалось к нормальному, а распределение уровней ПТГ значительно 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

Таблица 1. Референтные интервалы оцениваемых биохимических и гормональных показателей
Table 1. Reference intervals of the estimated biochemical and hormonal parameters

Показатель	Референтный интервал
Креатинин, мкмоль/л:	
женщины	44–80
мужчины	62–106
ПТГ, пг/мл	15,0–65,0
25(OH)D, нг/мл	20,6–47,0
Ca, ммоль/л	2,1–2,6
P, ммоль/л	0,9–1,5
ЩФ, Ед/л	35–129
ОС, нг/мл:	
женщины:	
пременопауза	11,0–43,0
постменопауза	15,0–46,0
мужчины:	
18–30 лет	24,0–70,0
30–50 лет	14,0–42,0
>50 лет	14,0–46,0
СТх, нг/мл:	
женщины:	
пременопауза	0,162–0,436
постменопауза	0,330–0,782
мужчины:	
18–30 лет	0,158–0,442
30–50 лет	0,104–0,504
>50 лет	0,164–0,364

на модель подавали обучающие данные. Сигнал снимался со скрытого слоя и обрабатывался с помощью методов кластеризации без учителя (метод k-средних, DBSCAN).

Результаты исследования. Результаты анализа средних значений точечных оценок биохимических показателей и параметров остеоденситометрии у пациентов с ХБП и в группе сравнения, а также в группах пациентов с различными стадиями ХБП представлены в табл. 2, 3. Возраст пациентов, индекс массы тела (ИМТ), уровни Са, Р в крови, показатели остеоденситометрии представлены в виде $M \pm SD$, прочие биохимические показатели – в виде $Me [LQ-UQ]$.

Т а б л и ц а 2. Клиническая характеристика пациентов с ХБП и лиц группы сравнения

Table 2. Clinical characteristics of the patients with CKD and the comparison group

Показатель	Пациенты с ХБП (n = 455)	Пациенты группы сравнения (n = 60)	Достоверность различий	
Возраст, лет	49,3 ± 13,8	46,5 ± 15,2	$t = 1,79; p = 0,069$	
ИМТ, кг/м ²	25,8 ± 5,3	24,8 ± 4,8	$t = 1,74; p = 0,082$	
СКФ, мл/мин	18,4 ± 20,2	80,6 ± 14,0	$t = 23,04; p = 0,001$	
ПТГ, пг/мл	189,7 [73,6–465,2]	43,6 [33,2–54,7]	$z = 9,65; p = 0,000$	
25(ОН)D, нг/мл	13,5 [7,6–23,7]	22,1 [19,2–27,6]	$z = 5,31; p = 0,000$	
ОС, нг/мл	199,4 [66,4–316,1]	23,3 [18,4–27,7]	$z = 10,16; p = 0,000$	
СТх, нг/мл	1,54 [0,84–2,88]	0,41 [0,29–0,57]	$z = 9,83; p = 0,000$	
ЩФ, Ед/л	103,4 [71,1–179,8]	62,5 [51,4–71,5]	$z = 8,00; p = 0,000$	
Са, ммоль/л	2,38 [2,24–2,56]	2,45 [2,35–2,50]	$z = 1,89; p = 0,059$	
Р, ммоль/л	1,65 [1,27–2,30]	1,14 [1,04–1,23]	$z = 8,46; p = 0,000$	
ПОП	МПК	1,12 ± 0,21	1,22 ± 0,15	$t = 3,62; p = 0,0003$
	$T_{кр}$	-0,74 ± 1,62	0,21 ± 1,22	$t = 4,24; p = 0,0000$
	$Z_{кр}$	-0,36 ± 1,50	0,27 ± 1,10	$t = 3,06; p = 0,0023$
ШБ	МПК	0,86 ± 0,16	0,99 ± 0,15	$t = 5,46; p = 0,0000$
	$T_{кр}$	-1,21 ± 1,28	-0,254 ± 1,09	$t = 4,88; p = 0,0000$
	$Z_{кр}$	-0,65 ± 1,16	-0,05 ± 1,09	$t = 3,37; p = 0,0008$
ПОБ	МПК	0,91 ± 0,18	1,03 ± 0,15	$t = 3,52; p = 0,0005$
	$T_{кр}$	-1,00 ± 1,36	0,20 ± 1,24	$t = 4,30; p = 0,0000$
	$Z_{кр}$	-0,59 ± 1,26	0,31 ± 1,03	$t = 3,54; p = 0,0004$
ЛК 33 %	МПК	0,81 ± 0,15	0,87 ± 0,11	$t = 1,74; p = 0,0839$
	$T_{кр}$	-1,38 ± 1,47	-0,62 ± 0,86	$t = 2,56; p = 0,0110$
	$Z_{кр}$	-0,93 ± 1,45	-0,05 ± 0,87	$t = 2,95; p = 0,0035$
ЛК	МПК	0,63 ± 0,13	0,63 ± 0,14	$t = 0,26; p = 0,7927$
	$T_{кр}$	-1,43 ± 1,79	-0,38 ± 1,44	$t = 2,29; p = 0,0230$
	$Z_{кр}$	-1,00 ± 1,78	-0,31 ± 1,45	$t = 1,51; p = 0,1333$
ТКИ	Значение	1,31 ± 0,15	1,41 ± 0,10	$t = 3,74; p = 0,0003$
	$Z_{кр}$	-0,82 ± 1,67	0,33 ± 0,94	$t = 3,13; p = 0,0022$

Т а б л и ц а 3. Биохимические и денситометрические параметры у пациентов с различными стадиями ХБП

Table 3. Biochemical and densitometric parameters in patients with different stages of CKD

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6	Достоверность различий
ПТГ, пг/мл	53,3 [36,1–68,0]	51,2 [33,1–81,3]	151,7 [100,3–206,1]	280,8 [183,6–437,7]	349,5 [131,9–837,2]	85,2 [46,6–161,6]	$H = 142,6;$ $p = 0,000$
25(ОН)D, нг/мл	19,8 [11,1–27,4]	17,1 [9,7–23,9]	10,4 [6,3–16,9]	9,7 [5,0–12,6]	16,8 [10,1–36,4]	12,3 [4,9–19,3]	$H = 42,3;$ $p = 0,000$
ОС, нг/мл	18,4 [11,5–24,7]	30,3 [16,1–48,1]	87,0 [58,6–150,9]	161,2 [90,4–262,1]	300,0 [269,9–681,8]	41,2 [21,9–128,6]	$H = 282,6;$ $p = 0,000$
СТх, нг/мл	0,26 [0,16–0,56]	0,56 [0,29–0,82]	1,11 [0,77–1,50]	1,94 [1,29–2,58]	2,57 [1,53–4,20]	0,92 [0,50–1,30]	$H = 208,1;$ $p = 0,000$
ЩФ, Ед/л	185,0 [140,0–234,0]	128,0 [89,0–201,0]	134,5 [86,0–225,9]	147,5 [78,0–208,0]	91,4 [64,5–154,6]	98,0 [66,0–136,0]	$H = 32,5;$ $p = 0,000;$
Са, ммоль/л	2,33 ± 0,17	2,40 ± 0,16	2,33 ± 0,21	2,23 ± 0,23	2,48 ± 0,31	2,41 ± 0,26	$F = 8,0;$ $p = 0,000$

Окончание табл. 3

Показатель		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6	Достоверность различий
Р, ммоль/л		1,22 ± 0,20	1,18 ± 0,25	1,29 ± 0,29	1,59 ± 0,35	2,32 ± 0,71	1,22 ± 0,32	$F = 75,6$; $p = 0,000$
ПОП	МПК	1,24 ± 0,17	1,20 ± 0,19	1,13 ± 0,20	1,13 ± 0,22	1,08 ± 0,20	1,09 ± 0,22	$F = 4,97$; $p = 0,000$
	$T_{кр}$	0,28 ± 1,39	-0,05 ± 1,55	-0,59 ± 1,58	-0,58 ± 1,70	-1,00 ± 1,59	-1,00 ± 1,67	$F = 5,11$; $p = 0,000$
	$Z_{кр}$	0,42 ± 1,18	0,24 ± 1,39	-0,00 ± 1,42	0,07 ± 1,49	-0,69 ± 1,49	-0,70 ± 1,50	$F = 7,14$; $p = 0,000$
ШБ	МПК	1,00 ± 0,16	0,92 ± 0,16	0,82 ± 0,14	0,82 ± 0,17	0,87 ± 0,16	0,80 ± 0,18	$F = 7,12$; $p = 0,000$
	$T_{кр}$	-0,04 ± 1,35	-0,70 ± 1,35	-1,50 ± 1,09	-1,45 ± 1,40	-1,22 ± 1,20	-1,71 ± 1,44	$F = 7,42$; $p = 0,000$
	$Z_{кр}$	0,14 ± 1,14	-0,15 ± 1,30	-0,71 ± 0,94	-0,63 ± 1,07	-0,72 ± 1,15	-1,27 ± 1,30	$F = 5,52$; $p = 0,000$
ПОБ	МПК	1,05 ± 0,15	0,98 ± 0,17	0,90 ± 0,17	0,89 ± 0,18	0,90 ± 0,17	0,82 ± 0,19	$F = 5,87$; $p = 0,000$
	$T_{кр}$	0,15 ± 1,21	-0,41 ± 1,38	-1,04 ± 1,30	-0,96 ± 1,37	-1,10 ± 1,30	-1,72 ± 1,44	$F = 6,62$; $p = 0,000$
	$Z_{кр}$	0,23 ± 1,01	-0,02 ± 1,33	-0,49 ± 1,13	-0,37 ± 1,02	-0,74 ± 1,25	-1,39 ± 1,34	$F = 7,03$; $p = 0,000$
ЛК 33 %	МПК	0,93 ± 0,15	0,94 ± 0,10	0,85 ± 0,11	0,77 ± 0,13	0,80 ± 0,15	0,78 ± 0,20	$F = 2,93$; $p = 0,000$
	$T_{кр}$	-0,70 ± 1,47	-0,21 ± 1,01	-0,91 ± 1,08	-1,50 ± 1,30	-1,53 ± 1,50	-1,89 ± 2,00	$F = 2,80$; $p = 0,018$
	$Z_{кр}$	-0,70 ± 1,45	-0,45 ± 0,90	-0,10 ± 1,12	-0,52 ± 0,93	-1,26 ± 1,45	-1,52 ± 1,86	$F = 7,06$; $p = 0,000$
ЛК	МПК	0,75 ± 0,13	0,74 ± 0,11	0,66 ± 0,11	0,60 ± 0,10	0,62 ± 0,13	0,60 ± 0,16	$F = 3,06$; $p = 0,011$
	$T_{кр}$	-0,20 ± 1,79	-0,11 ± 1,48	-0,81 ± 1,44	-1,50 ± 1,58	-1,62 ± 1,78	-2,10 ± 2,45	$F = 3,28$; $p = 0,007$
	$Z_{кр}$	-0,20 ± 1,78	0,78 ± 1,21	-0,07 ± 1,50	-0,50 ± 1,26	-1,37 ± 1,74	-1,71 ± 2,31	$F = 6,57$; $p = 0,000$
ТКИ	Значение	1,40 ± 0,11	1,43 ± 0,03	1,34 ± 0,16	1,32 ± 0,15	1,30 ± 0,15	1,38 ± 0,11	$F = 5,08$; $p = 0,000$
	$Z_{кр}$	-0,80 ± 0,28	0,37 ± 0,58	-0,53 ± 1,39	-0,82 ± 1,67	-0,85 ± 1,57	-0,33 ± 1,20	$F = 4,99$; $p = 0,000$

Как следует из табл. 2, несмотря на сопоставимость пациентов групп по возрасту, массе тела, ИМТ, средние значения всех тестируемых биохимических и денситометрических параметров достоверно различались у пациентов с ХБП и в группе сравнения.

Анализ данных пациентов с различными стадиями ХБП (табл. 3) показал:

достоверный рост средних значений ПТГ, ОС, СТх с усугублением стадии ХБП вплоть до терминальной и тенденцию к улучшению показателей в группе 6 (трансплантированные пациенты); отсутствие изменений среднего уровня ЩФ у пациентов с различными стадиями ХБП;

прогрессивное снижение уровня 25(ОН)D при нарастании стадии ХБП и некоторое увеличение средних значений у пациентов с терминальной стадией ХБП, что указывает на прием данными пациентами лекарственных средств – Са и витамина Д.

Установлено, что средние показатели СТх и ОС у пациентов с ХБП, начиная с ХБП 3, превышают верхнюю границу общепопуляционного референтного интервала и далее продолжают прогрессивно нарастать. Их уровни при ХБП 5Д в 7–10 раз превышают верхний предел нормы в общей популяции.

Проведенный анализ ранговой корреляции по Спирмену выявил достоверные взаимосвязи уровня ОС с СКФ ($r = -0,80$) и ПТГ ($r = 0,69$), уровня СТх – с СКФ ($r = -0,78$) и ПТГ ($r = 0,75$). Также установлена значительно более слабая корреляционная взаимосвязь уровней ЩФ и ПТГ ($r = 0,22$).

При сравнении подгрупп с различными интервалами уровня ПТГ установлено, что значения данных маркеров прогрессивно нарастают при увеличении уровня ПТГ.

Для кластеризации пациентов с целью определения оптимальных биохимических и денситометрических показателей была построена модель нейросетевого алгоритма (автоэнкодера), состоящего из энкодера и декодера, применен алгоритм DBSCAN и метод *k*-средних. В результате были получены 4 группы (кластера): 0, 1, 2, 3. Далее в каждом кластере проведена оценка распределения показателей биохимических маркеров костного метаболизма в кластерах, в группах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения. В кластере 0 отмечены наиболее высокие средние уровни, наиболее выраженный разброс значений ПТГ, ОС, СТх, Р и наиболее низкий уровень витамина Д. В кластере 3, напротив, наблюдались наиболее низкие значения указанных показателей и наименее выраженный разброс их значений, наиболее высокий уровень витамина Д и наименьшее снижение показателей ДРА. Кластеры 1 и 2 практически не отличались по средним значениям показателей и разбросу значений. 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 значении СКФ 35 мл/мин и ниже. На основании анализа результатов нейросетевого алгоритма нами ранее определены верхние границы референтного интервала ПТГ в подгруппах пациентов с разными уровнями СКФ: подгруппа 1 (СКФ > 35 мл/мин) – 65 пг/мл; подгруппа 2 (СКФ = 15–35 мл/мин) – 185 пг/мл; подгруппы 3 (СКФ < 15 мл/мин, без заместительной почечной терапии) и 4 (диализные пациенты) – 500 пг/мл [20]. В соответствии с данными критериями в исследованной когорте пациентов с ХБП частота ВГПТ составила 33,6 %, при этом доля пациентов с повышением уровня ПТГ выше общепопуляционной верхней границы референтного интервала 65 пг/мл составила 78,8 %.

Результаты оценки биохимических показателей костного метаболизма 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 СКФ, представлены в табл. 4.

Таблица 4. Уровни биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с ХБП с наличием или отсутствием ВГПТ, в том числе в подгруппах 1–4, Me (LQ–UQ)

Table 4. Levels of biochemical markers of bone metabolism in patients with CKD with and without SHPT, incl. subgroups 1–4, Me (LQ–UQ)

Категория пациентов		ЩФ, Ед/л	ОС, нг/мл	СТх, нг/мл
Подгруппа 1	ВГПТ+	153,0 (88,0–215,0)	36,4 (20,2–76,1)	0,68 (0,39–1,12)
	ВГПТ–	140,0 (100,0–228,5)	18,4 (13,5–32,7)	0,35 (0,18–0,65)
	Различия	$z = -0,03; p = 0,979$	$z = 3,04; p = 0,002$	$z = 3,33; p = 0,001$
Подгруппа 2	ВГПТ+	158,0 (96,0–245,0)	153,2 (85,4–189,3)	1,38 (1,07–1,62)
	ВГПТ–	111,5 (71,0–185,7)	63,8 (37,2–99,0)	0,92 (0,60–1,28)
	Различия	$z = 2,14; p = 0,033$	$z = 4,75; p = 0,000$	$z = 3,60; p = 0,000$
Подгруппа 3	ВГПТ+	206,0 (176,0–318,0)	260,3 (172,2–300,0)	3,25 (2,59–3,89)
	ВГПТ–	113,3 (78,0–200,6)	152,4 (90,4–237,9)	1,81 (1,29–2,36)
	Различия	$z = 1,61; p = 0,107$	$z = 1,66; p = 0,096$	$z = 2,42; p = 0,016$
Подгруппа 4	ВГПТ+	150,3 (97,5–299,8)	535,4 (300,0–1454,0)	4,49 (3,28–5,84)
	ВГПТ–	75,3 (56,2–98,0)	300,0 (200,8–349,8)	1,80 (1,14–2,68)
	Различия	$z = 8,00; p = 0,000$	$z = 6,00; p = 0,000$	$z = 10,06; p = 0,000$
Все пациенты с ХБП	ВГПТ+	156,3 (96,4–268,0)	300,0 (139,9–859,6)	2,89 (1,31–4,69)
	ВГПТ–	91,4 (63,1–154,5)	146,9 (53,4–300,0)	1,23 (0,72–2,02)
	Различия	$z = 7,07; p = 0,000$	$z = 5,85; p = 0,000$	$z = 8,34; p = 0,000$

Как следует из табл. 4, в целом у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП средние значения ОС, СТх и ЩФ достоверно выше, чем у пациентов без ВГПТ. Данные различия прослеживаются во всех подгруппах пациентов, однако достигают максимальных значений у диализных пациентов (подгруппа 4).

Общепризнанным критерием остеопороза в настоящее время является значение $T_{кр}$ менее $-2,5$, значения $T_{кр}$ от $-1,0$ до $-2,5$ соответствуют сниженной, более $-1,0$ – нормальной МПК. Большинство экспертов сходятся во мнении, что в возрастной группе 20–50 лет также целесообразно выполнять оценку по T -критерию, в первую очередь в ПОП, ШБ, ПОБ, ЛК 33 %. У пациентов с гиперпаратиреозом обсуждается значимость оценки дистальной части луча, где преобладает кортикальная ткань, поскольку известно, что гиперпаратиреоз приводит к потере в первую очередь кортикальной костной массы [10–12, 21].

Среди включенных в исследование пациентов с ХБП частота остеопороза составила от 13,8 % в ПОБ и ШБ до 28,2 % в ЛК. В группе сравнения – 3,3 % в ПОП, 1,7–2,0 % в ШБ и ЛК, 0 % в ПОБ и ЛК 33 % ($p < 0,05$). При сравнении групп пациентов с различными стадиями ХБП отмечено достоверное увеличение частоты остеопороза до 20 % у пациентов с ХБП 4 в сравнении с лицами без ХБП и с ХБП 1–3 ($p < 0,05$). Максимальная частота остеопороза зарегистрирована у пациентов с терминальной стадией ХБП и у пациентов, перенесших трансплантацию: 16,7–18,5 % в ПОП, 27,5–38,5 % в ШБ, 16,7–33,3 % в ЛК 33 %.

Для определения наиболее значимых параметров МПК проведено сравнение медиан показателей в полученных при выполнении нейросетевого алгоритма на скрытом слое автоэнкодера кластерах 0–3, с помощью критерия Краскела–Уолисса (непараметрический метод) и методом одномерного дисперсионного анализа (параметрический метод), а также метода главных компонент. Наиболее значимыми являются параметры с наибольшей дисперсией, с максимальными коэффициентами при анализе компонент, имеющие наибольшее значение статистики и уровня значимости p . В порядке убывания степени значимости это $T_{кр}$ ПОП, $Z_{кр}$ ПОП, $T_{кр}$ ПОБ, $Z_{кр}$ ПОБ, $Z_{кр}$ ШБ, $T_{кр}$ ШБ, $Z_{кр}$ ЛК 33 %, $Z_{кр}$ ЛК, $T_{кр}$ ЛК 33 %, $T_{кр}$ ЛК.

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи ОС, СТх и ЩФ с показателями МПК. Наиболее сильная взаимосвязь зафиксирована для СТх. С учетом максимальной значимости показателей ПОП, а также того факта, что возраст участников исследования составил 20–70 лет, для разделения участников на подгруппы с удовлетворительной и низкой МПК за основу был взят $T_{кр}$ ПОП $< -2,5$. Результаты сравнения подгрупп пациентов с наличием или отсутствием остеопороза в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ, а также в зависимости от стадии ХБП представлены в табл. 5.

Таблица 5. Биохимические показатели в подгруппах пациентов с ВГПТ и без ВГПТ и в группе сравнения в зависимости от наличия или отсутствия остеопороза, Ме (LQ–UQ)

Table 5. Biochemical parameters in subgroups of patients with SHPT and without SHPT, and in the comparison group, depending on the presence or absence of osteoporosis, Me (LQ–UQ)

Категория пациентов		ПТГ, пг/мл	25(ОН)D, нг/мл	ОС, нг/мл	СТх, нг/мл	ЩФ, Ед/л
Группа сравнения	$T_{кр} \geq -2,5$	43,0 (30,4–53,8)	22,2 (19,1–27,3)	22,2 (17,0–27,2)	0,39 (0,28–0,57)	61,6 (51,0–70,0)
	$T_{кр} < -2,5$	47,8 (40,7–54,9)	35,1 (33,9–36,3)	32,8 (23,5–42,2)	0,47 (0,45–0,48)	75,0 (62,7–87,2)
	Различия	$z = 0,51; p = 0,611$	$z = 1,96; p = 0,049$	$z = 1,30; p = 0,193$	$z = 0,55; p = 0,581$	$z = 1,19; p = 0,233$
Пациенты с ХБП	$T_{кр} \geq -2,5$	176,9 (69,1–389,6)	13,4 (7,7–23,6)	177,2 (60,7–301,5)	1,41 (0,79–2,68)	99,5 (69,5–177,6)
	$T_{кр} < -2,5$	401,9 (139,5–918,3)	13,6 (6,0–24,5)	294,1 (121,8–432,9)	2,32 (1,46–4,36)	142,4 (93,0–246,0)
	Различия	$z = 3,68; p = 0,000$	$z = -0,38; p = 0,704$	$z = 2,73; p = 0,006$	$z = 4,04; p = 0,000$	$z = 3,25; p = 0,001$
ХБП ВГПТ+	$T_{кр} \geq -2,5$	648,7 (220,6–1064,0)	14,3 (7,23–28,5)	292,2 (116,6–859,6)	2,59 (1,21–4,65)	158,0 (96,0–260,0)
	$T_{кр} < -2,5$	770,7 (540,9–1160,0)	16,2 (8,7–26,0)	300,0 (233,7–869,1)	3,68 (1,97–4,96)	152,0 (101,0–303,8)
	Различия	$z = 1,52; p = 0,128$	$z = 0,42; p = 0,674$	$z = 1,54; p = 0,125$	$z = 1,64; p = 0,101$	$z = 0,80; p = 0,423$
ХБП ВГПТ–	$T_{кр} \geq -2,5$	119,7 (52,4–238,5)	13,0 (7,8–23,0)	146,7 (47,4–300,0)	1,17 (0,68–2,01)	89,0 (63,0–142,0)
	$T_{кр} < -2,5$	136,1 (61,1–213,2)	12,6 (4,7–18,7)	159,5 (110,1–300,0)	1,61 (1,03–2,28)	111,4 (75,6–176,0)
	Различия	$z = 0,04; p = 0,967$	$z = -1,29; p = 0,198$	$z = 0,69; p = 0,488$	$z = 1,75; p = 0,079$	$z = 1,72; p = 0,085$

Как видно из табл. 5, в группе сравнения не выявлено достоверных различий между биохимическими маркерами пациентов с наличием или отсутствием остеопороза. При этом в общей группе пациентов с ХБП в подгруппе пациентов с остеопорозом средние значения ПТГ, ОС, СТх, ЩФ достоверно выше, чем у лиц без остеопороза. Установленные тенденции у пациентов с наличием или отсутствием ХБП сохранялись и при сравнении внутри подгрупп, однако различия статистически не значимы.

С учетом изложенного выше очевидно, что определение биохимических маркеров костного метаболизма предоставляет дополнительную информацию в отношении диагностики МКН-ХБП. У пациентов с ХБП в связи с особенностями секреции маркеров костного метаболизма и продолжительностью циркуляции их в крови применение для интерпретации результатов их оценки общепопуляционных референтных интервалов не позволяет адекватно судить о состоянии костного метаболизма.

Для определения референтных интервалов биохимических маркеров костного метаболизма в зависимости от стадии ХБП была использована построенная ранее модель нейросетевого алгоритма. В каждом из четырех кластеров проведена оценка распределения показателей биохимических маркеров костного метаболизма в группах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения. Результаты представлены на рис. 1–3.

Установлены достоверные различия всех биохимических показателей костного и минерального метаболизма внутри каждого кластера в зависимости от группы по уровню СКФ. При этом степень изменений варьируется в зависимости от кластера. Представителей группы сравнения среди кластеров 0 и 1 не оказалось. В кластере 0 не было пациентов с ХБП и сохранной функцией почек. Пациенты кластера 3 не отличались от лиц группы сравнения по уровню ПТГ, ОС и СТх, однако имели несколько более высокие уровни ЩФ.

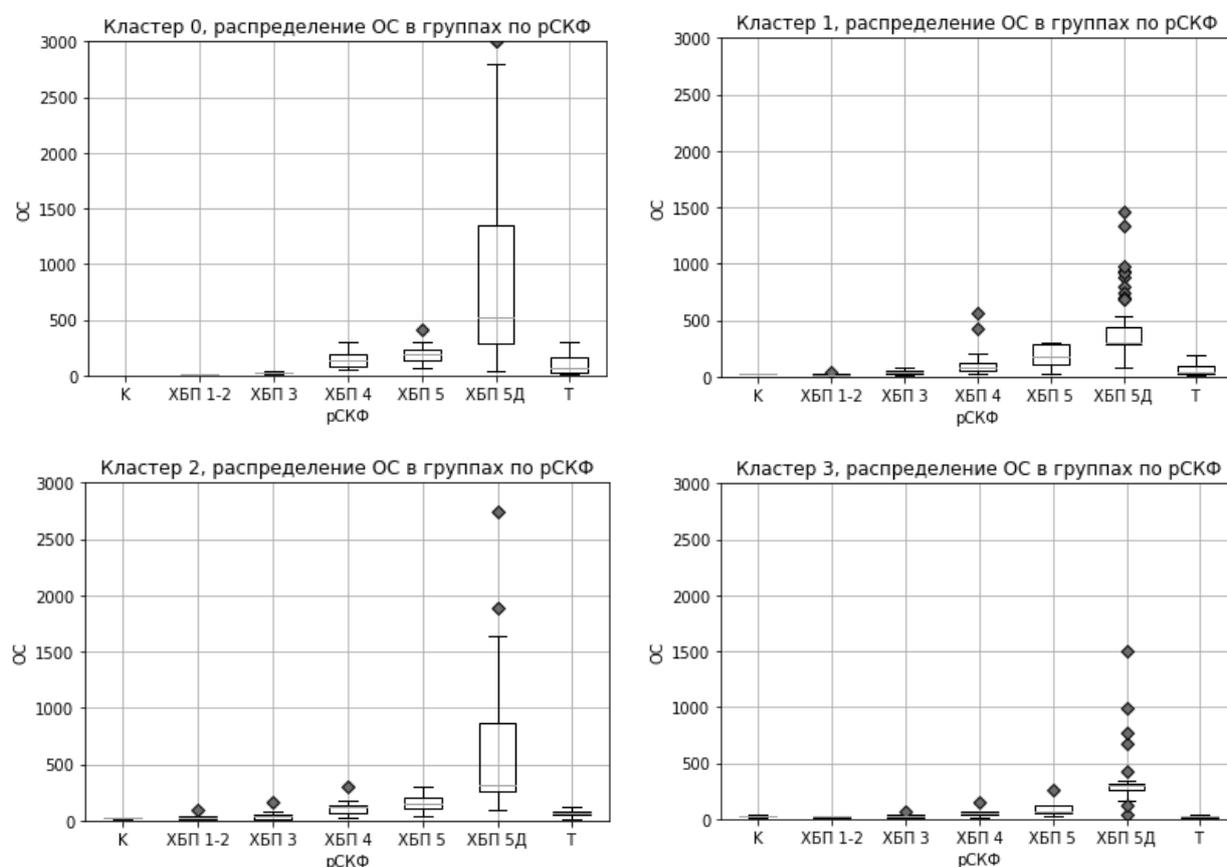


Рис. 1. Распределение уровня ОС в зависимости от кластера и стадии ХБП

Fig. 1. Distribution of the OC level depending on the cluster and stage of CKD

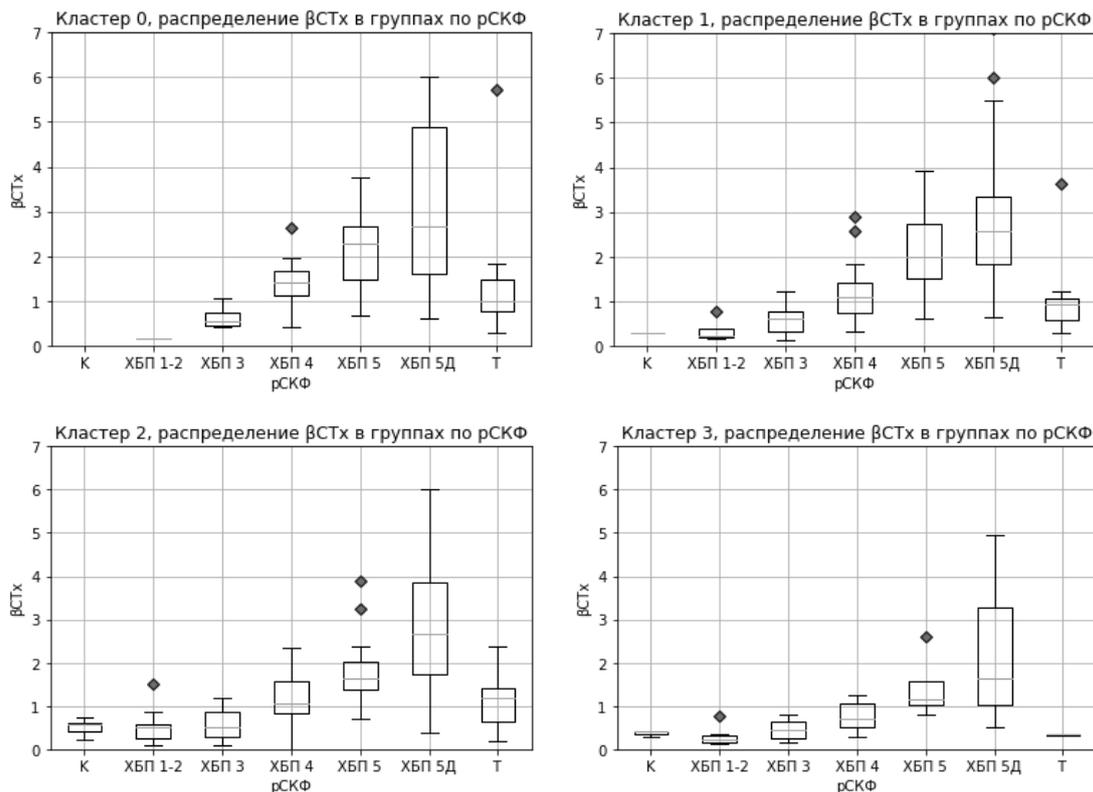


Рис. 2. Распределение уровня СТх в зависимости от кластера и стадии ХБП

Fig. 2. Distribution of the CTx level depending on the cluster and stage of CKD

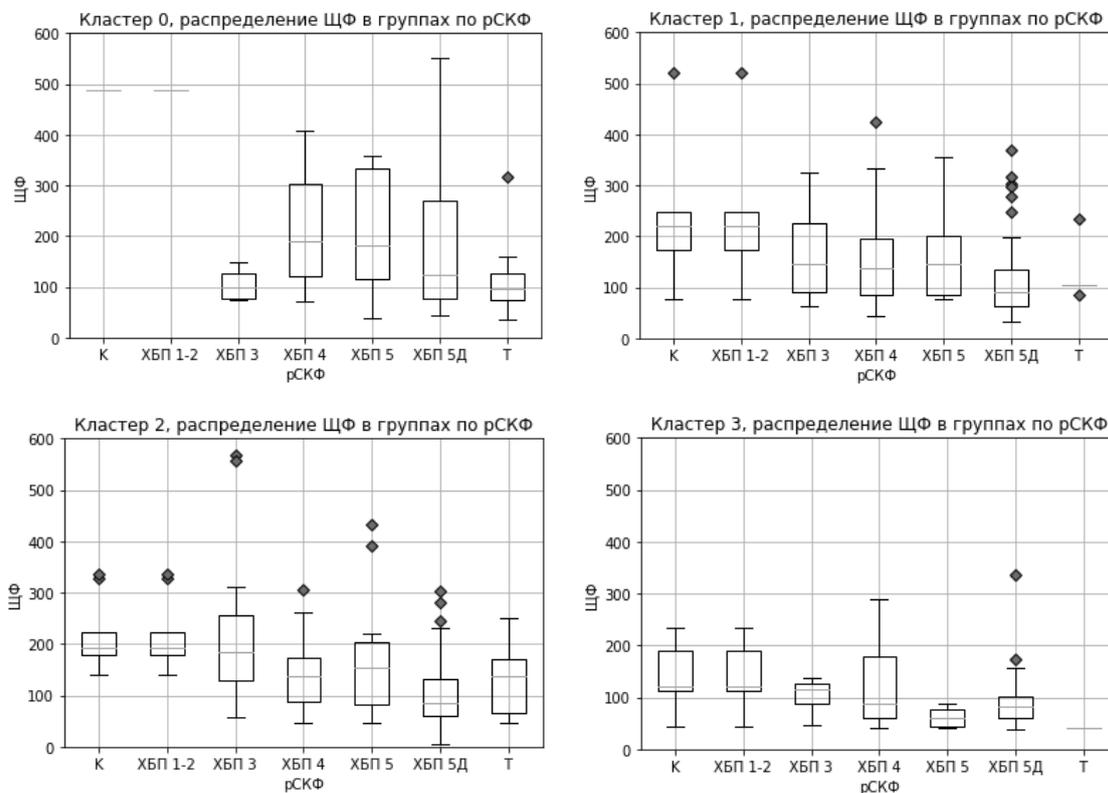


Рис. 3. Распределение уровня ЩФ в зависимости от кластера и стадии ХБП

Fig. 3. Distribution of the ALP level depending on the cluster and stage of CKD

В группе пациентов с ХБП 3 в кластере 3 выявлено некоторое повышение концентраций ПТГ, ЩФ, ОС и СТх в сравнении с лицами группы сравнения и пациентами с ХБП с сохранной функцией почек. В то же время в других кластерах этой группы отмечен прирост и/или дисбаланс данных маркеров костного метаболизма. У пациентов с ХБП 4 в кластере 3 выявлен дальнейший умеренный равномерный прирост всех параметров костного обмена, а в кластерах 0–2 – выраженный прирост и/или дисбаланс. В группе пациентов с ХБП 5 в кластере 3 наблюдалась сходная тенденция к росту ПТГ, а уровни ЩФ, ОС и СТх были значительно выше, чем в других группах пациентов с ХБП. Выявленные высокие значения биохимических маркеров костного метаболизма являются следствием значимого снижения их элиминации у диализных пациентов, однако существенные различия между кластерами позволяют утверждать, что помимо длительной циркуляции в организме имеется значимое повышение их секреции. Особенно выражен данный процесс у диализных пациентов в кластере 0. По результатам кластеризации определено, что оптимальное состояние костного метаболизма соответствует показателям кластера 3. Значения биохимических маркеров костного метаболизма кластера 3 в группах пациентов с различными стадиями ХБП может быть принято за референтный интервал данных показателей. В табл. 6 представлены точечные оценки квантилей уровней ОС, СТх, ЩФ в группах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения.

Таблица 6. Квантили уровней ОС, СТх, ЩФ в группах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения

Table 6. Quantiles of levels of ОС, СТх, ALP in groups of patients with different stages of CKD and in the comparison group

Показатель	Группа	Q_50	Q_25	Q_75	Q_10	Q_90	Q_2,5	Q_97,5
СТх, нг/мл	0	0,41	0,34	0,41	0,30	0,41	0,28	0,42
	1	0,21	0,17	0,31	0,14	0,52	0,12	0,69
	2	0,45	0,25	0,62	0,19	0,70	0,17	0,78
	3	0,69	0,51	1,05	0,32	1,17	0,29	1,24
	4	1,16	1,01	1,57	0,88	2,18	0,82	2,49
	5	1,63	1,03	3,29	0,74	4,37	0,60	4,76
	6	0,34	0,33	0,35	0,32	0,35	0,32	0,36
ОС, нг/мл	0	20,6	18,6	26,2	17,4	29,5	16,9	31,2
	1	17,9	13,8	18,5	11,6	20,6	10,3	23,0
	2	18,3	14,5	33,3	12,9	45,2	11,1	58,6
	3	54,0	37,2	65,6	25,4	100,5	17,7	135,2
	4	66,4	47,3	124,2	35,2	205,9	29,2	246,7
	5	300,0	253,5	319,3	172,6	548,1	112,4	1052,5
	6	22,0	16,6	27,3	13,4	30,6	11,8	32,2
ЩФ, Ед/л	0	66,6	64,5	68,6	63,2	69,9	62,6	70,5
	1	121,6	111,5	189,0	79,6	215,4	53,3	229,4
	2	115,5	87,5	126,3	50,6	133,5	46,4	136,1
	3	88,0	60,0	178,0	51,0	274,4	44,3	286,1
	4	59,5	44,3	77,5	42,9	83,8	42,2	87,0
	5	82,4	59,9	100,1	48,5	154,3	38,6	438,2
	6	41,0	40,5	41,5	40,2	41,8	40,1	42,0

Результаты анализа квантилей (3, 10, 25, 50, 75, 90, 97 %) биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с различными стадиями ХБП данного референтного кластера позволили принять решение относить к референтному интервалу концентрации показателей в пределах от значения квантиля 10 % до значения квантиля 90 %. Границы референтного диапазона ОС не имеют значимых различий у пациентов с ХБП 0–3 и составляют 12–55 пг/мл. Нижний предел в данных группах сохраняется практически неизменным вне зависимости от стадии ХБП, а верхний предел референтного диапазона демонстрирует тенденцию к постепенному росту. Вместе с тем для пациентов с ХБП 1–3 может быть установлен единый референтный интервал, соответ-

ствующий интервалу для общей популяции. У пациентов с ХБП 4–5 установлены следующие референтные диапазоны: с ХБП 4 – 55–125 пг/мл, с ХБП 5 до диализа – 35–235, у диализных – 70–550 пг/мл.

СТх демонстрирует схожую тенденцию. Границы референтных диапазонов не имеют значимых различий у пациентов с ХБП 0–3 и составляют 0,2–0,8 пг/мл. При этом нижняя граница референтного интервала практически неизменна, а верхняя демонстрирует тенденцию к постепенному росту. Референтный интервал для пациентов с ХБП 1–3 может быть установлен на уровне общепопуляционного, у пациентов с ХБП 4 – 0,3–1,2 пг/мл, с ХБП 5 до диализа – 0,7–2,3, у диализных – 0,7–2,5 пг/мл.

Нижний предел референтного интервала ЩФ может составлять 50 Ед/л, повышение его до 200 Ед/л может считаться умеренным, до 300 Ед/л – компенсированным, свыше 300 Ед/л – декомпенсированным. Данные нормы могут быть приняты для всех пациентов с ХБП вне зависимости от степени снижения функции почек.

Обсуждение. В соответствии с опубликованными в последние годы данными снижение МПК, классифицируемое в общей популяции как остеопороз, широко распространено среди пациентов с ХБП [5–10]. Первоначальная точка зрения, что этиологическим фактором остеопатии при ХБП является нарушение секреции ПТГ, термин «остеопороз» неприменим для данной категории пациентов, а остеоденситометрия нецелесообразна в связи с малой специфичностью, сменилась новой парадигмой. Суть ее в том, что остеопатия у пациентов с ХБП носит многофакторный характер. Основными факторами являются СКФ и ПТГ. Среди других следует выделить ряд общепопуляционных факторов риска: возраст, пол и ряд других, которые у пациентов с ХБП имеют особое значение, поскольку более широко распространены. Это низкая физическая активность, низкая инсоляция, нарушения менструального цикла/аменорея у женщин. Отдельно необходимо выделить специфические для ХБП факторы: применение глюкокортикостероидов, гиперпролактинемия, анемия [5, 6, 11, 22]. Совокупность данных факторов риска позволяет считать ХБП самостоятельным фактором риска остеопороза наряду с рядом других факторов, учтенных в модели FRAX. Высокая частота регистрации остеопороза, а также переломов в анамнезе указывает на необходимость своевременной диагностики остеопатии, профилактики снижения МПК и переломов.

По нашим данным, распространенность остеопороза возрастает до 20 % у пациентов с ХБП 4 и составляет 25–35 % (в разных регионах скелета) у диализных и трансплантированных пациентов. Высокая распространенность остеопороза у пациентов с терминальной стадией ХБП и трансплантированных пациентов позволяет рекомендовать выполнение остеоденситометрии всем пациентам с ХБП 5, а также пациентам с почечным трансплантатом. У пациентов с иными стадиями ХБП остеоденситометрия оправдана при диагностике ВГПТ. Следует проанализировать целесообразность исследования МПК у пациентов без ВГПТ, но с наличием нескольких других факторов риска снижения МПК (возраст, пол, применение препаратов глюкокортикостероидов, аменорея, анемия, гиперпролактинемия).

В настоящее время основным показанием для выполнения исследования биохимических маркеров костного метаболизма является оценка динамики процесса у пациентов с остеопорозом, в том числе в процессе лечения [11, 12]. Исследования данных маркеров у пациентов с ХБП немногочисленны [13–19]. Показано, что у пациентов с остеопатией, ассоциированной с ХБП, уровень ЩФ всегда повышен. При оценке уровня общей ЩФ необходимо учитывать патологию других органов (печень, кишечник), которые также являются местом ее образования. Значительно более специфичным маркером костеобразования является костный изоэнзим ЩФ, вырабатываемый только в костной ткани. Известно, что уровень костной ЩФ более 20 нг/мл имеет 100 %-ную специфичность и 100 %-ную чувствительность для диагностики остеопатии с высоким уровнем костного метаболизма, ассоциированной с ХБП. В случае сочетания костной ЩФ более 20 нг/мл и интактного ПТГ более 200 нг/л положительная предсказательная ценность диагноза остеопатии с высоким метаболизмом кости возрастает с 84 до 94 %. Также показано, что низкая концентрация в сыворотке/плазме крови костной ЩФ (<27 Ед/л) и низкий уровень интактного ПТГ (<150 нг/л) являются хорошими маркерами адинамической костной болезни с чувствительностью 78,1 и 80,6 % и специфичностью 86,4 и 76,2 % соответственно [19].

ОС – один из наиболее распространенных неколлагеновых белков кости, который продуцируется остеобластами. Долгое время он считался маркером костеобразования. В дальнейшем было показано, что сывороточный уровень ОС отражает увеличение продукции данного протеина, который не интегрируется в матрикс костной ткани или образуется в результате резорбции кости. Современные наборы для радиоиммунометрического определения сывороточной концентрации ОС с использованием специфических моноклональных антител позволяют оценить уровень интактного ОС и не оценивают его фрагменты. Однако содержание в крови ОС обладает низкой стабильностью, зависит от пола и возраста (наличия менопаузы) и выводится из организма через почки, что снижает его значимость при ХБП [11].

СТх – дериват коллагена, выделяемый в кровь при резорбции кости, его сывороточная концентрация зависит от гломерулярной фильтрации, пола и возраста (наличия менопаузы). В исследованиях Ferrigea с соавт. не было продемонстрировано статистически значимой корреляции сывороточного уровня СТх и различных параметров гистоморфометрии кости, что позволило авторам сделать вывод о низкой значимости СТх в качестве маркера метаболизма кости у пациентов с уремией [14]. В то же время Mazzaferro с соавт. выявлено, что уровень СТх коррелирует с уровнями ЩФ, костной ЩФ, интактного ПТГ и некоторыми гистоморфометрическими показателями метаболизма кости, что позволило авторам рекомендовать данный маркер для оценки метаболизма кости при остеопатии, ассоциированной с ХБП [13].

В работе S. Okuno с соавт. дважды (с интервалом 2 года) оценены уровни биохимических маркеров костного метаболизма (СТх, костной ЩФ, ПИР, ДПИР как маркеров костной резорбции и ОС как маркера костеобразования) и МПК в дистальной трети ЛК методом ДРА у 160 мужчин на гемодиализе. В результате выявлена прямая корреляционная связь сывороточных уровней СТх с уровнями ПИР, ДПИР, костной ЩФ, ОС и отмечена корреляция всех оцениваемых параметров с МПК дистальной трети ЛК, а также со скоростью ее снижения в течение 2 лет наблюдения. В заключение авторы делают вывод, что оценка СТх у диализных пациентов может предоставить новую полезную информацию, отражающую резорбцию кортикальной кости [15].

Нами оценены биохимические показатели костного метаболизма у пациентов с различными стадиями ХБП, что позволило установить нарастание уровней ОС, СТх при усугублении почечной недостаточности. Начиная с ХБП 3 точечные оценки средних значений ОС, СТх превышают верхнюю границу общепопуляционных референтных интервалов (у диализных пациентов – в 7–10 раз). С одной стороны, это связано с замедленной деградацией и элиминацией данных маркеров у лиц со сниженной почечной функцией, с другой – с гиперпродукцией данных маркеров.

Сравнение пациентов с установленным ВГПТ и уровнем ПТГ в пределах референтного диапазона показало высокодостоверные различия показателей биохимических маркеров костного метаболизма во всех подгруппах пациентов, т. е. вне зависимости от стадии ХБП. Это определяет потенциал использования значений данных параметров в диагностике ВГПТ и ассоциированной остеопатии.

Оценка биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с наличием или отсутствием остеопороза ($T_{кр}$ ПОП < -2,5) также указывает на достоверно более высокие уровни ОС и СТх у пациентов с остеопорозом.

Полученные данные позволяют заключить, что оценка данных маркеров может иметь дополнительное значение при диагностике и определении тактики для профилактики и лечения остеопатии у пациентов с ВГПТ и ХБП. При этом общепопуляционные референтные интервалы неприменимы у пациентов с ХБП 4–5.

С целью определения референтных интервалов биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с различными стадиями ХБП были проанализированы результаты нейросетевого алгоритма кластеризации пациентов. Выделен кластер пациентов с оптимальными биохимическими и остеоденситометрическими показателями. Проанализированы квантили (3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97 %) биохимических маркеров костного метаболизма у пациентов с различными стадиями ХБП данного референтного кластера. На основании анализа в качестве референтных интервалов предложено принять квантильный интервал 10–90 %.

Выводы

1. Биохимические маркеры костного метаболизма (ОС, СТх, ЩФ) у пациентов с ХБП прогрессивно возрастают при усугублении почечной недостаточности, что является следствием нарушения как костного метаболизма, так и деградации и элиминации данных маркеров в условиях снижения функции почек.

2. Установлена достоверная связь уровней данных маркеров с содержанием ПТГ и наличием ВГПТ и остеопороза. Оценка ОС, СТх, ЩФ может использоваться как источник дополнительной информации о состоянии костного обмена у пациентов с ВГПТ и ХБП.

3. Общепопуляционные референтные интервалы ОС, СТх, ЩФ неприменимы у пациентов с ХБП С4 и С5. С помощью нейросетевого алгоритма нами предложены референтные интервалы данных показателей в зависимости от стадии ХБП. Референтные интервалы составляют (в пг/мл): для остеокальцина при ХБП 4 – 55–125, при ХБП 5 до диализа – 35–235, у диализных – 70–550; для СТх – 0,3–1,2; 0,7–2,3 и 0,7–2,5 соответственно.

4. Полученные данные являются основой для разработки рекомендаций по диагностике остеопатии при ВГПТ и ХБП, а также по многофакторной профилактике и коррекции данной патологии. Выявление остеопенического синдрома, который, несомненно, свидетельствует о патологии костной ткани, требует уточнения в первую очередь скорости метаболизма костной ткани на основании оценки уровня ПТГ, а в ряде случаев – значений биохимических маркеров костного метаболизма. Таким образом, только комплексная оценка состояния кости позволит объективно оценить ее состояние и выбрать эффективный и безопасный способ коррекции выявленных нарушений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. 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>
2. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem / F. C. Barreto [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, N 10. – P. 1852–1857. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000311>
3. Chronic kidney disease – mineral-bone disorder: a new paradigm / S. Moe [et al.] // *Adv. Chron. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 14, N 1. – P. 3–12. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.10.005>
4. 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>
5. 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>
6. 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>
7. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations / J. Bover [et al.] // *Nefrologia (Engl. ed.)* – 2018. – Vol. 38, N 5. – P. 476–490. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.12.006>
8. McNerny, E. M. B. Bone quality in chronic kidney disease: definitions and diagnostics / E. M. B. McNerny, T. L. Nickolas // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2017. – Vol. 15, N 3. – P. 207–213. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0366-z>
9. 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>
10. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D / P. Evenepoel [et al.] // *Nephrol. Dialys. Transplant.* – 2021. – Vol. 36, N 1. – P. 42–59. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa192>
11. Карлович, Н. В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт ; УО БГМУ. – Минск, 2021. – 177 с.
12. 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>
13. Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy / S. Mazzaferro [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1995. – Vol. 10, N 1. – P. 52–58. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a090853>
14. Evaluation of bone remodeling in hemodialysis patients: serum biochemistry, circulating cytokines and bone histomorphometry / A. Ferreira [et al.] // *J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 22, N 6. – P. 783–793.
15. Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients / S. Okuno [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2005. – Vol. 16, N 5. – P. 501–509. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1712-4>

16. The non-invasive diagnosis of bone disorders in CKD / J. Bover [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2021. – Vol. 108, N 4. – P. 512–527. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00781-5>
17. Evaluation of biochemical markers and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stage 5D at the start of hemodialysis treatment / I. Valkovsky [et al.] // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2015. – Vol. 159, N 1. – P. 93–99. <https://doi.org/10.5507/bp.2013.087>
18. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis / H. H. Malluche [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol. 9, N 7. – P. 1254–1262. <https://doi.org/10.2215/CJN.09470913>
19. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients / D. L. Regidor [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, N 11. – P. 2193–2203. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010014>
20. Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек / Н. В. Карлович [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук.* – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 186–194.
21. The 7th Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry – ADULTS. – Mode of access: <http://https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions>. – Date of access: 26.02.2022.
22. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis / D. Zayour [et al.] // *Transplant Proc.* – 2004. – Vol. 36, N 5. – P. 1297–1301. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.05.069>

References

1. 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>
2. Barreto F. C., Barreto D. V., Moyses R. M. A., Neves C. L., Jorgetti V., Draibe S. A., Canziani M. E., Carvalho A. B. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney International*, 2006, vol. 69, no. 10, pp. 1852–1857. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000311>
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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>
7. Bover J., Ureña-Torres P., Torregrosa J. V., Rodríguez-García M., Castro-Alonso C., Górriz J. L. [et al.]. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations. *Nefrología (Engl. ed.)*, 2018, vol. 38, no. 5, pp. 476–490. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.12.006>
8. McNerny E. M. B., Nickolas T. L. Bone quality in chronic kidney disease: definitions and diagnostics. *Current Osteoporosis Reports*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 207–213. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0366-z>
9. Hampson G., Elder G. J., Cohen-Solal M., Abrahamsen 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>
10. 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>
11. Karlovich N., Mokhort T. *Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease*. Minsk, Belarusian State Medical University, 2021. 177 p. (in Russian).
12. 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>
13. Mazzaferro S., Pasquali M., Ballanti P., Bonucci E., Costantini S., Chicca S. [et al.]. Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1995, vol. 10, no. 1, pp. 52–58. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a090853>
14. Ferreira A., Saraiva M., Behets G., Macedo A., Galvão M., D’Haese P., Drüeke T. B. Evaluation of bone remodeling in hemodialysis patients: serum biochemistry, circulating cytokines and bone histomorphometry. *Journal of Nephrology*, 2009, vol. 22, no. 6, pp. 783–793.
15. Okuno S., Inaba M., Kitatani K., Ishimura E., Yamakawa T., Nishizawa Y. Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Osteoporosis International*, 2005, vol. 16, no. 5, pp. 501–509. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1712-4>
16. Bover J., Ureña-Torres P., Cozzolino M., Rodríguez-García M., Gómez-Alonso C. The non-invasive diagnosis of bone disorders in CKD. *Calcified Tissue International*, 2021, vol. 108, no. 4, pp. 512–527. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00781-5>
17. Valkovsky I., Olsanska R., Tvrdik J., Martinek A., Svagera Z., Pernicova M., Dedochova J., Cermakova Z. Evaluation of biochemical markers and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stage 5D at the start of hemodialysis

treatment. *Biomedical Papers is a Journal of Palacký University, Faculty of Medicine and Dentistry, Olomouc, Czech Republic*, 2015, vol. 159, no. 1, pp. 93–99. <https://doi.org/10.5507/bp.2013.087>

18. Malluche H. H., Davenport D. L., Cantor T., Monier-Faugere M.-C. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2014, vol. 9, no. 7, pp. 1254–1262. <https://doi.org/10.2215/CJN.09470913>

19. Regidor D. L., Kovesdy C. P., Mehrotra R., Rambod M., Jing J., McAllister C. J., van Wyck D., Kopple J. D., Kalantar-Zadeh K. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2008, vol. 19, no. 11, pp. 2193–2203. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010014>

20. 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. *Vestsii Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 186–194 (in Russian).

21. *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).

22. Zayour D., Daouk M., Medawar W., Salamoun M., El-Hajj Fuleihan G. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. *Transplantation Proceedings*, 2004, vol. 36, no. 5, pp. 1297–1301. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.05.069>

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

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

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

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

Снапков Виталий Степанович – врач лабораторной диагностики. Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения (ул. Макаенка, 17, 220017, г. Минск, Республика Беларусь).

Сердюченко Николай Сергеевич – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. Национальная академия наук Беларуси (пр-т Независимости, 66, 220012, 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

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

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

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

Vitaliy S. Snapkov – Doctor of Laboratory Diagnostics. Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy (17, Makayonok Str., 220017, Minsk, Republic of Belarus).

Nikolay S. Serdyuchenko – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220012, Minsk, Republic of Belarus).

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 617.55-089.168.1-06-085-092.9

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-278-289>

Паступіў у рэдакцыю 02.07.2021

Received 02.07.2021

А. А. Астроўскі¹, А. А. Бакуновіч¹, А. Б. Астроўская²

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

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

КОМПЛЕКСНАЕ МАКРАСКАПІЧНАЕ, ГІСТАЛАГІЧНАЕ І ЭЛЕКТРОННА-МІКРАСКАПІЧНАЕ ДАСЛЕДАВАННЕ ЗАГОЙВАННЯ ПАЎНАСЛОЙНАЙ СКУРНАЙ РАНЫ Ў ЛАБАРАТОРНЫХ ПАЦУКОЎ

Анацыя. З дапамогай макра-, мікра- і ўльтрамікраскапічнага метадаў вывучаны асаблівасці загойвання паўнаслойнай скурнай раны ў лабараторных пацую. Высветлена, што падчас загойвання на паверхні раны ўтвараюцца дзве мяжы – адна па краі дэрмы, другая па краі эпідэрміса. Паказана, што грануляцыйная тканка можа фарміравацца не толькі шляхам перабудовы фібрыну, але і за кошт рэарганізацыі падскурнай клетчаткі. Вылучана гіпотэза, што кантракцыя раны адбываецца не толькі праз сцягванне калагенавых фібрыл міяфібраблестамі, але і шляхам уцягвання фібрыл у цытаплазму дадзеных клетак з наступным разбурэннем. Звяртаецца ўвага на аднаўленне эластычнай праслойкі як істотнага кампанента скурнага рэгенерата. Тлумачацца прычыны з'яўлення прадоўжна выцягнутай формы і арыентацыі па сагітальнай лініі шнара, які пажыццёва застаецца на месцы былога пашкоджання скуры.

Ключавыя словы: паўнаслойная скурная рана, межы раны, кантракцыя, эпідэрмізацыя, адзіпацыты, грануляцыйная тканка, эластычная праслойка

Для цытавання: Астроўскі, А. А. Комплекснае макраскапічнае, гісталагічнае і электронна-мікраскапічнае даследаванне загойвання паўнаслойнай скурнай раны ў лабараторных пацую / А. А. Астроўскі, А. А. Бакуновіч, А. Б. Астроўская // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 278–289. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-278-289>

Aliaksandr A. Astrowski¹, Aliaksei A. Bakunovich¹, Aksana B. Astrowskaja²

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*

COMPLEX MACROSCOPIC, HISTOLOGICAL, AND ELECTRON MICROSCOPIC EXAMINATION OF THE HEALING OF A FULL-THICKNESS SKIN WOUND IN LABORATORY RATS

Abstract. A model was developed, on the basis of which the features of healing of a full-thickness skin wound were studied in laboratory rats using macro-, micro- and ultramicroscopic methods. It was found that during this process, two borders are formed on the surface of the wound – one on the edge of the dermis and the second on the edge of the epidermis. It is shown that a granulation tissue can be formed not only due to the restructuring of fibrin, but also due to the reorganization of a subcutaneous tissue. It is hypothesized that the wound contraction occurs not only due to the contraction of collagen fibrils by myofibroblasts, but also due to the retraction of collagen fibers in the cytoplasm of these cells. Attention is drawn to the restoration of the elastic layer as an essential component of the skin regenerate. The reasons for the appearance of a longitudinal elongated shape and orientation along the sagittal line of the scar, which remains for life at the site of the former skin damage, are explained.

Keywords: full-thickness skin wound, wound edges, wound healing time, contraction, epidermization, granulation tissue, elastic layer, adipocytes

For citation: Astrowski A. A., Bakunovich A. A., Astrowskaja A. B. Complex macroscopic, histological, and electron microscopic examination of the healing of a full-thickness skin wound in laboratory rats. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 278–289 (in Belarusian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-278-289>

Уводзіны. Трэць усіх траўм, якія атрымлівае чалавек, выклікаюць з'яўленне ран. Гэта абумоўлівае значэнне ран як важнай медыцынскай праблемы [1]. Вядома, што рана ўзнікае ў выніку пашкоджання нармальнай структуры скуры чалавека рознымі чыннікамі (фізічнай, хімічнай ці біялагічнай прыроды), наступствам чаго з'яўляецца лакальнае парушэнне яе функцыі [2]. Нягледзячы на прагрэс у сферы лекавання ран, і сёння існуюць пытанні, якія турбуюць лекараў. Для рашэння

дадзеных праблем увесь час уносяцца прапановы, якія патрабуюць дакладнага вывучэння ці апрабавання на жывёлах [3]. Таму істотным з'яўляецца далейшая распрацоўка лабараторных мадэляў. Пры гэтым распаўсюджаным з'яўляецца меркаванне, што па сукупнасці крытэраў (такіх, як эканамічная эфектыўнасць, падабенства да чалавека, даступнасць) для вывучэння загойвання ран найбольш падыходзяць пацукі [4].

Дадатковай увагі патрабуюць і некаторыя прабелы ў разуменні механізмаў раназагойвання. Так, аб'ектыўна ранаў трэба лічыць той частак паверхні цела, на якім парушана суцэльнасць эпідэрміса (Э), бо менавіта гэтая структура з'яўляецца мяжой арганізма адносна вонкавага асяроддзя [5]). Таму многія навукоўцы раяць для вызначэння памераў раны арыентавацца на край нарастаючага на яе паверхню Э [6]. Аднак у навуковых артыкулах часта не ўдакладняецца, што лічыцца краем раны – край дэрмы (Д) ці Э. У сувязі з гэтым узнікае праблема вызначэння моманту загойвання раны.

Большую частку рэгенерата, які ўтвараецца на месцы паўнаслойнага скурнага дэфекта (ПСД), складае грануляцыйная тканка (ГТ). Гэта від злучальнай тканкі, у склад якой уваходзяць новаствораныя калагенавыя валокны, крывяносныя сасуды, фібрабласты, макрафагі. Цяпер у навуковай літаратуры найбольш распаўсюджана меркаванне, што ГТ фарміруецца па замяшчальнаму (субстытуцыйнаму) тыпу [7] за кошт пераўтварэння перш за ўсё фібрыну, які адкладаецца на дне раны [8]. У яго мігруюць фагацыты (для выдалення чужародных бактэрый і тканкавага дэтрыту, у тым ліку і самага фібрыну), прарастаюць крывяносныя сасуды, пранікаюць фібрабласты, якія ўтвараюць сетку калагенавых валокнаў. Пры апісанні разнастайнасці фібрабластаў, якія ўдзельнічаюць у загойванні раны, па маркёрах біяхімічных шляхоў, рэцэптарам і лігандам выяўляецца да 12 дыферонаў гэтых клетак [9]. Меркаванне, што ГТ можа ўтварацца шляхам замяшчэння падскурнай клятчаткі (ПК), якое была запрапанавана на мяжы стагоддзяў [10], да нядаўняга часу амаль не ўзгадвалася. Мы лічым, што пытанне асноўнай крыніцы ўтварэння ГТ на месцы пашкоджання скуры (пераважна шляхам субстытуцыі фібрыну ці клятчаткі) патрабуе далейшага высвятлення.

Многія навукоўцы пры апісанні працэсу загойвання ран не звяртаюць увагу на рэгенерацыю некаторых структур, якія аблігатна прысутнічаюць у інтактнай скуры. Маецца на ўвазе перш за ўсё эластычная праслойка (ЭП), якая знаходзіцца пад Д і дазваляе скуры рухацца адносна органаў, якія размешчаны пад ёй (косткі, цягліцы, сухажыллі). У млекакормячых дадзены пласт асабліва развіты ў грызуноў, зайцападобных, драпежных, якіх называюць жывёламі з няшчыльна далучанай скурай [11]. Ёсць дадзены пласт і ў скуры чалавека, дзе ён пабудаваны з калагенавых валокнаў [12], стабілізаваных эластычнымі валокнамі [13]. Такі пласт забяспечвае меншую траўматызацыю органаў, размешчаных пад скурай, падчас механічнага ўздзеяння звонку на цела жывёлы ці чалавека. Аднак у абсалютнай большасці артыкулаў, прысвечаных загойванню ран, пытанне аб аднаўленні дадзенай праслойкі нават не ставіцца.

Пры апісанні працэсу раназагойвання даследчыкі часта спыняюцца на этапе, калі месца былога пашкоджання цалкам закрываецца Э. Аднак на справе ГТ пад Э працягвае паступова ператварацца ў рубцовую тканку. У выніку праз пэўны час, незалежна ад таго, якім па форме было першапачатковае пашкоджанне, на месцы былога ПСД, як правіла, аказваецца адносна тонкі шнар, выцягнуты ў пэўным кірунку. Цікавым з'яўляецца пытанне пра прычыны дадзенай з'явы.

Мэта даследавання – на аснове вывучэння ў лабараторных пацукоў загойвання паўнаслойнай скурнай раны (ПСР) з дапамогай макраскапічнага, гісталагічнага і электронна-мікраскапічнага метадаў удакладніць уяўленні, датычныя праблем межаў раны, крыніц фарміравання грануляцыйнай тканкі, механізмаў яе кантракцыі, значэння аднаўлення субдэर्मальнай эластычнай праслойкі, фарміравання канчатковага шнара.

Матэрыялы і метады даследавання. Даследаванне выканана на 67 пацуках-самках пароды Wistar масай 230–280 г. Усе маніпуляцыі, якія патрабавалі абязбольвання і абезрухомлівання жывёл, былі выкананы пад глыбокім эфірным наркозам, што адпавядае ДАСТ 33215-2014, ДАСТ 33216-2014, а таксама ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика».

Усе жывёлы былі падзелены на 5 груп. У пацукоў *I групы* ($n = 8$) стваралі ПСД, абаронены ахоўнай камерай [14]. Для гэтага ў жывёл у міжлапчаткавай вобласці выдалялі поўсць і галілі скуру, якую затым мылі і высушвалі. У міжлапчаткавай 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 апыналася ў сярэдзіне камеры, штапам ставілі квадратную метку памерам 10×10 мм, па якой нажніцамі праразалі скуру да ПК, ствараючы ПСР. Пры гэтым частку падскурнай цягліцы таксама выдалялі. Яе пярэдні край адыходзіў далёка за край скуры, а задні край часта аказваўся пад скурай, паколькі фіксаваўся першым швом пры падшыванні ахоўнай камеры. За кошт сіл нацягнення скуры [15] плошча нанесенай раны звычайна аказвалася больш за 100 мм² – каля 120–140 мм². Рану, камеру і суправаджальны пратакольны запіс фатаграфавалі. ПСР закрывалі марлевымі дыскамі і наносілі на іх ізатанічны раствор хларыда натрыя, а зверху клалі марлевы тампон, пасля чаго камеру зачынялі крышачкай. Праапераваных жывёл утрымлівалі ў індывідуальных клетках.

На наступны дзень рабілі першую перавязку: для гэтага пацука ўводзілі ў наркоз, з камеры здымалі крышачку, выдалялі перавязачныя матэрыялы. Затым побач з камерай клалі пратакольны запіс і праводзілі фатаграфаванне ранавай паверхні (РП). Пасля гэтага на рану клалі марлевыя дыскі, на якія наносілі 200 мкл фізраствору, зверху размяшчалі марлевы тампон і зачынялі крышачкай. Такія перавязкі працягвалі рабіць усім пацукам штодня, да поўнай эпідэрмізацыі ран. Пры гэтым часам наступлення апошняй лічылі той дзень, калі на паверхні раны пасля выдалення струпа (на заключных этапах рэгенерацыі яго акуратна выдалялі з інтэрвалам у 2 дні) не выступала нават мікраскапічнай кроплі эксудату. Пацукоў гэтай групы ўтрымлівалі яшчэ 3 мес., каб выявіць асаблівасці будовы шнара, які ўтвараўся праз 100 сут на месцы былога ПСД. Фіксацыя часу наступлення поўнай эпідэрмізацыі ПСР дазваляла вылічыць два першыя параметры, якія колькасна характарызавалі раны працэсу у кожнага асобнага пацука: працягласць загойвання ПСР і яго сярэднія тэмпы.

Атрыманыя падчас перавязак фотаздымкі выкарыстоўвалі для фотапланіметрыі з мэтай атрымання даных, якія адлюстроўвалі дынаміку раназагойвальнага працэсу. Для атрымання лічбаў, максімальна адпаведных рэальным памерам раны, арыентаваліся на лінію, якую ўтвараў ніжні ўнутраны край сценкі ахоўнай камеры, які непасрэдна прылягаў да скуры. Гэта лінія абмяжоўвала стандартную плошчу 283,4 мм², якая рабілася арыентырам для далейшага знаходжання абсалютных памераў іншых структур, для чаго карысталіся кампутарнай праграмай *ImageJ*. З яе дапамогай на кожным фотаздымку ў ручным рэжыме праводзілі лініі па краі інтактнай Д і па краі Э. Ведаючы рэальнае значэнне плошчы скуры ўнутры камеры, вылічвалі тры ключавыя абсалютныя параметры, якія змяняліся з часам і характарызавалі дынаміку ранавага працэсу ў кожным індывідуальным выпадку: частку паверхні цела пацука, на якой адсутнічае Д; плошчу раны, не пакрытую Э; плошчу Э, які нараў на рану (розніца паміж першымі двума параметрамі).

З-за таго, што абсалютныя зыходныя памеры раны адрозніваліся ў розных пацукоў, было вырашана дадаткова паказваць дынаміку працэсу загойвання ПСД у адносных лічбах. Для гэтага ў кожнага пацука за 100 % прымалі тую плошчу раны, якой яна была праз суткі пасля аперацыі. Памер усіх іншых структур вылічвалі адносна гэтай плошчы. Гэта адпавядае падыходу большасці сучасных даследчыкаў да апісання працэсу загойвання раны [16].

Для правядзення гісталагічнага даследавання ў двух пацукоў *II групы* ($n = 28$) была ўзята інтактная скура ў міжлапчаткавай вобласці, у іншых жывёл гэтай групы – тканкі з вобласці ПСД як адразу пасля стварэння раны, так і праз 1, 2, 3, 5, 7, 11, 15 і 21 сут. Пры гэтым для вызначэння межаў рэгенерата забіралі не толькі Э, Д, ГТ, а і ЭП разам з ПК. Тканкі памерам 5×15 мм у распраўленым стане і пры нацяжэнні, блізкім да натуральнага, 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 ў мікраскопе Leica DM6-B.

III група жывёл ($n = 13$) была выкарыстана для больш дакладнага вызначэння ролі ПК ва ўтварэнні ГТ. Для гэтага праз суткі пасля стварэння ПСД на паверхню раны наносілі вадкую туш. Пацукоў забірвалі праз 7 і 11 сут. Месца знаходжання часцінак тушы вызначалі гісталагічна.

IV група жывёл ($n = 8$) была выкарыстана для электронна-мікраскапічнага даследавання ЭП у складзе інтактнай скуры, а таксама для вывучэння клеткавага складу і міжклеткавага матрыксу

рэгенерата праз 2, 5 і 7 сут пасля стварэння ПСД. Пры гэтым асаблівая ўвага звярталася на калагенавыя і эластычныя валокны, а таксама на змену будовы адзіпацытаў і ўдзел міяфібробластаў (МФБ) у кантракцыі.

Тканкі памерам каля $1 \times 2 \times 1$ 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 ўльтрамiкратоме Leica EM UC7 атрымлівалі ультратонкія зрэзы таўшчынёй каля 50 нм, якія кантрасціравалі 2 %-ным раствором уранілацэтата на 50 %-ным метаноле і цытратам свiнца па E. S. Reynolds [17]. Прэпараты вывучалі ў электронным мiкраскопе JEM-1011 (JEOL, Японія).

У жывёл *V групы* ($n = 10$) вывучалі асаблівасці ўздзеяння сіл кантракцыі ў розных напрамках на паверхні раны. Усім жывёлам мадэлявалі ПСД, як і ў I групе. Затым праз 2 дні па апісанай раней методыцы [14] былі падрыхтаваны і перасаджаны на РП тры вушныя аўтатрансплантаты квадратнай формы плошчай $11,1 \text{ мм}^2$ кожны. Пры гэтым палове жывёл трансплантаты размяшчалі па сагітальнай лініі, а другой палове – па франтальнай. РП разам з трансплантатамі перыядычна фатаграфавалі. Жывёл забівалі праз 100 дзён з моманту трансплантацыі. Вынікі ацэньвалі фотапланіметрычна.

Статыстычную апрацоўку атрыманых колькасных даных праводзілі з дапамогай праграмы GraphPad Prism, Version 5. Розніцу паказчыкаў лічылі статыстычна значымай пры $p < 0,05$.

Вынікі і іх абмеркаванне. Штосуткавае фатаграфаванне ПСР у жывёл I групы дазволіла вывіць прынцыповую макраскапічную дынаміку загойвання такой раны. Як бачна на мал. 1, загойванне забяспечваецца двума ключавымі механізмамі – кантракцыяй раны і краявой эпідэрмізацыяй.

Кантракцыю фармальна можна апісаць як памяншэнне з часам плошчы ўнутры ад той мяжы, якая аддзяляе Д інтактнай скуры ад РП, на якой дэрма адсутнічае. Другую мяжу пазначае край Э, які нарастае на рану. Унутр ад яе адсутнічае не толькі Д, але і Э. Бачна, што гэтая плошча таксама памяншаецца падчас загойвання раны, пакуль цалкам не закрывецца Э. Атрымліваецца, што, апісваючы працэс загойвання ПСР, неабходна ўлічваць аб'ектыўны факт – існаванне дзвюх межаў раны, якая загойваецца: паміж краем Д інтактнай скуры і рэгенератам, а таксама паміж РП, закрытай і не закрытай Э. Наша мадэль гэта дазваляе рабіць. Між тым у большасці публікацый, у якіх ідзе гаворка пра рану, вымераную па пэўнай мяжы, і дынаміку працэсу яе памяншэння, не агаворваецца, якая з дзвюх аб'ектыўна існуючых межаў маецца на ўвазе. Здагадацца можна па кантэксте, але не заўсёды.

Фіксацыя часу наступлення поўнага загойвання ПСР дазваляе вылічваць параметры, якія колькасна характарызуюць ход ранавага працэсу ў кожнага асобнага пацука: працягласць загойвання ПСР і яго сярэднія тэмпы. Пры гэтым працягласць загойвання ўключае час, які прайшоў ад моманту стварэння ПСД (дзень аперацыі) да моманту поўнага загойвання раны (пад апошнім намі было вырашана лічыць момант, калі на РП упершыню не заставалася нават самага малога ўчастка, на якім адсутнічае Э, інакш назіралася яе поўная эпідэрмізацыя). Улік гэтых дзвюх часавых кропак, заснаваных на адзначаных крытэрах, дазволіў атрымаць сярэдні паказчык працягласці загойвання ПСД ва ўмовах нашай мадэлі – 14,9 сут. Дзяленне зыходнай плошчы раны (той, якой яна была праз суткі пасля сварэння ПСД) на час, які пайшоў на яе поўнае загойванне, паказвае тэмпы загойвання раны. Ва ўмовах нашай мадэлі гэты паказчык у сярэднім склаў $7,7 \text{ мм}^2/\text{сут}$.

Дадаткова была ахарактарызавана дынаміка загойвання раны з улікам двух яго асноўных механізмаў – кантракцыі і эпідэрмізацыі. Вынікі ў выглядзе адпаведных крывых паказаны на мал. 1.

Найперш прааналізуем крывую, якая адлюстроўвае змяненне адноснай плошчы раны як плошчы ўчастка на скуры, на якім адсутнічае Д, адносна той плошчы раны, якой яна была праз суткі пасля пашкоджання (мал. 1, крывая I; нагадаем, паколькі адразу пасля стварэння раны яе мяжа няўстойлівая, было вырашана за 100 % прымаць плошчу раны праз суткі пасля пашкоджання). Як бачна, наступныя суткі-двое плошча раны не памяншалася (нават некалькі павялічвалася), паколькі ішлі дэструктыўна-альтэратыўныя працэсы, абумоўленыя посттраўматычным запаленнем. У інтэрвале 3–4 сут пасля пашкоджання ўчастак скуры, дзе адсутнічала Д, пачаў скарачацца. Далей, у інтэрвале 4–9 сут, гэтае скарачэнне было самым хуткім, а затым яго тэмпы зноў памяншаліся (мал. 1, крывая I).

Дадаткова можна ацаніць, як змянялася плошча раны, пакрытая Э (мал. 1, крывая 3). Бачна, што Э першыя суткі нарастаў на рану (але быў схаваны ў значнай ступені пад струпам). Пазней, пасля выдалення струпа, высветлілася, што ў інтэрвале часу 6–10 сут яго плошча на РП практычна не павялічвалася. Даны феномен прынята тлумачыць тым, што ў час актыўнай кантракцыі раны (а менавіта ў дадзеным часавым інтэрвале кантракцыя раны была найбольш хуткай) Э слаба нарастае на РП. Затым у інтэрвале часу 10–15 сут, калі інтэнсіўнасць кантракцыі паменшылася, Э зноў пачаў патроху нарастаць на рану.

Крывая 4 на мал. 1 паказвае, якая частка на паверхні ГТ аказваецца пакрытай Э на кожным этапе раназагойвання. Як бачна, з 6-х сутак гэты паказчык рос практычна аднымі і тымі ж тэм-памі да наступлення поўнай эпідэрмізацыі раны.

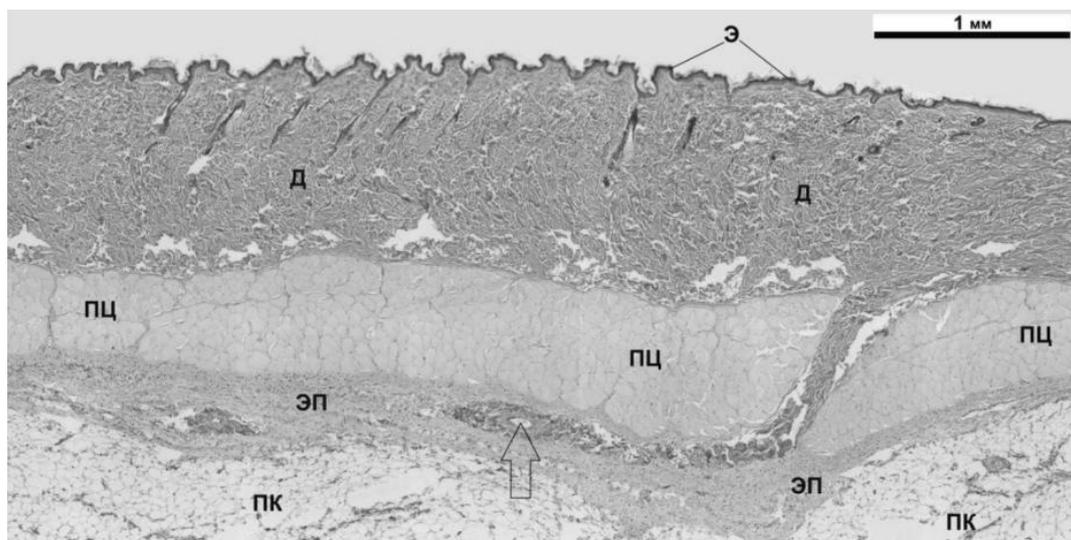
Перад апісаннем дынамікі загойвання ПСР на гісталагічным узроўні варта падкрэсліць некаторыя асаблівасці будовы інтактнай скуры пацукоў у тым месцы, дзе ствараўся ПСД.

У лабараторных пацукоў пароды Wistar інтактная скура міжлапаткавай вобласці мае ў сваім складзе Э, Д з вытворнымі эпідэрміса, падскурную цягліцу, ЭП і ПК, складзеную з долек белага і бурага тлушчу. Пры гэтым пучкі калагенавых валокнаў у складзе ЭП з'яўляюцца больш тонкімі і размешчаны больш рыхла ў параўнанні з дадзенымі структурамі ў Д (мал. 2; гэта асабліва добра бачна па прысутных на фотадымку калагенавых пучках, якія акружаюць артэрыю, пранікаючую з ПК у дэрму, і маюць аналагічную дэर्मальным таўшчыню і шчыльнасць размеркавання).

Валасяныя фалікулы, якія знаходзяцца ў Д, звычайна маюць нахіл уверх і каўдальна, што, як правіла, добра бачна на зрэзах, зробленых паралельна сагітальнай лініі (мал. 2; гэты нахіл на дадзеным і аналагічных фота дазваляе сцвярджаць, што, напрыклад, галава жывёлы зходзілася злева, а хвост – справа).

Пры стварэнні ПСР выдаляецца паўнаслойны скурны лоскут (ПСЛ). У складзе апошняга звычайна аказваюцца Э, Д (з валасянымі фалікуламі і сальнымі залозамі), падскурная цягліца і частка ЭП.

Вывучэнне гісталагічных прэпаратаў, зробленых з тканак ран жывёл II групы, у цэлым пацвярджае тое, што выяўляецца на макраскапічных фота: галоўнае, што забяспечвае загойванне ПСД на працягу першых трох тыдняў пасля пашкоджання (праз 0, 1, 2, 3, 5, 7, 11, 21 сут), звязана з фарміраваннем і функцыянаваннем скурнага рэгенерата. Апошні ўтвараецца ў вобласці раны і з часам забяспечвае збліжэнне краёў інтактнай Д і пакрываецца Э.



Мал. 2. Будова скуры ў міжлапаткавай вобласці пацукоў (Э – эпідэрміс; Д – дэрма з валасянымі фалікуламі (знаходзяцца ў фазе целагена) і сальнымі залозамі; ПЦ – падскурная цягліца; ЭП – эластычная праслойка; ПК – падскурная клетчатка). Пры выдаленні ПСЛ для стварэння ПСР расшчапленне скуры адбываецца пераважна па ходу ЭП. Стрэлка паказвае артэрыю, якая праходзіць з ПК у Д

Fig. 2. The structure of the skin in the interscapular region of rats (Э – epidermis, Д – dermis with hair follicles (they are in the telogen phase) and sebaceous glands; ПЦ – subcutaneous muscle; ЭП – elastic layer; ПК – subcutaneous tissue). When the full-thickness skin flap is removed to create the full-thickness skin wound, the skin cleavage occurs primarily along the elastic layer. The arrow shows the artery that runs from the subcutaneous tissue to the dermis

Пры выкарыстанні большых павелічэнняў мікраскопа бачна, што непасрэдна пасля выдалення ПСЛ дно раны найчасцей уяўляе сабой ПК, пакрытую ніжняй часткай ЭП, а з бакоў рана абмежавана краямі інтактнай скуры. Ужо праз суткі пасля пашкоджання паверхня ПСД пакрываецца фібрынам, у які адбываецца інфільтрацыя нейтрафільных лейкоцытаў. Праз 2 сут становяцца бачнымі першыя прыкметы краявой эпідэрмізацыі і перабудовы фібрыну ды ПК у ГТ. Праз 3 сут у павярхоўных пластах раны маладая ГТ на месцы былой ПК ужо колькасна пераважае над адзіпациятамі. Праз 5 сут прыкметы загойвання становяцца яшчэ больш відавочнымі – пад РП прысутнічае ГТ, на паверхні якой добра бачны эпідэрмальныя «языкі», якія нарастаюць на рану з краёў інтактнай скуры. Сетка крывяносных сасудаў, характэрная для ПК, перабудоўваецца для забеспячэння функцыянавання ГТ – у больш глыбокіх пластах апошняй буйныя сасуды ідуць паралельна РП, а драбнейшыя сасуды і капіляры ў павярхоўных пластах ГТ размяшчаюцца пераважна перпендыкулярна паверхні раны. У гэты ж час з’яўляюцца адзнакі таго, што пад ГТ на месцы былой клятчаткі будзе фармавацца новая ЭП (дарэчы, наяўнасць апошняй у адзначаны час ужо добра выяўляецца пры ўзяцці матэрыяла для гісталагічнага даследавання). Гэтыя змены, як і збліжэнне краёў скуры ў выніку кантракцыі, становяцца ўсё больш выразнымі праз 7–11 сут пасля пашкоджання. На многіх гісталагічных прэпаратах, зробленых з тканак праз 15 сут пасля стварэння ПСР, ГТ аказваецца цалкам пакрытай Э, што характэрна для ўсіх узятых праз 21 сут прэпаратаў, вырабленых з тканак у вобласці пашкоджання. Выяўлены таксама прыкметы частковай рэгенератыўнай падскурнай цягліцы.

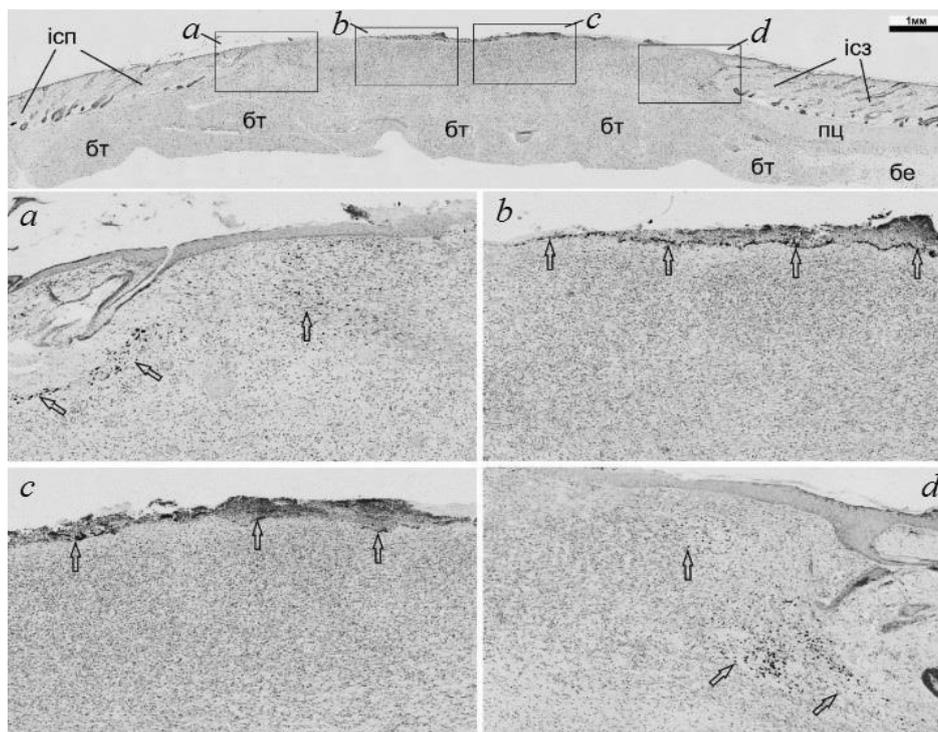
Адно з самых важных пытанняў, якое паўстае пры вывучэнні раназагойвання ва ўмовах выкарыстанай мадэлі, датычыць асноўнага месца паходжання ГТ. Утварэнне ГТ з фібрыну, адкладзенага на РП, напэўна, магчыма, але ва ўмовах выкарыстанай мадэлі дастаткова абгрунтаваным, на наша меркаванне, выглядае фарміраванне большай часткі ГТ шляхам перабудовы ПК. На карысць такога механізму сведчыць тое, што вялікі аб’ём гэтай тканкі з’яўляўся вельмі хутка, а таксама тое, што ў складзе маладой ГТ часта застаюцца астраўкі адзіпациятаў, размешчаныя ў яе павярхоўных пластах.

Дадатковыя доказы магчымасці ўтварэння ГТ на месцы ПК былі атрыманы ў выніку даследаванняў, звязаных з нанясеннем на паверхню свежай раны часцінак тушы (найперш у выглядзе воднай суспензіі). Асноўная маса часцінак тушы праз працяглы час пасля пашкоджання скуры і нанясення ўзгаданых вышэй рэчываў знаходзілася непасрэдна пад РП – пад адносна тонкімі фібрынавымі напластаваннямі, глыбей за якія знаходзілася асноўная маса ГТ (мал. 3, *b, c*). Гэта яшчэ больш пераканаўча сведчыла, што ўтварэнне асноўнай масы ГТ адбылося на месцы ПК шляхам яе перабудовы.

Да таго ж меркавання прыводзілі вынікі электронна-мікраскапічнага даследавання, у ходзе якога былі бачны паслядоўныя стадыі ператварэння тыповых адзіпациятаў белага тлушчу, верагодна, у фібраблагсты (прыкметы ліполізу былі і на паўтонкіх зрэзах). Так, праз 2 сут з часу стварэння раны адзіпациаты, якія знаходзіліся непасрэдна пад яе паверхняй, пачыналі спадацца, іх цытаплазма павялічвалася ў аб’ёме, а ў ёй побач з вялікай кропляй тлушчу з’яўляліся шматлікія дробныя ліпідныя кропелькі, адзеленыя адна ад адной тонкімі межамі. Аднак дадзеныя клеткі ў цэлым захоўвалі сваю жыццяздольнасць і самастойна выконвалі адзначаныя пераўтварэнні. Адзіпациаты з прыкметамі ліполізу выяўляліся ў больш глыбокіх пластах ГТ і праз 5 сут пасля пашкоджання [18]. Усе гэтыя знаходкі таксама адпавядаюць гіпотэзе, што частка фібраблагстаў ГТ можа ўтварацца шляхам ператварэння адзіпациятаў.

Дадзеная гіпотэза ўпершыню была выказана яшчэ ў канцы ХХ ст. [10]. У нашы дні яна знайшла пацверджанне ў працах навукоўцаў, якія выкарыстоўваюць самыя сучасныя метады даследавання [19].

ГТ у складзе рэгенерата, сфармаванага на месцы ПСД, выконвае функцыю часовай заплаткі. Але ў яе ёсць яшчэ адна важнейшая функцыя. У адрозненне ад многіх іншых рэгенератаў, ГТ як асноўная частка скурнага рэгенерата не толькі не расце, але пасля фарміравання на месцы ПСР нават памяншае свае памеры, што вядзе да скарачэння плошчы скурнага дэфекта – так званай кантракцыі раны, якая, як вядома, забяспечваецца пераважна функцыяй МФБ [20]. Апошнія характарызуюцца выцягнутай формай, наяўнасцю ў цытаплазме гранулярнага эндаплазматычнага рэтыкулуму, мітахондрыяў, участкаў цытаплазмы з акцінавымі ніцямі. Такія пераўтварэнні істот-



Мал. 3. Часцінкі тушы, нанесенай на паверхню раны праз суткі пасля яе стварэння, праз 7 сут пасля рэгенарацыі ПСД. Верхняе фота дэманструе агульны выгляд тканак на сагітальным зрэзе, ніжэй паданы фрагменты гэтага ж фота пры большым павелічэнні (a–d) (ісп – інтактная скура сперэду ад раны, ісз – інтактная скура ззаду ад раны, бт – буры тлушч, бе – белы тлушч, пц – падскурная цягліца). Празрыстымі стрэлкамі паказаны месцы, дзе знаходзяцца часцінкі тушы: на большай частцы паверхні ГТ, прыкрытыя толькі тонкімі напластаваннямі фібрыну (b, c), у больш глыбокіх пластах ГТ – каля вонкавых межаў, побач з Д (a, d). Асноўная маса ГТ не мае часцінак тушы. Афарбоўка: гематаксілін ды эазін

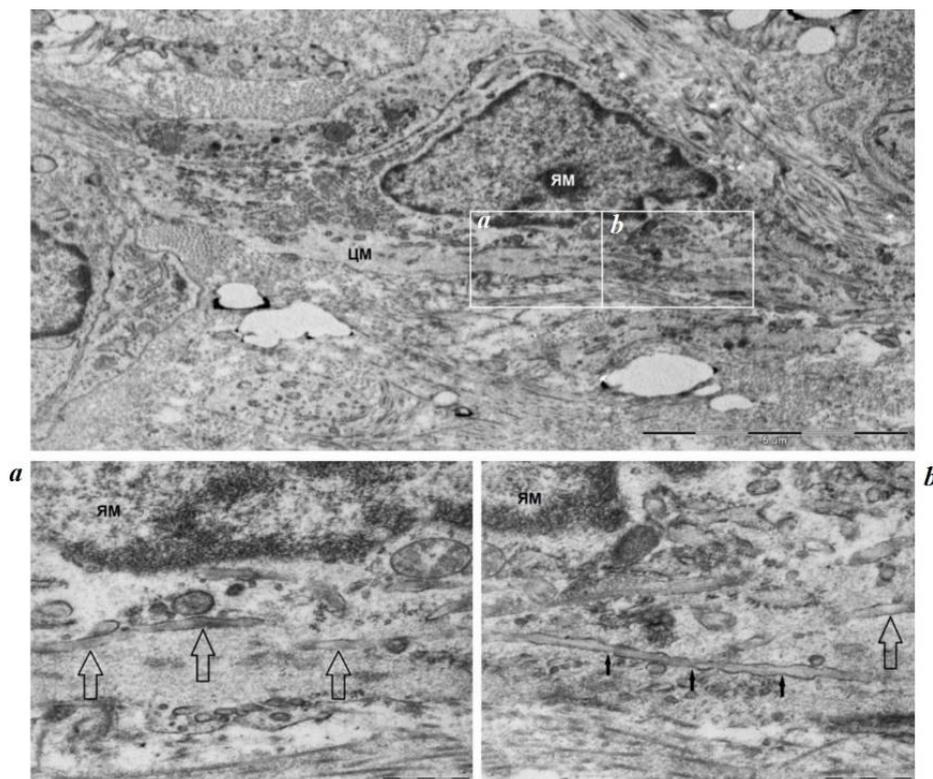
Fig. 3. Ink particles applied to the wound surface a day after its creation, after 7-day regeneration of a full-thickness skin wound. The upper photo shows the general appearance of the tissues on the sagittal section, below are the fragments of the same photo at a higher magnification (a–d) (icп – intact skin from the front of the wound, icз – intact skin from the back of the wound, бт – brown fat, бе – white fat, пц – subcutaneous muscle). The transparent arrows show the places where the ink is located: on most of the surface of the granulation tissue covered only with thin fibrin layers (b, c), in the deeper layers of the granulation tissue – near the outer borders, next to the dermis (a, d). The bulk of the granulation fabric does not contain ink. Staining: hematoxylin and eosin

на адрозніваюць загойванне скурных ран ад «паводзін» большасці рэгенератаў, якія пасля свайго з’яўлення стабільна павялічваюцца ў памерах.

Згодна з распаўсюджанымі меркаваннямі, працэс кантракцыі ГТ з удзелам МФБ адбываецца наступным чынам: акцінавыя валокны, якія знаходзяцца ў цытаплазме МФБ, праз пасрэдніцтва размеркаваных на мембране гэтых клетак комплексаў адгезіі фібранексуса прымацоўваюцца да калагенавых фібрыл. Потым, скарачаючы даўжыню акцінавых ніцяў унутры сябе, МФБ сцягвае калагенавыя фібрылы, што, верагодна, і выклікае памяншэнне ГТ [21]. Атрымліваецца, што ў час кантракцыі калагенавае валакно заўсёды знаходзіцца звонку ад МФБ і не трапляе ў яго цытаплазму [20].

Праведзенае намі электронна-мікраскапічнае даследаванне дазваляе меркаваць, што на сцягванні калагенавых валокнаў кантракцыйная функцыя МФБ не завяршаецца. Даволі часта аточаныя мембранай калагенавыя валокны прысутнічаюць унутры цытаплазмы дадзеных клетак (гл. мал. 4, a). Гэта дазваляе выказаць здагадку, што пасля таго, як МФБ злучыцца з дапамогай кампанентаў фібранексуса з калагенавымі валокнамі, якія знаходзяцца звонку ад яго, дадзеныя валокны ўцягваюцца ў цытаплазму клеткі. Працэс адбываецца з пэўнай перыядычнасцю (мал. 4, b). У цытаплазме МФБ глыбінны фрагмент калагенавага валакна, верагодна, дэградуе, а на яго месца падцягваецца новы фрагмент. Так, магчыма, адбываецца працэс кантракцыі за кошт актыўнасці адных МФБ, без удзелу макрафагаў.

Вышэй узгадвалася, што ў лабараторных пацукоў паміж падскурнай цягліцай і ПК знаходзіцца ЭП, у якой калагенавыя валокны танчэй, чым у Д, і размешчаны значна больш рыхла (гл. мал. 2).



Мал. 4. МФБ у ране праз 5 сут пасля пашкоджання (ЯМ – ядро МФБ, ЦМ – яго цытаплазма). Празрыстыя стрэлкі паказваюць на калагенавыя валокны, якія знаходзяцца ў цытаплазме клеткі, чорныя стрэлкі – на адно з такіх валокнаў, дзе бачна перыядычнасць яго ахопу мембранай МФБ

Fig. 4. Myofibroblast in the wound 5 days after the wound creation (ЯМ – the nucleus of the myofibroblast, ЦМ – its cytoplasm). The transparent arrows indicate the collagen fibers in the cytoplasm of the cell, the black arrows – one of these fibers where the periodicity of its coverage with the myofibroblast membrane is visible

Электронна-мікраскапічнае вивучэнне дадзенага пласта ў лабараторных пацукоў пацвердзіла адзначаныя ўласцівасці калагенавай сеткі. Дадаткова там жа былі выяўлены эластычныя валокны, якія складаюцца са значна больш тонкіх, чым калагенавых, оксіталанавых валокнаў і эластыну. ЭП ёсць і ў скуры чалавека. Аўтары даследавання ўказваюць, што калагенавыя валокны ў ёй таксама больш тонкія і размеркаваны ў выглядзе рыхлай сеткі [12].

ЭП надаецца неапраўдана мала ўвагі пры апісанні працэсу загойвання ран. Між тым яе аднаўленне з'яўляецца абсалютна заканамернай з'явай, характэрнай для рэнерацыі скуры млекакормячых. У жывёл III групы рэгенерацыю ЭП можна было бачыць як макраскапічна, так і пры гісталагічным ды электронна-мікраскапічным даследаваннях. Знаходжанне ЭП пад ГТ азначае, што яе рэгенерацыя адбываецца за кошт перабудовы ПК, а гэта значыць шляхам марфалаксісу.

Сёння ў навуковай літаратуры прынята выдзяляць тры асноўныя спосабы рэгенерацыі ў жывёл: эпідарфоз (калі адрастанне пашкоджанай часткі адбываецца ад РП), морфалаксіс (звязаны з першачатковай перабудовай тканак кульці, якая аднаўляе форму пашкоджанай часткі органа, а затым расце) і эндарфоз (ці рэгенерацыйная гіпертрафія, характэрная для аднаўлення большасці ўнутраных органаў) [22, 23]. Паўстае пытанне: якім з пералічаных спосабаў адбываецца загойванне ПСД? Некаторыя даследчыкі выказваюць меркаванне, што рэгенерацыя вонкавых структур цела хрыбтовых, у тым ліку скуры, адбываецца пераважна за кошт эпідарфозу. Іншыя, бачачы істотныя асаблівасці загойвання пласкасных ПСР, прапануюць аднесці іх да асобнага спосабу рэгенераторных працэсаў – фіброзу [24]. На наша меркаванне, для адказу на ўзнятае пытанне трэба спачатку вызначыць, што з'яўляецца рэгенератам на месцы ПСД, з якіх кампанентаў ён складаецца і якім спосабам утвараецца кожны з іх. Паколькі сфармаваны скурны рэгенерат абмежаваны з бакоў краямі інтактнай скуры, а знізу інтактнай ПК, то ўсё, што знаходзіцца ўнутры ад дадзеных межаў, належыць рэгенерату. Таму ў склад апошняга ўваходзіць Э, які ўтвараецца (нарастае

на РП) шляхам эпідэрмізацыі. Асноўны аб'ём рэгенерата складае ГТ. Яе самы павярхоўны пласт – таксама прыклад эпідэрмізацыі, паколькі ён узнікае шляхам трансфармацыі фібрыну, які адкладаўся на РП. Больш глыбокія пласты ГТ утвараюцца, як адзначана вышэй, праз перабудову ПК, а гэта значыць шляхам морфалаксісу. Нарэшце, у скурны рэгенерат уваходзіць ЭП, якая цалкам утвараецца з клетчаткі праз морфалаксіс. Таму мы лічым, што загойванне ПСД – гэта прыклад камбінацыі эпідэрмізацыі і морфалаксісу.

Наша даследаванне пераўтварэння рэгенерата працягвалася і пасля завяршэння эпідэрмізацыі – да 100-х сутак пасля пашкоджання. Пры макраскапічным назіранні высветлілася, што рэгенерат не толькі працягваў памяншаць свой памер, але ва ўсіх выпадках ён выцягнуўся ў сагітальным напрамку і быў моцна сціснуты па фронтальнай лініі. Так, калі на момант поўнай эпідэрмізацыі рэгенерат меў выгляд чатырохкутнай зоркі, то яшчэ праз 3 мес. ён выглядаў як шнар падоўжанай формы, арыентаваны па сагітальнай лініі. Дадзеная арыентацыя шнара, які ўзнікае пасля стварэння ПСД круглай ці квадратнай формы ў міжлапчаткавай вобласці, адпавядае лініям Лангера [25], якія адлюстроўваюць вектар лакальнага нацягнення скуры.

Паколькі паміж кірункам нацягнення скуры і кірункам кантракцыі існуе сувязь, можна меркаваць, што атрыманая ў нашым даследаванні форма шнара была абумоўлена сіламі кантракцыі, якія дзейнічалі больш інтэнсіўна па фронтальнай лініі, чым па сагітальнай.

Каб правесці дадзеную гіпотэзу, на пацуках V групы было даследавана, якую плошчу будзе займаць рана, на якой па-рознаму будуць размешчаны тры квадратныя скурна-хандрацытарныя трансплантаты агульнай плошчай 33,3 мм². Высветлілася, што праз 100 сут пасля трансплантацыі плошча, абмежаваная краем інтактнай скуры, была даставерна большай у жывёл з абодвума варыянтамі размяшчэння трансплантатаў, чым у жывёл без іх. Гэта азначае, што трансплантаты інгібіравалі кантракцыю раны (дадзены эфект быў паказаны ў папярэдніх даследаваннях [14]). Акрамя таго, плошча ўнутры ад мяжы інтактнай скуры ў жывёл з трансплантатамі, размешчанымі па сагітальнай лініі, у сярэднім аказалася на 27 % большай, чым у жывёл, у якіх трансплантаты размяшчаліся па фронтальнай лініі ($p < 0,05$). Гэта азначае, што апошнія трансплантаты больш сціскаліся сіламі кантракцыі.

Такім чынам, верагодна, асноўныя вектары кантракцыі раны фарміруюць канчатковую форму шнара на адпаведным месцы.

Заклучэнне. З выкарыстаннем макра-, мікра-, і ўльтрамікраскапічных метадаў вывучана загойванне механічнай паўнаслойнай пласкаскай раны плошчай 110–140 мм², зробленай у лабараторных пацукоў у міжлапчаткавай вобласці і абароненай ахоўнай камерай. Паказана, што на момант наступлення поўнай эпідэрмізацыі (якая назіраецца праз 14,9 сут пасля пашкоджання) такая рана на 75–80 % загойваецца за конш кантракцыі і на 20–25 % за кошт краявой эпідэрмізацыі. Паказана, што ўтварэнне ГТ на месцы ПСР адбываецца не столькі шляхам перабудовы фібрынавага слоя, які адкладаецца на РП, колькі за кошт рэарганізацыі ПК. Вылучана гіпотэза, што падчас кантракцыі раны МФБ не толькі сцягваюць калагенныя валокны вакол сябе, але і ўцягваюць іх у сваю цытаплазму з наступным разбурэннем. У ходзе рэгенераты адбываецца аднаўленне эластычнай праслойкі, якая ў норме знаходзіцца пад падскурнай цягліцай, а ў ране аднаўляецца пад ГТ. Выяўлены факты, якія дазваляюць меркаваць, што канчатковы выгляд шнара на месцы былога ПСД (з яго падоўжанай формай і арыентацыяй па сагітальнай лініі) абумоўлены больш моцнай кантракцыяй у фронтальным кірунку, чым у сагітальным.

Канфлікт інтарэсаў. Аўтары заяўляюць аб адсутнасці канфлікту інтарэсаў.

Спіс выкарыстаных крыніц

1. Лечение ран : учеб.-метод. пособие / А. А. Завражнов [и др.]. – Краснодар : ГБОУ ВПО «Кубан. гос. мед. ун-т», 2016. – 29 с.
2. Velnar, T. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms / T. Velnar, T. Bailey, V. Smrkolj // J. Int. Med. Res. – 2009. – Vol. 37, N 5. – P. 1528–1542. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
3. Cells from discarded dressings differentiate chronic from acute wounds in patients with *Epidermolysis Bullosa* / I. Fuentes [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, N 1. – Art. 15064. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71794-1>
4. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment / D. S. Masson-Meyers [et al.] // Int. J. Exp. Pathol. – 2020. – Vol. 101, N 1–2. – P. 21–37. <https://doi.org/10.1111/iep.12346>

5. Wound healing concepts in clinical practice of OMFS / S. Chhabra [et al.] // *J. Maxillofac. Oral Surg.* – 2017. – Vol. 16, N 4. – P. 403–423. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0880-z>
6. An overview of tissue types in pressure ulcers: a consensus panel recommendation / J. Black [et al.] // *Ostomy/wound Management.* – 2010. – Vol. 56, N 4. – P. 28–44.
7. Влияние ауто- и ксеногенных фибробластов и дермального эквивалента на содержание макрофагов в грануляционной ткани ишемизированной раны кожи на 12-е сутки регенеративного гистогенеза / Е. Ю. Шаповалова [и др.] // *Мед. вестн. Север. Кавказа.* – 2019. – Т. 14, № 1–2. – С. 255–260.
8. Novel fibrin-fibronectin matrix accelerates mice skin wound healing / C. P. Jara [et al.] // *Bioactive Materials.* – 2020. – Vol. 4, N 4. – P. 949–962. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.06.015>
9. Single-cell analysis reveals fibroblast heterogeneity and myeloid-derived adipocyte progenitors in murine skin wounds / C. F. Guerrero-Juarez [et al.] // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 10, N 1. – Art. 650. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08247-x>
10. Andrade, Z. A. Interrelationship between adipocytes and fibroblasts during acute damage to the subcutaneous adipose tissue of rats: an ultrastructural study / Z. A. Andrade, J. de-Oliveira-Filho, A. L. M. Fernandes // *Brazil. J. Med. Biol. Res.* – 1998. – Vol. 31, N 5. – P. 659–664. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x1998000500009>
11. Davidson, J. M. Animal models for wound repair / J. M. Davidson // *Arch. Dermatol. Res.* – 1998. – N 290, suppl. 1. – P. S1–S11. <https://doi.org/10.1007/pl00007448>
12. The dynamic anatomy and patterning of skin / R. Wong [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2016. – Vol. 25, N 2. – P. 92–98. <https://doi.org/10.1111/exd.12832>
13. Starcher, B. Multiple roles for elastic fibers in the skin / B. Starcher, R. L. Aycock, C. H. Hill // *J. Histochem. Cytochem.* – 2005. – Vol. 53, N 4. – P. 431–443. <https://doi.org/10.1369/jhc.4A6484.2005>
14. Выкарыстанне ўдасканаленай ахоўнай камеры для мадэлявання пашкоджання скуры ў лабараторных пацукоў [Электронны рэсурс] / А. А. Бакуновіч [і інш.]. – Рэжым доступу : http://www.grsmu.by/files/file/science/konferencija/bakunovich_a_a.pdf. – Дата доступу : 19.03.2021.
15. Бордаков, В. Н. Рана. Раневой процесс. Принципы лечения ран : учеб.-метод. пособие / В. Н. Бордаков. – Минск : БГМУ, 2014. – 31 с.
16. Regenerative potential of tonsil mesenchymal stem cells on surgical cutaneous defect / S. C. Shin [et al.] // *Cell Death & Disease.* – 2018. – Vol. 9, N 2. – P. 183. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0248-4>
17. 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>
18. Formation and degradation of lipid droplets in human adipocytes and the expression of aldehyde oxidase (AOX) / H. Heid [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2020. – Vol. 379, N 1. – P. 890–900. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03152-1>
19. Dermal adipocyte lipolysis and myofibroblast conversion are required for efficient skin repair / B. A. Shook [et al.] // *Cell Stem Cell.* – 2020. – Vol. 26, N 6. – P. 880–895. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.03.013>
20. Van De Water, L. Mechanoregulation of the myofibroblast in wound contraction, scarring, and fibrosis: opportunities for new therapeutic intervention / L. Van De Water, S. Varney, J. J. Tomasek // *Adv. Wound Care.* – 2013. – Vol. 2, N 4. – P. 122–141. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0393>
21. Differentiation of myofibroblasts in wounds after topical use of metronidazole: an experimental study / L. C. T. Trindade [et al.] // *Rev. Col. Brasil. Cir.* – 2019. – Vol. 46, N 1. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192015>
22. Лиознер, Л. Д. Восстановление утраченных органов / Л. Д. Лиознер. – М. : Издательство АН СССР, 1962. – 140 с.
23. Comparative regenerative mechanisms across different mammalian tissues / S. E. Iismaa [et al.] // *npj Regen Med.* – 2018. – Vol. 3, N 6. – P. 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41536-018-0044-5>
24. Rinkevich, B. The “stars and stripes” metaphor for animal regeneration-elucidating two fundamental strategies along a continuum / B. Rinkevich, Y. Rinkevich // *Cells.* – 2013. – Vol. 2, N 1. – P. 1–18. <https://doi.org/10.3390/cells2010001>
25. Non-invasive evaluation of skin tension lines with elastic waves / C. Deroy [et al.] // *Skin Res. Technol.* – 2017. – Vol. 23, N 3. – P. 326–335. <https://doi.org/10.1111/srt.12339>

References

1. Zavrazhnov A. A., Gvozdev M. Yu., Krutova V. A., Ordokova A. A. *Wound treatment*. Krasnodar, Kuban State Medical University, 2016. 29 p. (in Russian).
2. Velnar T., Bailey T., Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 2009, vol. 37, no. 5, pp. 1528–1542. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
3. Fuentes I., Guttman-Gruber C., Tockner B., Diem A., Klausegger A., Cofré-Araneda G. [et al.]. Cells from discarded dressings differentiate chronic from acute wounds in patients with *Epidermolysis Bullosa*. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, no. 1, art. 15064. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71794-1>
4. Masson-Meyers D. S., Andrade T. A. M., Caetano G. F., Guimaraes F. R., Leite M. N., Leite S. N., Frade M. A. C. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *International Journal of Experimental Pathology*, 2020, vol. 101, no. 1–2, pp. 21–37. <https://doi.org/10.1111/iep.12346>
5. Chhabra S., Chhabra N., Kaur A., Gupta N. Wound healing concepts in clinical practice of OMFS. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 403–423. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0880-z>
6. Black J., Baharestani M., Black S., Cavazos J., Conner-Kerr T., Edsberg L., Peirce B., Rivera E., Schultz G. An overview of tissue types in pressure ulcers: a consensus panel recommendation. *Ostomy/wound Management*, 2010, vol. 56, no. 4, pp. 28–44.

7. Shapovalova E. Yu., Demyashkin G. A., Boiko T. A., Baranovskii Yu. G., Morozova M. N., Baranovskii A. G., Ageeva E. S. The effect of auto- and xenogenic fibroblasts and the dermal equivalent on the content of macrophages in the granulation tissue of an ischemic skin wound on the 12th day of regenerative histogenesis. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical bulletin of the North Caucasus], 2019, vol. 14, no. 1–2, pp. 250–260 (in Russian).
8. Jara C. P., Wang O., Paulino do Prado T., Ismail A., Fabian F. M., Li H. [et al.]. Novel fibrin-fibronectin matrix accelerates mice skin wound healing. *Bioactive Materials*, 2020, vol. 4, no. 4, pp. 949–962. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.06.015>
9. Guerrero-Juarez C. F., Dedhia P. H., Jin S., Ruiz-Vega R., Ma D., Liu Y. [et al.]. Single-cell analysis reveals fibroblast heterogeneity and myeloid-derived adipocyte progenitors in murine skin wounds. *Nature Communications*, 2019, vol. 10, no. 1, art. 650. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08247-x>
10. Andrade Z. A., de-Oliveira-Filho J., Fernandes A. L. M. Interrelationship between adipocytes and fibroblasts during acute damage to the subcutaneous adipose tissue of rats: an ultrastructural study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1998, vol. 31, no. 5, pp. 659–664. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x1998000500009>
11. Davidson J. M. Animal models for wound repair. *Archives of Dermatological Research*, 1998, no. 290, suppl. 1, pp. S1–S11. <https://doi.org/10.1007/pl00007448>
12. Wong R., Geyer S., Weninger W., Guimberteau J. C., Wong J. K. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Experimental Dermatology*, 2016, vol. 25, no. 2, pp. 92–98. <https://doi.org/10.1111/exd.12832>
13. Starcher B., Aycok R. L., Hill C. H. Multiple roles for elastic fibers in the skin. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2005, vol. 53, no. 4, pp. 431–443. <https://doi.org/10.1369/jhc.4A6484.2005>
14. Bakunovich A. A., Raduta E. F., Yarashenka Yu. U., Buka V. U., Astrouski A. A. *Use of an advanced security camera for modeling skin damage in laboratory rats*. Available at : http://www.grsmu.by/files/file/science/konferencija/bakunovich_a_a.pdf. (accessed 21.06.2021) (in Belarusian).
15. Bordakov V. N. *The wound. Wound process. Principles of wound treatment*. Minsk, Belarusian State Medical University, 2014. 31 p. (in Russian).
16. Shin S. C., Seo Y., Park H. Y., Jung D. W., Shin T. H., Son H. [et al.]. Regenerative potential of tonsil mesenchymal stem cells on surgical cutaneous defect. *Cell Death and Disease*, 2018, vol. 9, no. 2, p. 183. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0248-4>
17. 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>
18. Heid H., Zimbelmann R., Dörfinger Y., Rickelt S. Formation and degradation of lipid droplets in human adipocytes and the expression of aldehyde oxidase (AOX). *Cell and Tissue Research*, 2020, vol. 379, no. 1, pp. 890–900. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03152-1>
19. Shook B. A., Wasko R. R., Mano O., Rutenberg-Schoenberg M., Rudolph M. C., Zirak B. [et al.]. Dermal adipocyte lipolysis and myofibroblast conversion are required for efficient skin repair. *Cell Stem Cell*, 2020, vol. 26, no. 6, pp. 880–895. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.03.013>
20. Van De Water L., Varney S., Tomasek J. J. Mechanoregulation of the myofibroblast in wound contraction, scarring, and fibrosis: opportunities for new therapeutic intervention. *Advances in Wound Care*, 2013, vol. 2, no. 4, pp. 122–141. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0393>
21. Trindade L. C. T., Matias J. E. F., Sampaio C. P. P., Farias R. E., Biondo-Simões M. L. P. Differentiation of myofibroblasts in wounds after topical use of metronidazole: an experimental study. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 2019, vol. 46, no. 1, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20192015>
22. Liozner L. D. *Restoration of lost organs*. Moscow, Publishing House of the USSR Academy of Sciences, 1962. 140 p. (in Russian).
23. Iismaa S. E., Kaidonis X., Nicks A. M., Bogush N., Kikuchi K., Naqvi N., Harvey R. P., Husain A., Graham R. M. Comparative regenerative mechanisms across different mammalian tissues. *npj Regenerative Medicine*, 2018, vol. 3, no. 6, pp. 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41536-018-0044-5>
24. Rinkevich B., Rinkevich Y. The “stars and stripes” metaphor for animal regeneration-elucidating two fundamental strategies along a continuum. *Cells*, 2013, vol. 2, no. 1, pp. 1–18. <https://doi.org/10.3390/cells2010001>
25. Deroy C., Destradre M., Mc Alinden A., Ni Annaidh A. Non-invasive evaluation of skin tension lines with elastic waves. *Skin Research and Technology*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 326–335. <https://doi.org/10.1111/srt.12339>

Інфармацыя пра аўтараў

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

Бакуновіч 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

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

Information about the authors

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

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

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

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.127-005.4-092.4:612.8.04:616-092

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-290-299>

Поступила в редакцию 09.05.2022

Received 09.05.2022

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

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

²Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ L-ЛАКТАТА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЖИВОТНЫХ БЛОКАТОРА М-ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ СИСТЕМ АТРОПИНА

Аннотация. Защита миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений – важная задача современной экспериментальной и клинической медицины. Данный тип повреждений является ключевым звеном патогенеза ишемической болезни сердца и прежде всего острого инфаркта миокарда – социально-экономически значимого заболевания, являющегося одной из основных причин потери трудоспособности и смертности взрослого населения Республики Беларусь.

Целью исследования являлось выяснение кардиопротекторной эффективности посткондиционирования (Пост) с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина.

В опытах на крысах установлено, что Пост с помощью L-лактата оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и у старых животных, однако в условиях системного действия атропина (2 мг/кг) этот эффект частично сохраняется только у старых крыс. По-видимому, активность периферических М-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов Поста с помощью L-лактата у молодых, но не у старых крыс.

Ключевые слова: кардиопротекция, посткондиционирование, миокард, L-лактат, ишемия, реперфузия, инфаркт, атропин, М-холинореактивные системы, возраст, крысы

Для цитирования: Чепелев, С. Н. Кардиопротекторная эффективность посткондиционирования с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт, С. В. Губкин // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 290–299. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-290-299>

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

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

CARDIOPROTECTIVE EFFICIENCY OF POSTCONDITIONING USING L-LACTATE DURING ISCHEMIA-REPERFUSION OF MYOCARDIUM IN YOUNG AND OLD RATS UNDER CONDITIONS OF THE SYSTEMIC ACTION IN THE ANIMAL BODY OF THE BLOCKER OF M-CHOLINERGIC SYSTEMS ATROPINE

Abstract. Myocardial protection from ischemic and reperfusion injury is an important task of modern experimental and clinical medicine. This type of damage is a key link in the pathogenesis of the coronary heart disease and, above all, acute myocardial infarction – a socio-economically significant disease that is one of the main causes of disability and mortality of the adult population in the Republic of Belarus.

The aim of the study was to elucidate the cardioprotective efficiency of postconditioning (Post) using L-lactate during ischemia–reperfusion of myocardium in young and old rats under the conditions of systemic action in the body of animals of the blocker of M-cholinergic systems atropine.

In experiments on rats, it was found that Post using L-lactate has an infarct-limiting effect during ischemia–reperfusion of myocardium in both young and old animals, however, under the conditions of systemic action of atropine (2 mg/kg), this effect was partially preserved only in old rats. Apparently, the activity of peripheral M-cholinergic systems is important in the mechanisms of implementation of the cardioprotective effects of Post using L-lactate in young, but not in old rats.

Keywords: cardioprotection, postconditioning, myocardium, L-lactate, ischemia, reperfusion, infarction, atropine, M-cholinergic systems, age, rats

For citation: Chepelev S. N., Vismont F. I., Goubkin S. V. Cardioprotective efficiency of postconditioning using L-lactate during ischemia-reperfusion of myocardium in young and old rats under conditions of the systemic action in the animal body of the blocker of M-cholinoreactive systems atropine. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 290–299 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-290-299>

Введение. В настоящее время одним из самых распространенных видов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является ишемическая болезнь сердца (ИБС). 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 повреждения миокарда и выяснение механизмов его 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 (ДПост), которые воспроизводятся ишемией конечностей, осуществляемой до или после острой коронароокклюзии соответственно [2, 3].

Для эффективного применения любого варианта преко́ндиционирования (Пре) как меры профилактической кардиопротекции необходимо точно знать, когда наступит ишемия, требующая защиты миокарда. Однако ввиду того, что это практически невозможно, мощный кардиопротекторный потенциал Пре, как правило, клинически не используется. Следовательно, ишемическое посткондиционирование (Пост), особенно ДПост, имеющее несомненное преимущество перед различными вариантами Пре, 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 Пост было описано Z.-Q. Zhao с соавт. в 2003 г., которые сообщили, что ишемическое Пост, состоящее из коротких прерывистых циклов ишемии, чередующихся с реперфузией, после острой коронароокклюзии может смягчить последствия реперфузионного повреждения [4]. Несколько позже, в 2012 г., M. Basalay с соавт. в экспериментах на крысах обнаружили, 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 [3].

За последнее десятилетие данные ряда фундаментальных научных и клинических исследований подтвердили, что ишемическое Пост является эффективным методом снижения реперфузионного повреждения [1–3].

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 ДПост при ишемии-реперфузии миокарда, все еще остаются малоизученными [1, 2, 5, 6].

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) [7], а также способен ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [8], выраженность которых при реперфузии возрастает и может использоваться тканями, особенно миокардом, после гипоксии в большей степени, чем глюкоза [9], были основания полагать, что повышенный уровень лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда. Так, в проведенном в 2020 г. авторами статьи исследовании было установлено, что после воспроизведения ДПост у экспериментальных живот-

ных в крови повышается уровень L-лактата, а введение нейтрального L-лактата на 25-й минуте реперфузии в дозе 10 мг/кг приводит к снижению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 28,2 % ($p < 0,05$ по сравнению с их размерами у интактных животных), т. е. ослабляет реперфузионное повреждение сердца [10].

Достаточно долгое время лактат рассматривался как тупиковый метаболит, агент усталости или метаболический яд. В медицине было принято считать, что повышение уровня лактата в крови коррелирует с тяжестью заболевания или травмы. С появлением в последнее время в научной литературе сведений о ранее неизвестных эффектах лактата начали резко изменяться представления о его роли в физиологии и медицине. Так, в ряде исследований показано, что лактат участвует в регуляции метаболизма и играет ключевую роль в формировании различных биологических процессов [11]. Выявлено, что L-лактат постоянно образуется и используется в различных клетках организма в полностью аэробных условиях [11]. 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 [11]. Концепции «лактатного челнока» описывают роль лактата в доставке окислительных и глюконеогенных субстратов, а также в передаче сигналов клетками [11].

В современной литературе имеются также немногочисленные экспериментальные исследования, посвященные выяснению механизмов влияния лактата на сердечную деятельность. J. Zhang с соавт. в опытах на мышцах показали, что лактат ускоряет поляризацию макрофагов M2, продуцирующих противовоспалительные цитокины, через сигнальный путь STAT3, а также оказывает кардиопротекторное действие после инфаркта миокарда за счет улучшения фракции выброса и фракционного укорочения, снижения апоптоза кардиомиоцитов и увеличения плотности микрососудов в зоне ишемии [12].

Клиническое исследование M. Nalos с соавт. показало, что инфузия полумолярного лактата натрия может улучшить работу сердца у пациентов с острой сердечной недостаточностью без какого-либо пагубного воздействия на функцию органов [13]. Кроме того, T. Kouyama с соавт. обнаружили, что Пост с помощью крови, обогащенной лактатом, обеспечивает потенциальную кардиопротекцию у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ). В дальнейшем данным пациентам выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство [14]. Можно констатировать, что идет процесс накопления данных, свидетельствующих о том, что лактат может быть многообещающим средством лечения ССЗ.

На сегодняшний день имеется ряд исследований, посвященных вопросу влияния пожилого возраста на воспроизводимость инфаркт-лимитирующего эффекта Пост у экспериментальных животных, однако выводы, сделанные на их основании, неоднозначны и во многом противоречивы. Так, результаты одних исследований свидетельствуют об отсутствии у старых животных инфаркт-лимитирующего эффекта Пост [15], а данные других исследований, наоборот, указывают на наличие у них противоишемического эффекта Пост [16].

В настоящее время накоплено большое количество сведений, подчеркивающих важную роль парасимпатической регуляции сердечной деятельности в механизмах защиты миокарда от повреждений [17]. В частности, согласно современным представлениям, парасимпатическая регуляция сердечной деятельности имеет важное значение в механизмах защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения [18].

Известно, что процессы старения организма сопровождаются ослаблением влияния парасимпатической регуляции на сердце, что связано с деструкцией холинергических нервных окончаний, снижением интенсивности процессов синтеза ацетилхолина и числа M-холинорецепторов в миокарде [19].

Принимая во внимание тот факт, что в организме старых животных происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения, были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей, в частности активность в них периферических M-холинореактивных систем, могут оказывать существенное влияние на кардиопротекторную эффективность Пост с помощью L-лактата у старых крыс. В то же время в современной литературе отсутствуют сведения, касающиеся выяснения кардиопротекторной эффективности Пост с помощью L-лактата

при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина.

Цель исследования – выяснить кардиопротекторную эффективность посткондиционирования с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах ($n = 101$), разделенных на две возрастные группы: 43 молодые (молод) крысы массой 200–250 г в возрасте 4 ± 1 мес. и 58 старых (стар) крыс массой 400–450 г в возрасте 24 ± 1 мес. Из них, с учетом выживаемости животных после острой ишемии миокарда (ОИМ) и последующих процедур, для обработки и анализа результатов исследования было отобрано 72 крысы (по 36 молодых и старых). Все животные в начале эксперимента (перед 30-минутной ишемией и последующей 120-минутной реперфузией миокарда) были разделены на 6 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 L-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 L-лактат в дозе 10 мг/кг ($n = 17$); 5-я (Атропин + Лактат_{молод}) – группа молодых крыс, которым проводили ишемию-реперфузию миокарда и за 10 мин до воспроизведения Пост с помощью L-лактата вводили в левую общую яремную вену 0,2 %-ный раствор М-холиноблокатора атропина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 2 мг/кг ($n = 15$); 6-я (Атропин + Лактат_{стар}) – группа старых крыс, которым проводили ишемию-реперфузию миокарда и за 10 мин до воспроизведения Пост с помощью L-лактата вводили в левую общую яремную вену 0,2 %-ный раствор М-холиноблокатора атропина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 2 мг/кг ($n = 19$).

Эксперименты проводили в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными. Животные содержались в стандартных условиях вивария УО «Белорусский государственный медицинский университет» и имели свободный доступ к пище и воде.

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). Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому (частота дыхания 56–60 в минуту) при помощи аппарата искусственной вентиляции легких (Harvard, Великобритания). В ходе экспериментов непрерывно регистрировали 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. Реперфузия миокарда достигалась снятием лигатуры. Длительность реперфузии составляла 120 мин.

На протяжении эксперимента у животных изучены следующие показатели гемодинамики: среднее АД ($АД_{ср}$), частота сердечных сокращений (ЧСС) и двойное произведение (ДП). $АД_{ср}$ рассчитывали как АД диастолическое + 1/3 (АД систолическое – АД диастолическое), ДП – как (ЧСС·АД систолическое)/100. 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 экстрасистолии, 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

перезатки лигатурой ЛКА и идентифицировали как ишемическую 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. Для идентификации зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ. Для этого срезы помещали в 1 %-ный раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ срезы сканировали повторно для определения соотношения площадей зоны риска и зоны некроза. Размеры зон риска и некроза определяли при помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop CC 2017.

Изучение кардиопротекторной эффективности Пост с помощью L-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 L-(+)-молочной кислоты (Sigma-Aldrich, США), т. е. в дозе 10 мг/кг. Для изготовления нейтрализованного L-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 L-лактата (10 мг/кг) была выбрана нами с целью обеспечить уровень L-лактата в крови, близкий к тому, что имел место после 15-минутного наложения лигатур на обеих бедренных артериях [10, 20]. Уровень L-лактата в цельной крови, взятой из левой общей яремной вены, определяли при помощи анализатора Lactate Pro 2 (Arkray, Япония) малообъемным методом, используя тест-полоски Lactate Pro 2 Test Strip для биохимических исследований (Arkray, Япония).

Изучение кардиопротекторной эффективности Пост с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у старых и молодых крыс в условиях блокады М-холинореактивных систем проводилось у животных, которым за 10 мин до воспроизведения Пост с помощью L-лактата вводили в левую общую яремную вену 0,2 %-ный раствор М-холиноблокатора атропина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 2 мг/кг.

Полученные результаты анализировали с использованием программного пакета GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, США). Для оценки нормальности распределения анализируемых показателей применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий полученных данных – зон риска, зон некроза, показателей гемодинамики – между группами животных оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони. Результаты исследования при их параметрическом распределении представляли в виде среднего \pm стандартное отклонение. 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 71,3 % (29 крыс из 101 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 Атропин + Лактат_{молод} – 80,0; в группе Атропин + Лактат_{стар} – 63,2 %. Так, у старых крыс за время 30-минутной коронароокклюзии и последующей 120-минутной реперфузии имело место значительное снижение выживаемости по сравнению с молодыми крысами (погибло 22 старых и 7 молодых животных), что свидетельствует о более чем двукратном снижении устойчивости миокарда старых крыс к повреждению, вызванному его длительной ишемией, а также реперфузией. Таким образом, с учетом выживаемости животных в экспериментальных группах осталось по 12 крыс в каждой.

Установлено, что в группах Контроль_{молод}, Контроль_{стар}, Лактат_{молод}, Лактат_{стар}, Атропин + Лактат_{молод} и Атропин + 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}, Атропин + Лактат_{молод} и Атропин + Лактат_{стар} также имело место статистически значимое снижение показателя АД_{ср} ($p < 0,05$) по сравнению с его исходными значениями. У животных, которым осуществлялось введение в левую общую яремную вену 0,2 %-ного раствора М-холиноблокатора атропина в дозе 2 мг/кг за 10 мин до Пост с помощью L-лактата, отмечалось статистически значимое повышение показателя ЧСС ($p < 0,01$) по сравнению с его исходными значениями на 30, 60, 90 и 120-й минутах реперфузии. 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 the hemodynamic parameters in the rats of the study groups during the experiment

Показатель гемодинамики		Контроль		Лактат		Атропин + Лактат	
		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	84 ± 3	89 ± 4
	ЧСС	415 ± 16	448 ± 17	410 ± 15	439 ± 18	415 ± 13	435 ± 19
Начало ОИМ	АД _{ср}	68 ± 4*	70 ± 5*	69 ± 4*	71 ± 4*	68 ± 5*	72 ± 4*
	ЧСС	430 ± 14	408 ± 24	434 ± 16	404 ± 17	426 ± 19	424 ± 22
Начало реперфузии	АД _{ср}	75 ± 5	73 ± 4*	76 ± 4	74 ± 5*	73 ± 3	77 ± 4*
	ЧСС	433 ± 23	407 ± 31	420 ± 23	399 ± 35	416 ± 17	427 ± 18
30' реперфузии	АД _{ср}	77 ± 4	76 ± 5	75 ± 4	77 ± 5	75 ± 5	78 ± 4
	ЧСС	439 ± 19	404 ± 24	424 ± 21	403 ± 29	495 ± 21**	514 ± 24**
60' реперфузии	АД _{ср}	76 ± 5	78 ± 6	78 ± 5	78 ± 4	76 ± 4	79 ± 5
	ЧСС	432 ± 16	398 ± 23	415 ± 21	406 ± 21	502 ± 20**	521 ± 23**
90' реперфузии	АД _{ср}	78 ± 4	78 ± 5	78 ± 4	80 ± 4	77 ± 5	81 ± 4
	ЧСС	420 ± 16	393 ± 25	417 ± 18	416 ± 24	491 ± 17**	512 ± 20**
120' реперфузии	АД _{ср}	80 ± 5	79 ± 5	80 ± 3	81 ± 5	81 ± 4	83 ± 3
	ЧСС	413 ± 17	387 ± 25	420 ± 17	421 ± 21	484 ± 22**	503 ± 19**

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с исходными значениями: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

При проведении исследования установлено, что показатели ДП в анализируемых группах крыс до начала острой коронарной окклюзии статистически значимо не различались. Следовательно, были основания полагать, что животные всех анализируемых групп до начала эксперимента характеризовались сходной потребностью миокарда в кислороде.

При изучении антиаритмической эффективности Пост с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) 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); Атропин + Лактат_{молод} – 182 (54; 258) и Атропин + Лактат_{стар} – 192 (77; 314) с.

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 Атропин + Лактат_{молод} в период 30-минутной ишемии миокарда ФЖ и ПЖТ были выявлены у 11 из 12 животных. Реперфузионные аритмии имели место у 12 животных данной группы. В группе Атропин + Лактат_{стар} в период острой коронарной окклюзии

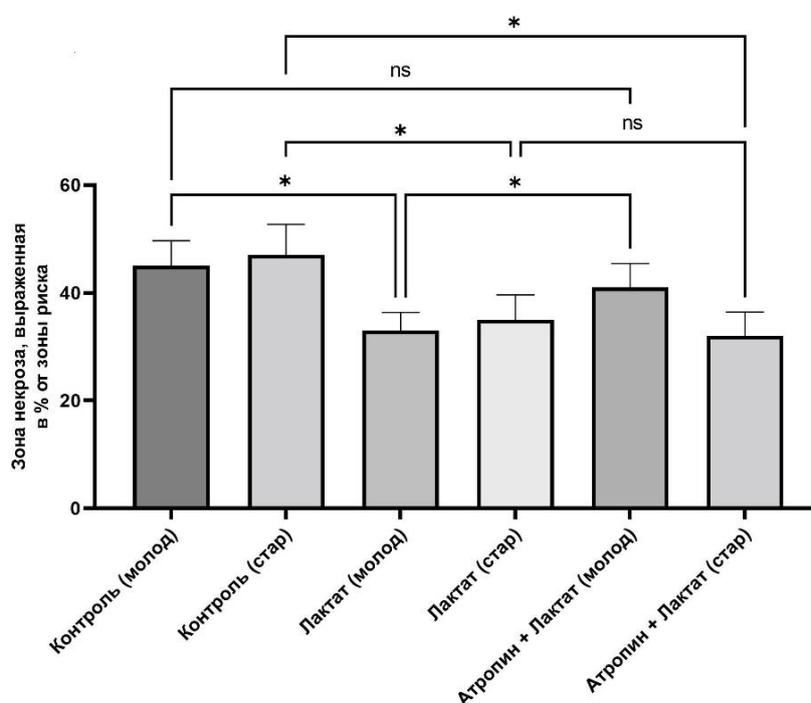
у 11 из 12 крыс отмечались ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 11 животных данной группы.

Таким образом, длительность ишемических нарушений сердечного ритма в исследуемых группах старых и молодых крыс, подвергнутых атропинизации и Пост с помощью L-лактата, сопоставима с таковой в группах контроля.

При изучении инфаркт-лимитирующего эффекта Пост с помощью L-лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина 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 $54 \pm 3\%$, в группе Контроль_{стар} – $55 \pm 3\%$; в группе Лактат_{молод} – $52 \pm 4\%$; в группе Лактат_{стар} – $53 \pm 3\%$; в группе Атропин + Лактат_{молод} – $50 \pm 4\%$; в группе Атропин + Лактат_{стар} – $54 \pm 5\%$. Таким образом, во всех анализируемых группах крыс размеры зоны риска в миокарде левого желудочка были сопоставимы.

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 $45 \pm 4\%$, а в группе Контроль_{стар} – $47 \pm 5\%$. После внутривенного введения животным L-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} – $33 \pm 3\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{молод}), а в группе Лактат_{стар} – $35 \pm 4\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{стар}). Размер зоны некроза в группах молодых и старых животных, которым на 15-й минуте реперфузии вводили блокатор М-холинореактивных систем атропин (2 мг/кг), а затем внутривенно L-лактат, был следующим: в группе Атропин + Лактат_{молод} – $41 \pm 4\%$, а в группе Атропин + Лактат_{стар} – $32 \pm 4\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{стар}) (см. рисунок).

Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии выраженного инфаркт-лимитирующего эффекта Пост с помощью L-лактата у молодых и старых крыс. Однако в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг)



Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка крыс в исследуемых группах. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$); ns – различия не достоверны

Necrosis area sizes in the myocardium of the left ventricle of rats in the study groups. * – statistically significant differences ($p < 0.05$); ns – no statistically significant differences

у молодых крыс Пост с помощью L-лактата оказывало менее выраженный противоишемический эффект. У старых животных в условиях системного действия в их организме атропина инфаркт-лимитирующий эффект Пост с помощью L-лактата сохранялся.

Таким образом, учитывая имеющиеся литературные данные о том, что у старых крыс имеет место выраженное снижение интенсивности процессов синтеза ацетилхолина и активности ацетилхолинтрансферазы, свидетельствующее о нарушении процессов холинергической регуляции сердечной деятельности у таких животных, данные выполненных исследований дают основания полагать, что активность периферических М-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта Пост с помощью L-лактата у молодых, но не у старых крыс. В пользу данного предположения свидетельствуют и такие имеющиеся в литературе сведения, что при старении организма у животных происходит деструкция холинергических нервных окончаний и уменьшение числа М-холинорецепторов в миокарде, что в конечном итоге ведет к ослаблению парасимпатических влияний на сердце у старых животных [19].

Заключение. Пост с помощью L-лактата оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и у старых крыс, однако в условиях системного действия в их организме атропина этот эффект Пост с помощью L-лактата сохранялся только у старых крыс. Установлено, что Пост с помощью L-лактата у старых крыс после введения в их организм атропина в дозе 2 мг/кг приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 31,9 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой старых крыс. По-видимому, активность периферических М-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов Пост с помощью L-лактата у молодых, но не у старых крыс.

Полученные знания о биохимических механизмах кардиопротекторной эффективности Пост с помощью L-лактата 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. 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.
2. 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>
3. 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>
4. 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>
5. Эффективность дистантного ишемического посткондиционирования миокарда у крыс с индуцированным метаболическим синдромом зависит от уровня лептина / Н. В. Нарыжная [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 38–47.
6. 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.
7. 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>
8. 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>
9. 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.
10. 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.
11. 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>
12. 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>

13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. Ischaemic post-conditioning protects both adult and aged Sprague-Dawley rat heart from ischaemia-reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase-AKT and glycogen synthase kinase-3beta pathways / Z. Yin [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2009. – Vol. 36, N 8. – P. 756–763.
17. Acetylcholine as an age-dependent non-neuronal source in the heart / O. R. Rana [et al.] // *Autonom. Neurosci.* – 2010. – Vol. 156, N 1–2. – P. 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2010.04.011>
18. Revisiting the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury / K. Intachai [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, N 9. – P. 2466. <https://doi.org/10.3390/ijms19092466>
19. Фролькис, В. В. Нервная регуляция функции сердца при старении / В. В. Фролькис, Н. С. Верхратский, В. Г. Шевчук // *Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова.* – 1977. – Т. 63, № 8. – С. 1134–1143.
20. Кардиопротекторная эффективность фармакологического посткондиционирования с помощью молочной кислоты при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с транзиторной гиперхолестеринемией / С. Н. Чепелев [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук.* – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 135–146.

References

1. 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).
2. 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>
3. 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. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>
4. 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>
5. Naryzhnaya N. V., Logvinov S. V., Kurbatov B. K., Mukhomedyanov A. V., Sirotnina M. A., Chepelev S. N., Vismont F. I., Maslov L. N. The efficiency of remote ischemic postconditioning of the myocardium in rats with induced metabolic syndrome depends on the leptin level. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 38–47 (in Russian).
6. Chepelev S. N., Vismont F. I. Significance of nitrogen monoxide in the implementation of the infarct-limiting 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).
7. 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>
8. Groussard C., Morel I., Chevanne M., Monnier M., Cillard J., Delamarche 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>
9. Trekova N. A., Aksel'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.
10. Chepelev S. N., Vismont F. I., Goubkin 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).
11. 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>
12. 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>
13. 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>
14. 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>

15. 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>

16. Yin Z., Gao H., Wang H., Li L., Di C., Luan R., Tao L. Ischaemic post-conditioning protects both adult and aged Sprague-Dawley rat heart from ischaemia-reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase-AKT and glycogen synthase kinase-3 β pathways. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2009, vol. 36, no. 8, pp. 756–763.

17. Rana O. R., Schauerte P., Kluttig R., Schröder J. W., Koenen R. R., Weber C., Nolte K. W., Weis J., Hoffmann R., Marx N., Saygili E. Acetylcholine as an age-dependent non-neuronal source in the heart. *Autonomic Neuroscience*, 2010, vol. 156, no. 1–2, pp. 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2010.04.011>

18. Intachai K., Chattapakorn S. C., Chattapakorn N., Shinlapawittayatorn K. Revisiting the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, vol. 19, no. 9, p. 2466. <https://doi.org/10.3390/ijms19092466>

19. Frol'kis V. V., Verkhatskii N. S., Shevchuk V. G. Nervous regulation of heart function during aging. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR imeni I. M. Sechenova* [Physiological Journal of the USSR named after I. M. Sechenov], 1977, vol. 63, no. 8, pp. 1134–1143 (in Russian).

20. 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 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. 135–146 (in Russian).

Информация об авторах

Чепелев Сергей Николаевич – ст. преподаватель. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: drserge1991@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: goubkin@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: drserge1991@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: goubkin@yandex.ru

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-053.31-056-036:614.2

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-300-307>

Поступила в редакцию 22.03.2022

Received 22.03.2022

В. А. Прилуцкая, **А. В. Сукало**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ДИНАМИКА НЕОНАТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ С КРУПНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Аннотация. Сохранение здоровья каждого ребенка является основой деятельности службы охраны материнства и детства. В статье представлены результаты анализа значимого для оценки здоровья новорожденных показателя – структуры родившихся по массе тела (МТ). Проведен ретроспективный анализ заболеваемости рожденных в г. Минске доношенных детей с крупной (4000 г и более) МТ за период с 2004 по 2019 г. по данным государственной статистической отчетности. Выявлено, что среднее значение доли крупновесных новорожденных составило $10,1 \pm 0,07\%$. За анализируемый период уровень заболеваемости новорожденных детей с МТ при рождении 4000 г и более снизился (в 2004 г. – 278,4 ‰, в 2019 г. – 177,8 ‰, средний многолетний темп прироста –2,95 ‰). При анализе структуры заболеваемости новорожденных ведущее место ($87,2 \pm 0,80\%$) занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. В анализируемом временном интервале (2004–2019 гг.) заболеваниями с наибольшей степенью ассоциации с крупной МТ были другая родовая травма (ОШ = 2,30 (2,19–2,43), $p < 0,001$), эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ (ОШ = 2,19 (2,04–2,34), $p < 0,001$).

Ключевые слова: новорожденные, доношенные дети, заболеваемость, масса тела, динамика, прогноз

Для цитирования: Прилуцкая, В. А. Динамика неонатальной заболеваемости детей с крупной массой тела / В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 300–307. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-300-307>

Veranika A. Prylutskaya, **Alexander V. Sukalo**

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

DYNAMICS OF NEONATAL MORBIDITY IN CHILDREN WITH LARGE BODY WEIGHT

Abstract. Preservation of the health of each child is the basis of the activities of the service for protection of motherhood and childhood. The article presents the results of analysis of the structure of births by body weight. A retrospective analysis of the incidence of full-term children with large (4000 g or more) body weight at birth in Minsk for the period 2004–2019 was carried out according to state statistics. It was revealed that the average proportion value of large newborns was $10.1 \pm 0.07\%$. During the analyzed period, the incidence rate of newborns with a birth weight of 4000 g or more decreased (278.4 ‰ in 2004, 177.8 ‰ in 2019, the average long-term growth rate was –2.95 ‰). When analyzing the morbidity structure of newborns, the leading place was occupied by individual conditions that occur in the perinatal period, $87.2 \pm 0.80\%$. In the analyzed time interval of 2004–2019, diseases with the highest degree of association with biggest birth weight were other birth trauma (OR = 2.30 (2.19–2.43), $p < 0.001$), endocrine and metabolic disorders (OR = 2.19 (2.04–2.34), $p < 0.001$).

Keywords: newborns, full-term children, morbidity, body weight, dynamics, prognosis

For citation: Prylutskaya V. A., Sukalo A. V. Dynamics of neonatal morbidity in children with large body weight. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 300–307 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-300-307>

Введение. Сохранение здоровья каждого ребенка является основой деятельности службы охраны материнства и детства, поэтому анализ заболеваемости детей является одним из основных индикаторов ее работы. В период новорожденности заболеваемость и смертность выше, чем в остальные периоды детства [1, 2]. Принципиальной особенностью обеспечения здоровья новорожденных является его демографическая значимость как для сегодняшнего поколения, так и для воспроизводства популяции в дальнейшем. Перинатальная смертность и утрата здоровья детьми периода новорожденности признаны значимыми причинами снижения репродуктивного потенциала населения. Сохранение жизни и качества здоровья новорожденных во многом определяет формирование трудоспособного населения любого государства.

Двумя важными составляющими перинатальных осложнений являются гестационный возраст и масса тела (МТ) детей при рождении [3, 4]. МТ при рождении, с одной стороны, является на индивидуальном уровне важным интегральным прогностическим фактором состояния здоровья младенцев, с другой – может служить важным индикатором качества оказания медицинской помощи матерям и детям при проведении эпидемиологических исследований, позволяющим определить направления совершенствования работы педиатрической службы [1]. Следует отметить, что при освещении и обсуждении проблем неонатальной заболеваемости и смертности, как правило, усилия исследователей концентрируются на оценке вклада преждевременных родов и малой МТ при рождении, а влиянию крупной МТ внимание уделяется существенно меньше [5]. В настоящее время исследования по этой проблеме крайне немногочисленны [6].

С учетом изменения возрастной структуры беременных женщин, распространенности избыточной прегравидарной МТ и ожирения, осложняющим течение гестации, активного внедрения репродуктивных технологий и новых методов оказания медицинской помощи беременным претерпевают изменения и требуют изучения структура заболеваний, темпы ее роста (снижения), прогнозирование неонатальной заболеваемости детей с крупной МТ в различных регионах.

Цель исследования – оценить динамику и структуру заболеваемости младенцев, родившихся с массой тела 4000 г и более, в родовспомогательных учреждениях г. Минска за период с 2004 по 2019 г.

Объекты и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ количества живорожденных детей, их заболеваемости в крупном мегаполисе (г. Минске) за 16-летний период (2004–2019 гг.) на основании данных государственных статистических отчетов (Форма № 32 «Отчет о медицинской помощи беременным роженицам и родильницам» 2003–2010 гг. и «Форма 1 – помощь беременным (Минздрав)» 2011–2019 гг.). Проанализированы данные таблиц «Распределение родившихся живыми и мертвыми по массе тела», «Заболевания новорожденных» и составлены динамические ряды. Структура заболеваемости представлена нозологическими формами заболеваний и классами согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Для создания базы данных использовали программу Microsoft Office Excell. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программного пакета для обработки биомедицинских данных Statistica 10 с расчетом показателей заболеваемости [7], оценку ее динамики – методом расчета среднего многолетнего темпа прироста (убыли) (СМТП), построения линии тренда. Значения СМТП свидетельствовали об отсутствии или же о наличии динамики изучаемого явления: $0 \pm 1\%$ – отсутствие динамики; $>1 \pm 5\%$ – умеренная динамика; $>5\%$ – выраженная динамика. Если СМТП колебался в пределах $0 \pm 1\%$, показатель на протяжении анализируемого периода расценивался как стабильный, что позволяло рассчитывать среднее значение (M) и ошибку (m), представив ряд как вариационный [7]. Прогноз заболеваемости новорожденных в организациях родовспоможения на 2020–2024 гг. составлен с помощью метода экстраполяции трендов, основанного на изменении переменной во времени, полученной в результате выделения регулярной (систематической) составляющей динамического ряда. Прогноз учитывал статистически складывающиеся тенденции изменения количественных характеристик заболеваемости новорожденных. Для определения статистически значимых различий качественных величин использовали метод хи-квадрат Пирсона (χ^2). При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (95 % ДИ). Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Как следует из данных анализируемых форм, за 16 лет в г. Минске (родовспомогательных учреждения города и ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя») было зарегистрировано 373 522 живых новорожденных, среди них недоношенными родились 21 082 (5,6 %) младенца. На протяжении анализируемого периода в г. Минске с 2004 по 2016 г. наблюдался рост числа живорожденных (с 16 932 в 2004 г. до 27 828 младенцев в 2016 г.), к 2019 г. данный показатель снизился до 21 718. По г. Минску количество новорожденных, родившихся с МТ 4000 г и более, колебалось в широком диапазоне (в 2004 г. – 1688 младенцев, в 2015 г. – 2937, в 2019 г. – 2193) на фоне динамических изменений общего числа рожденных живыми в этом временном интервале. Однако доля большевесных детей среди общего числа

Таблица 1. Динамика удельного веса новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении (в граммах) в г. Минске в 2004–2019 гг., % от общего числа родившихся живыми

Table 1. Dynamics of proportion of newborns depending on the birth weight (in grams) in the city of Minsk in 2004–2019, % of the total number of live births

Масса тела, г	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	СМТП
500–999	0,4	0,3	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4	0,5	0,4	0,6	4,14
1000–1499	0,4	0,5	0,4	0,5	0,4	0,5	0,7	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	5,51
1500–1999	1,1	1,0	0,8	1,2	0,9	1,0	1,1	1,3	1,4	1,3	1,2	1,3	1,3	1,2	1,1	1,2	0,28
2000–2499	2,9	2,9	2,8	2,9	2,8	3,0	3,0	3,0	2,9	3,1	3,2	3,3	3,5	3,3	3,3	3,1	0,47
2500–2999	13,6	13,8	13,3	13,0	13,4	13,1	13,5	13,8	13,4	13,7	13,7	13,6	13,9	13,6	13,6	13,6	–0,03
3000–3499	38,4	38,2	38,6	38,6	38,3	37,9	38,6	38,3	38,1	38,5	38,3	37,6	38,1	38,6	37,3	38,1	–0,06
3500–3999	33,2	33,3	33,4	33,2	33,8	34,0	32,5	32,8	33,1	32,4	32,2	32,5	32,6	32,2	33,2	32,4	–0,16
4000 и более	10,0	10,0	10,3	10,3	10,1	10,1	10,2	9,7	10,1	9,9	10,4	10,6	9,4	9,8	10,2	10,1	0,09

живорожденных сохранялась стабильной. В табл. 1 представлена динамика удельного веса младенцев с различной МТ при рождении среди живорожденных в г. Минске за период с 2004 по 2019 г. Расчет СМТП продемонстрировал также стабильные показатели доли детей с МТ при рождении 1500–1999, 2000–2499, 2500–2999, 3000–3499 и 3500–3999 г.

Анализ распределения детей с учетом весовой категории (табл. 2) показал, что среднее значение доли детей со средней МТ (2500–3999 г), родившихся в г. Минске в 2004–2019 гг. ($84,7 \pm 0,13$ %), является достаточно стабильным (колебания от 84,1 % в 2014 и 2019 гг. до 85,5 % в 2008 г.). Средний многолетний темп убыли данного показателя составил $-0,09$ %. При сравнении показателей 2019 и 2004 гг. выявлены значимые различия ($85,2$ и $84,1$ % соответственно, $\chi^2 = 9,8$, $p < 0,01$). Сравнительная оценка распределения новорожденных, родившихся живыми, по МТ при рождении с рассчитанным средним показателем в Республике Беларусь ($85,4 \pm 0,06$ %) позволила установить, что в г. Минске доля детей, родившихся со средней МТ, практически не отличалась от среднереспубликанского показателя.

Таблица 2. Динамика удельного веса новорожденных детей в зависимости от категории массы тела при рождении в г. Минске в 2004–2019 гг., % от общего числа родившихся живыми

Table 2. Dynamics of proportion of newborns depending on the body weight category at birth in the city of Minsk in 2004–2019, % of the total number of live births

Категория массы тела	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	СМТП
Низкая	4,8	4,7	4,4	4,9	4,4	4,9	5,2	5,4	5,3	5,5	5,5	5,7	5,9	5,8	5,7	5,8	1,30
Средняя	85,2	85,3	85,3	84,8	85,5	85,0	84,6	84,9	84,6	84,6	84,1	83,7	84,7	84,4	84,1	84,1	–0,09
Крупная	10,0	10,0	10,3	10,3	10,1	10,1	10,2	9,7	10,1	9,9	10,4	10,6	9,4	9,8	10,2	10,1	0,09

Установлено, что в г. Минске удельный вес детей, родившихся живыми и с низкой МТ (менее 2500 г), за 16-летний период составил $5,2 \pm 0,13$ % (это указывало на тенденцию к увеличению данного показателя (СМТП – 1,30 %) и был выше среднереспубликанского показателя ($4,9 \pm 0,05$ %), что во многом обусловлено организацией оказания медицинской помощи в стране и концентрированием беременных высокого перинатального риска в столице республики. Рост обеспечило увеличение доли родившихся живыми детей с МТ 500–1499 г при рождении.

В г. Минске каждый десятый ребенок рождался с МТ 4000 г и более. Среднее значение доли детей крупной весовой категории (4000 г и более) было $10,1 \pm 0,07$ %. Показатель оказался самым низким в 2016 г. (9,4 %) и самым высоким в 2014 и 2015 гг. (10,4 и 10,6 % соответственно). При сравнении показателей 2019 и 2004 гг. различий не установлено (10,0 и 10,1 %, $\chi^2 = 0,28$, $p > 0,05$). Средний многолетний темп прироста составил 0,09 %, что также отражает отсутствие динамики параметра. Сравнительная оценка с рассчитанным среднереспубликанским показателем удельного веса по крупновесным детям, родившимся живыми ($9,7 \pm 0,10$ %), продемонстрировала сопоставимость параметров. Однако в целом по республике доля живорожденных в 2004 г. составила 8,9 %, в 2019 г. – 9,4 % ($\chi^2 = 12,7$, $p < 0,001$).

На основании изучения динамики доли живорожденных детей с крупной МТ при рождении была рассчитана математическая модель: $y = -0,007x + 10,138$ ($R^2 = 0,01$). Составлен прогноз данного показателя на пять лет вперед (до 2024 г.). Прогнозируемый показатель удельного веса крупновесных живорожденных детей в 2024 г. составил 10,0 %.

Анализ и группировка данных таблиц «Заболевания новорожденных» форм государственной статистической отчетности № 32 «Отчет о медицинской помощи беременным роженицам и родильницам» 2003–2010 гг. и «Форма 1 – помощь беременным (Минздрав)» 2011–2019 гг. позволил констатировать, что в среднем каждый пятый крупновесный новорожденный родился больным или заболел в неонатальном периоде. На рис. 1 показана динамика доли заболевших младенцев с МТ при рождении 4000 г и более на протяжении анализируемого временного интервала. Наименьший показатель отмечался в 2017 и 2019 гг. – 15,1 и 16,4 % соответственно, наибольший – в 2006 г. (25,6 %).

Показатель общей заболеваемости крупновесных новорожденных в г. Минске составил в 2004 г. 278,4 ‰, в 2019 г. – 177,8 ‰. Наибольший уровень заболеваемости младенцев с МТ при рождении 4000 г и более зарегистрирован в 2006 г. – 326,8 ‰ (рис. 2). Средний многолетний темп убыли показателя составил –2,95 %.

При анализе структуры заболеваемости новорожденных первое ранговое место ($87,2 \pm 0,80$ %) занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. В динамике анализируемого интервала не выявлено роста удельного веса данной группы заболеваний. Средний многолетний темп убыли данного показателя составил –0,12 %.

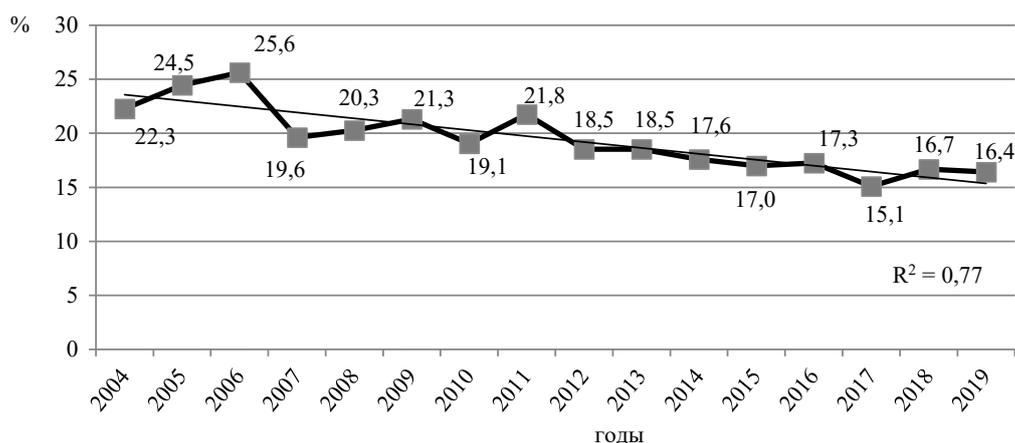


Рис. 1. Доля заболевших новорожденных среди младенцев с массой тела при рождении 4000 г и более в г. Минске за 2004–2019 гг.

Fig. 1. Proportion of sick newborns among infants with a birth weight of 4000 g or more in the city of Minsk for 2004–2019

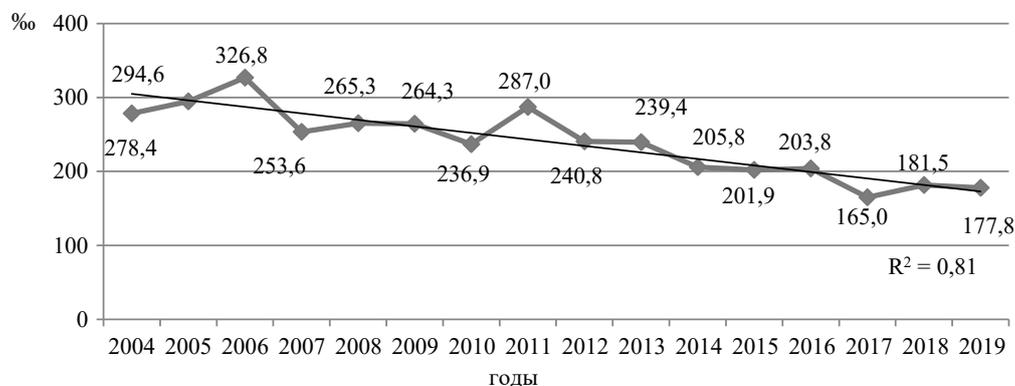


Рис. 2. Динамика заболеваемости новорожденных с массой тела при рождении 4000 г и более в г. Минске за 2004–2019 гг.

Fig. 2. Dynamics of incidence of newborns with a birth weight of 4000 g or more in the city of Minsk for 2004–2019

крупновесных новорожденных занимали врожденные аномалии (Q00–Q99). Наименьший удельный вес заболеваний класса XVII (Q00–Q99) зарегистрирован в 2010 г. (6,8 %), наибольший – в 2019 г. (16,9 %). СМТП составил 4,34 %, отражая умеренную динамику роста, что обусловлено широким внедрением ультразвукового мониторинга в нашей стране за последнее десятилетие. Удельный вес острых респираторных инфекций снизился с 6,8 % в 2004 г. до 1,1 % в 2013 г. и до 0,2 % в 2018 г., СМТП составил –21,49 %. В течение анализируемого периода в г. Минске сохраняется низкий уровень заболеваемости пневмониями и инфекциями кожи и подкожной клетчатки. Так, в 2004–2007, 2009–2012, 2014–2019 гг. случаев пневмонии в родовспомогательных учреждениях не зарегистрировано. Инфекции кожи и подкожной клетчатки не превышали 1–2 случая в год.

При ретроспективном анализе структуры заболеваемости по причине отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, установлено, что в различные годы анализируемого временного интервала лидирующие места занимали следующие нозологии: внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах, другая родовая травма, другие виды неонатальных желтух, эндокринные заболевания и нарушения обмена веществ, прочие нарушения церебрального статуса у новорожденного. Расчет СМТП отразил отрицательную динамику по трем нозологическим формам (–7,86 % при другой родовой травме, –7,48 % при внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах, –7,41 % при синдроме респираторного расстройства и других респираторных состояниях), положительную – по следующим нозологическим формам: 10,78 % при врожденной пневмонии, 20,41 % при перинатальных гематологических нарушениях. Инфекции, специфичные для перинатального периода, в последние годы вносят весомый вклад со СМТП, равным 10,13 %.

При сравнении структуры неонатальной заболеваемости живорожденных детей с крупной и средней МТ при рождении суммарно за анализируемый временной интервал (табл. 3) установлен

Таблица 3. Структура заболеваний неонатального периода среди живорожденных детей с крупной и средней массой тела при рождении суммарно за период 2004–2019 гг., абс. число (%)

Table 3. Structure of diseases of the neonatal period among live-born children with large and average body weight at birth in total for the period 2004–2019, abs. number (%)

Заболевание (шифр по МКБ-10)	Дети с крупной МТ	Дети со средней МТ	ОШ ($\pm 95,5\%$ ДИ)	Статистическая значимость различий
Врожденные аномалии (Q00–Q99)	923 (10,5)	7087 (10,7)	–	$\chi^2 = 0,5; p > 0,05$
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P96)	7726 (87,5)	57926 (87,3)	–	$\chi^2 = 0,1; p > 0,05$
Другая родовая травма (P11.3–P11.5, P11.9 – часть, P13; P15)	1551 (17,6)	5611 (8,5)	2,30 (2,19–2,43)	$\chi^2 = 748,5; p < 0,001$
Внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах (P20, P21)	1388 (15,7)	9935 (15,0)	–	$\chi^2 = 3,3; p > 0,05$
Синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния (P22.0, P22.8, P22.9, P24–P28)	173 (2,0)	3161 (4,8)	0,40 (0,34–0,46)	$\chi^2 = 144,9; p < 0,001$
Врожденная пневмония (P23)	449 (5,1)	3338 (5,0)	–	$\chi^2 = 0,0; p > 0,05$
Инфекции, специфичные для перинатального периода (P35, P37, P39.2, P39.8, P39.9)	931 (10,5)	6995 (10,5)	–	$\chi^2 = 0,0; p > 0,05$
Кровотечение у плода и новорожденного (P50–P52, P54)	16 (0,2)	151 (0,2)	–	$\chi^2 = 0,0; p > 0,05$
Гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией (P55–P57)	202 (2,3)	1927 (2,9)	0,78 (0,68–0,90)	$\chi^2 = 10,8; p < 0,001$
Другие виды неонатальных желтух (P58–P59)	984 (11,1)	8781 (13,2)	0,82 (0,77–0,87)	$\chi^2 = 30,4; p < 0,001$
Эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ (P70–P74)	964 (10,9)	3516 (5,3)	2,19 (2,04–2,34)	$\chi^2 = 438,0; p < 0,001$
Перинатальные гематологические нарушения (P53, P60–P61)	65 (0,7)	661 (1,0)	0,74 (0,57–0,95)	$\chi^2 = 5,5; p < 0,05$
Прочие нарушения церебрального статуса у новорожденного (P90, P91.3–P91.9)	746 (8,4)	5819 (8,8)	–	$\chi^2 = 1,1; p > 0,05$
Прочие состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P04, P07–P08, P29, P75–P78, P80–P83, P90–P96)	254 (2,9)	2702 (4,1)	0,70 (0,61–0,79)	$\chi^2 = 29,6; p < 0,001$

ряд закономерностей. У крупновесных младенцев вероятность иметь несколько заболеваний была выше. В анализируемом временном интервале 2004–2019 гг. заболеваниями с наибольшей степенью ассоциации с крупной МТ были другая родовая травма (17,6 и 8,5 %, ОШ = 2,30 (2,19–2,43), $\chi^2 = 748,5$, $p < 0,001$) и эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ (10,9 и 5,3 %, ОШ = 2,19 (2,04–2,34), $\chi^2 = 438,0$, $p < 0,001$). Синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния диагностированы в 2,4 раза реже (2,0 % против 4,8 %, ОШ = 0,40 (0,34–0,46), $\chi^2 = 144,9$, $p < 0,001$). Доля крупновесных новорожденных с другими видами неонатальных желтух составила 11,1 % и была статистически значимо ниже, чем у детей средней весовой категории (13,2 %, $\chi^2 = 30,4$, $p < 0,001$).

Заболеваемость детей с крупной МТ при рождении в г. Минске суммарно за период 2004–2019 гг. составила $234,8 \pm 2,18$ % и статистически значимо превышала аналогичный показатель у новорожденных со средней МТ ($209,8 \pm 0,72$ %, $t = 10,8$, $p < 0,05$). Данные табл. 4 свидетельствуют о значимо более высоком уровне заболеваемости крупновесных младенцев по сравнению с нормовесными: заболеваемость другой родовой травмой составила $41,2 \pm 1,02$ и $17,8 \pm 0,23$ % соответственно ($t = 22,3$, $p < 0,05$); внутриматочной гипоксией и асфиксией в родах – $36,9 \pm 0,97$ % против $31,4 \pm 0,31$ % ($t = 5,4$, $p < 0,05$); эндокринными нарушениями и нарушениями обмена веществ – $25,6 \pm 0,81$ % против $11,1 \pm 0,19$ % ($t = 17,4$, $p < 0,05$); инфекциями, специфичными для перинатального периода, – $24,7 \pm 0,80$ % против $22,1 \pm 0,26$ % ($t = 3,1$, $p < 0,05$). Высокая МТ при рождении также была ассоциирована с острыми респираторными инфекциями; врожденными аномалиями; врожденными пневмониями; инфекциями, специфичными для перинатального периода. Заболеваемость синдромом респираторного расстройства и другими респираторными состояниями составила $4,6 \pm 0,35$ % и была статистически значимо ниже, чем у нормовесных новорожденных ($10,0 \pm 0,18$ %, $t = 13,8$, $p < 0,05$).

Таблица 4. Заболеваемость новорожденных г. Минска с учетом массы тела при рождении суммарно за период 2004–2019 гг., % (M ± m)

Table 4. Incidence of newborns in the city of Minsk taking into account the body weight at birth in total for the period 2004–2019, % (M ± m)

Заболевание (шифр по МКБ-10)	Дети с крупной МТ (n = 37 633)	Дети со средней МТ (n = 316 131)	Статическая значимость различий
Острые респираторные инфекции (J00–J06, J10–J11, J20–J22)	$4,4 \pm 0,34$	$3,6 \pm 0,11$	$t = 2,2$; $p < 0,05$
Пневмония (J12–J18)	$0,1 \pm 0,04$	$0,0 \pm 0,00$	$t = 1,3$; $p > 0,05$
Инфекция кожи и подкожной клетчатки (L00–L08)	$0,2 \pm 0,07$	$0,1 \pm 0,01$	$t = 1,5$; $p > 0,05$
Врожденные аномалии (Q00–Q99)	$24,5 \pm 0,80$	$22,4 \pm 0,26$	$t = 2,5$; $p < 0,05$
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P96)	$205,3 \pm 2,08$	$183,2 \pm 0,69$	$t = 10,1$; $p < 0,05$
В том числе:			
внутричерепная родовая травма (P10, P11.0–P11.2, P11.9 - часть)	$0,0 \pm 0,03$	–	–
другая родовая травма (P11.3–P11.5, P11.9 - часть, P13, P15)	$41,2 \pm 1,02$	$17,8 \pm 0,23$	$t = 22,3$; $p < 0,05$
внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах (P20, P21)	$36,9 \pm 0,97$	$31,4 \pm 0,31$	$t = 5,4$; $p < 0,05$
синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния (P22.0, P22.8, P22.9, P24–P28)	$4,6 \pm 0,35$	$10,0 \pm 0,18$	$t = 13,8$; $p < 0,05$
врожденная пневмония (P23)	$11,9 \pm 0,56$	$10,6 \pm 0,18$	$t = 2,3$; $p < 0,05$
инфекции, специфичные для перинатального периода (P35, P37, P39.2, P39.8, P39.9)	$24,7 \pm 0,80$	$22,1 \pm 0,26$	$t = 3,1$; $p < 0,05$
сепсис новорожденных (P36)	$0,1 \pm 0,04$	$0,1 \pm 0,01$	$t = 0,2$; $p > 0,05$
кровотечение у плода и новорожденного (P50–P52, P54)	$0,4 \pm 0,11$	$0,5 \pm 0,04$	$t = 0,5$; $p > 0,05$
из общего числа кровотечений у плода и новорожденного			
внутричерепное нетравматическое кровоизлияние (P52)	$0,4 \pm 0,10$	$0,3 \pm 0,03$	$t = 0,3$; $p > 0,05$
гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией (P55–P57)	$5,4 \pm 0,38$	$6,1 \pm 0,14$	$t = 1,8$; $p > 0,05$
другие виды неонатальных желтух (P58–P59)	$26,2 \pm 0,82$	$27,8 \pm 0,29$	$t = 1,9$; $p > 0,05$
эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ (P70–P74)	$25,6 \pm 0,81$	$11,1 \pm 0,19$	$t = 17,4$; $p < 0,05$
перинатальные гематологические нарушения (P53, P60–P61)	$1,7 \pm 0,21$	$2,1 \pm 0,08$	$t = 1,6$; $p > 0,05$
прочие нарушения церебрального статуса у новорожденного (P90, P91.3–P91.9)	$19,8 \pm 0,72$	$18,4 \pm 0,24$	$t = 1,9$; $p > 0,05$
прочие состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00–P04, P07–P08, P29, P75–P78, P80–P83, P90–P96)	$6,8 \pm 0,42$	$8,6 \pm 0,16$	$t = 4,0$; $p < 0,05$
Прочие болезни	$0,4 \pm 0,10$	$0,6 \pm 0,04$	$t = 1,7$; $p > 0,05$

Выводы

1. Среднее значение доли новорожденных с крупной МТ при рождении в г. Минске в 2004–2019 гг. составило $10,1 \pm 0,07$ %. С помощью метода прогнозирования установлено, что предполагаемый уровень показателя удельного веса крупновесных новорожденных в 2024 г. составит 10,0 %.

2. За анализируемый 16-летний период уровень заболеваемости новорожденных детей с МТ при рождении 4000 г и более снизился и составил в 2019 г. $-177,8$ % с умеренной тенденцией к убыли (средний многолетний темп прироста равен $-2,95$ %).

3. Ведущее место в структуре заболеваемости новорожденных ($87,2 \pm 0,80$ %) занимали отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. Среди отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, на протяжении анализируемого периода лидировала другая родовая травма на фоне существенного снижения удельного веса внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах. Инфекции, специфичные для перинатального периода, в последние годы вносят весомый вклад в заболеваемость со СМТП, составившим 10,13 %.

4. Заболеваемость детей с крупной МТ при рождении в г. Минске суммарно за период 2004–2019 гг. составила $234,8 \pm 2,18$ % и статистически значимо превышала аналогичный показатель у новорожденных со средней МТ ($209,8 \pm 0,72$ %, $t = 10,8$, $p < 0,05$).

5. У крупновесных новорожденных вероятность иметь несколько заболеваний была выше. В анализируемом временном интервале (2004–2019 гг.) заболеваниями с наибольшей степенью ассоциации с крупной МТ были другая родовая травма (17,6 и 8,5 %, ОШ = 2,30 (2,19–2,43), $\chi^2 = 748,5$, $p < 0,001$), эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ (10,9 и 5,3 %, ОШ = 2,19 (2,04–2,34), $\chi^2 = 438,0$, $p < 0,001$). Синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния были диагностированы в 2,4 раза реже (2,0 % против 4,8 %, ОШ = 0,40 (0,34–0,46), $\chi^2 = 144,9$, $p < 0,001$). Доля крупновесных новорожденных с другими видами неонатальных желтух составила 11,1 % и была значимо ниже, чем у детей средней весовой категории (13,2 %, $\chi^2 = 30,4$, $p < 0,001$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Баранов, А. А. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий // Казан. мед. журн. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 698–705.
2. Annual summary of vital statistics: 2010–2011 / B. E. Hamilton [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131, N 3. – P. 548–558. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3769>
3. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies / A. Weissmann-Brenner [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2012. – Vol. 91, N 7. – P. 844–849. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01412.x>
4. When is birthweight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birthweight standards for neonatal outcomes / G. L. Malin [et al.] // BJOG. – 2014. – Vol. 121, N 5. – P. 515–526. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12517>
5. Neonatal morbidity of small- and large-for-gestational-age neonates born at term in uncomplicated pregnancies / S. P. Chauhan [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 130, N 3. – P. 511–519. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002199>
6. Harvey, L. Macrosomia and large for gestational age in Asia: one size does not fit all / L. Harvey, R. van Elburg, E. M. van der Beek // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2021. – Vol. 47, N 6. – P. 1929–1945. <https://doi.org/10.1111/jog.14787>
7. Общественное здоровье и методы его изучения : учеб.-метод. пособие : в 2 ч. / Н. Н. Пилипцевич [и др.]. – Минск : БГМУ, 2003. – Ч. 1 : Медицинская статистика. – 604 с.

References

1. Baranov A. A., Al'bitskii V. Yu. State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan medical journal], 2018, vol. 99, no. 4, pp. 698–705 (in Russian).
2. Hamilton B. E., Hoyert D. L., Martin J. A., Strobino D. M., Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2010–2011. *Pediatrics*, 2013, vol. 131, no. 3, pp. 548–558. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3769>
3. Weissmann-Brenner A., Simchen M. J., Zilberberg E., Kalter A., Weisz B., Achiron R., Dulitzky M. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2012, vol. 91, no. 7, pp. 844–849. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01412.x>
4. Malin G. L., Morris R. K., Riley R., Teune M. J., Khan K. S. When is birthweight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birthweight standards for neonatal outcomes. *BJOG*, 2014, vol. 121, no. 5, pp. 515–526. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12517>

5. Chauhan S. P., Rice M. M., Grobman W. A., Bailit J., Reddy U. M., Wapner R. J. Neonatal morbidity of small- and large-for-gestational-age neonates born at term in uncomplicated pregnancies. *Obstetrics and Gynaecology*, 2017, vol. 130, no. 3, pp. 511–519. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002199>

6. Harvey L., van Elburg R., van der Beek E. M. Macrosomia and large for gestational age in Asia: one size does not fit all. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2021, vol. 47, no. 6, pp. 1929–1945. <https://doi.org/10.1111/jog.14787>

7. Pilipsevich N. N., Moroz I. N., Plakhotya L. P., Kalinina T. V. *Public health and methods of its study. Pt. 1. Medical statistics*. Minsk, Belarusian State Medical University, 2003. 604 p. (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. 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. 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 616.36:613.2.038:796.012.6

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-308-320>

Поступила в редакцию 13.04.2022

Received 13.04.2022

**А. А. Басалай, Т. Е. Кузнецова, Т. А. Митюкова, О. Е. Полулях, Е. Н. Чудиловская,
Н. С. Костюченко, Я. В. Щербаков, Т. А. Хрусталёва, С. В. Губкин**

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС-САМЦОВ ЛИНИИ ВИСТАР ПРИ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННОМ ОЖИРЕНИИ И ЕГО КОРРЕКЦИИ

Аннотация. Неалкогольная жировая болезнь печени – это наиболее распространенное патологическое состояние, присущее ожирению, которое связано с избыточным накоплением липидных капель в гепатоцитах, что в свою очередь приводит к нарушению функционирования органа.

Цель исследования – изучение влияния диет-индуцированного ожирения, а также вариантов его коррекции на морфофункциональные характеристики ткани печени и биохимические показатели сыворотки крови крыс-самцов.

Опыты проводили на половозрелых крысах-самцах линии Вистар. Эксперимент состоял из двух этапов, по 8 недель каждый: 1) моделирование ожирения с использованием высококалорийной диеты (ВКД); 2) проведение коррекции ожирения с оценкой вклада нескольких экспериментальных подходов: отказ от ВКД с переходом на стандартную сбалансированную диету и умеренные физические нагрузки в виде бега на тредмиле на фоне различной калорийности питания.

Содержание крыс в течение 16 недель на ВКД приводило к формированию висцерального ожирения, жировой дистрофии печени, дислипидемии и дисбалансу ферментативных процессов – гипербилирубинемии на фоне сниженной активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. Коррекция висцерального ожирения путем перехода на стандартную диету способствовала полной нормализации биохимических показателей сыворотки крови, причем физические нагрузки не вносили дополнительного существенного вклада в этот процесс. При возврате на стандартный рацион питания гистоархитектоника печени частично восстанавливалась с сохранением воспалительной инфильтрации органа. При переходе на стандартный рацион в сочетании с умеренными физическими нагрузками наблюдались более выраженное восстановление гистоструктуры печени и признаки активной регенерации органа.

Таким образом, наиболее полноценным вариантом коррекции жирового гепатоза является переход на сбалансированную диету в сочетании с умеренными физическими нагрузками.

Ключевые слова: крысы-самцы, высококалорийная диета, висцеральное ожирение, жировой гепатоз, печеночный метаболизм, коррекция ожирения, сбалансированное питание, умеренные физические нагрузки

Для цитирования: Морфофункциональное состояние печени крыс-самцов линии Вистар при диет-индуцированном ожирении и его коррекции / А. А. Басалай [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 308–320. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-308-320>

**Anastasia A. Basalai, Tatyana E. Kuznetsova, Tatyana A. Mityukova, Olga Y. Poluliakh, Katerina N. Chudilovskaya,
Mikita S. Kastsiuchenka, Yakov V. Shcherbakov, Tatyana A. Khrustaleva, Siarhei V. Hubkin**

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

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER OF MALE WISTAR RATS DURING DIET-INDUCED OBESITY AND ITS CORRECTION

Abstract. Nonalcoholic fatty liver disease is the most common pathological condition inherent in obesity, which is associated with excessive accumulation of lipid droplets in hepatocytes, which, in turn, leads to the impaired functioning of the organ.

The aim of the study is to investigate the effect of diet-induced obesity, as well as variants of its correction on morpho-functional characteristics of the liver tissue and biochemical indices of blood serum of male rats.

The experiments were carried out on sexually mature male Wistar rats. The experiment consisted of two stages of 8 weeks each: 1) modeling obesity using a high-caloric diet (HCD); 2) obesity correction with the evaluation of the contribution of several experimental approaches: abandonment of HCD with a transition to a standard balanced diet and moderate physical activity in the form of running on a treadmill against the background of different caloric intakes.

Keeping the rats for 16 weeks on HCD led to the formation of visceral obesity, fatty liver dystrophy, dyslipidemia, and disbalance of enzymatic processes – hyperbilirubinemia on the background of the reduced activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in blood serum. The histoarchitectonics of the liver was partially restored with the preservation of inflammatory infiltration of the organ upon return to the standard diet. A return to the standard diet promoted a partial restoration of the liver histoarchitectonics with the preservation of inflammatory infiltration of the organ. When switching to a standard diet in combination with the moderate physical activity, a more pronounced restoration of the liver histostructure and signs of the active regeneration of the organ were observed.

The most complete variant of correction of fatty hepatitis is the transition to a balanced diet in combination with the moderate physical activity.

Keywords: male rats, high-calorie diet, visceral obesity, fatty hepatitis, hepatic metabolism, correction of obesity, balanced nutrition, moderate exercise

For citation: Basalai A. A., Kuznetsova T. E., Mityukova T. A., Poluliakh O. Y., Chudilovskaya K. N., Kastsiuchenka M. S., Shcherbakov Ya. V., Khrustaleva T. A., Hubkin S. V. Morphofunctional state of the liver of male Wistar rats during diet-induced obesity and its correction. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 308–320 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-308-320>

Введение. На сегодняшний день большое внимание уделяется проблемам избыточного веса и ожирения среди населения, так как их нарастание носит характер эпидемии в современном мире. Информация ВОЗ за 2016 г. свидетельствует о том, что у 39 % взрослого населения планеты обнаруживается избыточный вес тела, а у 13 % – ожирение [1]. Известно, что ожирение является фактором риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета второго типа, артериальной гипертензии, атеросклероза, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и др.

Основная причина избыточного веса и ожирения – несбалансированное питание, которое включает избыточное количество жиров животного происхождения, содержащих насыщенные жирные кислоты, и большое количество рафинированных легкоусвояемых углеводов. Такая диета является предпосылкой для метаболических изменений в печени, которые могут привести к нарушению ее функционирования [2, 3]. НАЖБП является одним из наиболее распространенных патологических состояний, присущих ожирению, которое характеризуется избыточным отложением липидных капель в клетках печени (гепатоцитах) [3, 4]. В настоящее время глобальная распространенность НАЖБП в мире достигла 25 %, а к 2030 г., как ожидается, число пациентов с таким диагнозом увеличится до 33,5 % [5].

В зависимости от степени тяжести заболевания НАЖБП имеет различные гистопатологические проявления: простой стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз [4]. Простой стеатоз печени в большинстве случаев протекает доброкачественно, тогда как неалкогольный стеатогепатит может прогрессировать до более тяжелых стадий, таких как фиброз и цирроз, что в конечном итоге приводит к печеночной недостаточности и требует радикального оперативного лечения – трансплантации печени [6].

Учитывая, что на ранних стадиях развития заболевания многие диет-индуцированные сдвиги могут быть обратимыми, необходимо рассмотреть возможные варианты коррекции последствий высококалорийной диеты (ВКД) на организм и, в частности, на морфофункциональное состояние печени. Несомненно, что нормализация печеночного метаболизма возможна только при переходе с избыточного питания на сбалансированную диету с адекватной калорийностью. Также известно, что умеренные физические нагрузки оказывают оздоровительный эффект и способствуют снижению массы тела. На сегодняшний день внимание ученых привлекает разработка наиболее оптимальных режимов питания и физических нагрузок, которые могут привести к нормализации не только массы тела, но и печеночного метаболизма и других жизненно важных процессов, нарушенных при ожирении [7]. Представляется целесообразным изучить вопрос о нормализации функции печени с оценкой вклада следующих экспериментальных подходов: отказ от высококалорийного питания с переходом на стандартную сбалансированную диету и применение умеренных физических нагрузок на фоне различной калорийности питания.

Цель исследования – изучение влияния диет-индуцированного ожирения, а также вариантов его коррекции на морфофункциональные характеристики ткани печени и биохимические показатели сыворотки крови крыс-самцов линии Вистар.

Материалы и методы исследования. *Экспериментальные животные.* Опыты проводили на половозрелых крысах-самцах линии Вистар. Животные были введены в эксперимент в возрасте 2 мес. Дизайн эксперимента показан на рис. 1.

Продолжительность первого этапа составляла 8 недель. В зависимости от характера питания животные случайным образом были разделены на две основные группы: крысы, получавшие стандартную диету вивария («СтД» – контроль) и высококалорийную («ВКД»). На втором этапе, который продолжался тоже 8 недель, животные были разделены на подгруппы в зависимости от питания и воздействия физических нагрузок в виде бега на тредмиле. Контрольная группа была

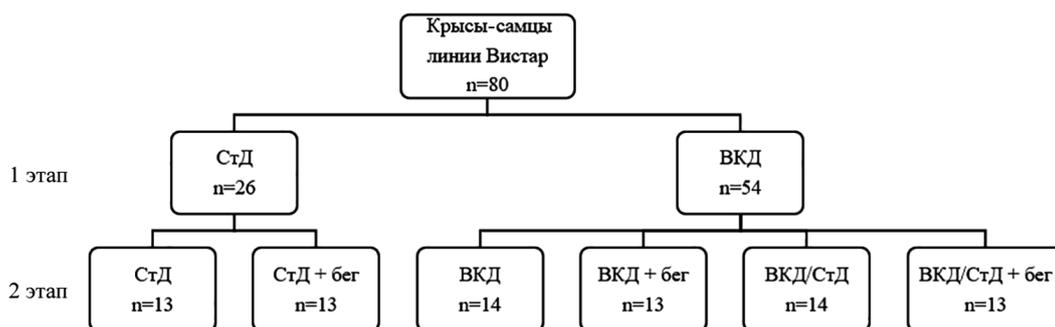


Рис. 1. Дизайн эксперимента

Fig. 1. Experiment design

разделена на две подгруппы: «СтД» (контроль) – интактные животные, получавшие стандартную диету в течение всего эксперимента, и «СтД + бег» – крысы, получавшие стандартную диету в течение всего эксперимента в сочетании с умеренными физическими нагрузками (на втором этапе). Основная группа «ВКД» была разделена на следующие четыре подгруппы: «ВКД» – животные, получавшие высококалорийную диету в течение всего эксперимента; «ВКД + бег» – ВКД с подключением умеренных физических нагрузок (на втором этапе); «ВКД/СтД» – переход с ВКД на стандартный рацион (на втором этапе); «ВКД/СтД + бег» – переход на стандартный рацион в сочетании с умеренными физическими нагрузками (на втором этапе).

Режим содержания животных: 12/12-часовой цикл день/ночь, температура $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$, влажность воздуха 60–65 %. Все манипуляции были согласованы с комитетом по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 22 января 2021 г.) и соответствовали требованиям биоэтики, утвержденным Европейской конвенцией о защите позвоночных животных. Выведение животных из эксперимента осуществляли методом декапитации с помощью наркотизирующего средства тиопентала натрия. Критерием исключения животного из эксперимента служили его заболевание либо гибель.

Диета. ВКД состояла из дополнительного включения жиров животного происхождения (свиное сало) к стандартному рациону питания животных из расчета 45 % от суточной калорийности корма и замещения воды на 10 %-ный раствор фруктозы в свободном доступе (at libitum) [8]. Продолжительность ВКД в разных группах составляла либо 8, либо 16 недель (рис. 1).

Умеренные физические нагрузки осуществлялись в виде бега на тредмиле 5 дней в неделю в течение 20 мин со скоростью 15 м/мин в утреннее время (с 9.00 до 12.00) натошак [9]. Общая продолжительность тренировок составляла 8 недель.

Оценка массы тела и органов. Массу тела крыс еженедельно измеряли на весах SATURN (Китай). После выведения животных из эксперимента проводили диссекцию, взвешивание висцеральной жировой ткани и печени на лабораторных весах (Scout Pro, Китай). Массовые коэффициенты органов рассчитывали по формуле: $\text{массовый коэффициент} = (\text{масса органа}/\text{масса тела}) \cdot 100\%$.

Биохимические методы исследования. Биохимические показатели сыворотки крови крыс (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), общий билирубин (ОБ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу (ЩФ)) определяли общепринятыми методами на биохимическом автоматическом анализаторе BS-200 (Mindray, Китай) с программным обеспечением BS-330, используя коммерческие наборы «Диасенс» (Республика Беларусь).

Морфологические методы исследования. Для морфологического анализа кусочки правой доли печени подвергали быстрой заморозке в криостате. Серийные срезы толщиной 7 мкм изготавливали на микротоме-криостате НМ 525 (Microm, Германия) непосредственно после заморозки экспериментального материала. Криостатные срезы подсушивали на воздухе в течение 2–5 мин, затем фиксировали в охлажденном 96 %-ном этиловом спирте. Для изучения структуры срезы окрашивали по общепринятой методике гематоксилин-эозином. Окраска гематоксилин-эозином – наиболее распространенный метод окрашивания [10], который позволяет выявить все клеточные элементы и некоторые неклеточные структуры. Данная окраска является двойной: гематоксилин (основной краситель) окрашивает ядра клеток, эозин (кислый краситель) красит цитоплазму клеток, в меньшей степени – различные неклеточные структуры. Для оценки содержания липи-

дов (ТГ) в тканях органа использовали окраску суданом III [10]. Исследование микропрепаратов, морфометрию и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа «Альтами LUM-1», оснащенного цифровой фотокамерой.

Статистический анализ. Экспериментальные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 10.0. Распределение исследуемых показателей проверяли по критерию Шапиро–Уилка. При условии нормальности распределения использовали параметрические методы статистики: данные представляли в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$), а статистическую значимость отличий оценивали на основании t -критерия Стьюдента. При ненормальном распределении значений применяли непараметрические методы статистики: результаты представляли в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей ($Me [25; 75]$), а статистическую значимость отличий рассчитывали по U -критерию Манна–Уитни. Данные считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. В табл. 1 представлены показатели массы тела крыс-самцов на протяжении всего эксперимента. Нарастание массы тела крыс контрольной группы в течение эксперимента демонстрирует естественный физиологический процесс, связанный с возрастной динамикой от 2- до 6-месячного возраста. Достоверные различия выявлены лишь между группами «ВКД» и «ВКД/СтД + бег» на заключительной стадии эксперимента, когда в последней группе отмечалось уменьшение веса на 13,1 % (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Показатели массы тела экспериментальных животных в динамике эксперимента

Table 1. Body weight indexes of experimental animals in the dynamics of the experiment

Группа	Масса тела крыс, г		
	до начала эксперимента	через 8 недель эксперимента	через 16 недель эксперимента
Без физических нагрузок			
СтД	230,7 \pm 5,5	358,7 \pm 12,3	433,5 \pm 13,4
ВКД	229,4 \pm 6,8	384,4 \pm 19,7	471,1 \pm 25,2
ВКД/СтД	228,9 \pm 7,7	364,8 \pm 17,5	418,6 \pm 14,0
С физическими нагрузками			
СтД + бег	221,1 \pm 8,3	357,4 \pm 13,7	434,4 \pm 14,7
ВКД + бег	225,8 \pm 6,5	376,8 \pm 17,0	446,7 \pm 28,2
ВКД/СтД + бег	225,4 \pm 6,6	370,0 \pm 14,2	409,5 \pm 10,4 [^]

П р и м е ч а н и е. Данные представлены в виде $M \pm SEM$. [^] – достоверные отличия при $p \leq 0,05$ (t -критерий Стьюдента) от группы «ВКД».

Длительное содержание (16 недель) животных на ВКД вне зависимости от физических нагрузок привело к достоверному увеличению массы и массового коэффициента висцеральной жировой ткани (табл. 2). Так, у крыс групп «ВКД» и «ВКД + бег» обнаружено увеличение массы висцерального жира в 2,9 и 3,6 раза, а массового коэффициента – в 2,5 и 3,5 раза по сравнению с животными групп «СтД» и «СтД + бег» соответственно. У животных групп коррекции «ВКД/СтД» и «ВКД/СтД + бег» масса и массовый коэффициент висцеральной жировой ткани достоверно снизились по сравнению с таковыми у животных, стабильно получавших высококалорийное питание, и соответствовали значениям контроля «СтД» и «СтД + бег» (табл. 2).

У животных группы «ВКД» отмечено значимое увеличение массы печени (на 30,1 %) и массового коэффициента данного органа (на 20,9 %) относительно аналогичных показателей в группе «СтД». У крыс группы «ВКД + бег» наблюдалось достоверное нарастание массы печени (на 20,0 %) и массового коэффициента (на 18,1 %) по сравнению с таковыми в группе «СтД + бег». У крыс групп коррекции ожирения «ВКД/СтД» и «ВКД/СтД + бег» показатели массы и массовые коэффициенты печени были равнозначны контрольным значениям и достоверно снижены по сравнению с таковыми у животных, получавших ВКД (табл. 2).

Показатели липидного обмена – ОХ и ТГ в сыворотке крови были достоверно повышены в группах длительного содержания животных на ВКД вне зависимости от физических нагрузок. Так, уровень ОХ у крыс групп «ВКД» и «ВКД + бег» был на 31,5 и 34,8 % выше, чем у животных

Т а б л и ц а 2. Показатели массы и массовых коэффициентов органов и тканей у экспериментальных животных

Table 2. Indicators of mass and mass coefficients of organs and tissues in experimental animals

Группа	Масса висцеральной жировой ткани, г	Массовый коэффициент висцеральной жировой ткани, %	Масса печени, г	Массовый коэффициент печени, %
Без физических нагрузок				
СтД	7,99 ± 0,73	1,82 ± 0,14	13,91 ± 0,63	3,21 ± 0,12
ВКД	22,99 ± 3,20*#	4,64 ± 0,45*#	18,09 ± 1,17*#	3,88 ± 0,22*
ВКД/СтД	7,06 ± 0,99^&	1,68 ± 0,22^&	13,91 ± 0,64^&	3,31 ± 0,07^&
С физическими нагрузками				
СтД + бег	6,68 ± 0,77	1,52 ± 0,16	14,85 ± 0,57	3,42 ± 0,06
ВКД + бег	24,27 ± 2,75*#	5,31 ± 0,40*#	17,82 ± 1,11*#	4,04 ± 0,14*#
ВКД/СтД + бег	6,64 ± 0,74^&	1,61 ± 0,17^&	13,89 ± 0,54^&	3,40 ± 0,11^&

Пр и м е ч а н и е. Данные представлены в виде $M \pm SEM$. Достоверные отличия при $p \leq 0,05$ (t -критерий Стьюдента): * – от группы «СтД», ^ – от группы «ВКД», # – от группы «СтД + бег», & – от группы «ВКД + бег».

групп «СтД» и «СтД + бег», а уровень ТГ был выше на 34,1 и 74,5 % соответственно. У животных групп коррекции ожирения «ВКД/СтД» и «ВКД/СтД + бег» уровни ОХ и ТГ в сыворотке крови по окончании эксперимента были равнозначны контрольным значениям и достоверно снижены по сравнению с таковыми в группах «ВКД» и «ВКД + бег» (табл. 3).

Для оценки функционального состояния печени крыс-самцов линии Вистар были изучены следующие биохимические показатели сыворотки крови: ОБ, ЩФ, а также трансаминазы – АСТ и АЛТ (табл. 3). У крыс, получавших высококалорийное питание, выявлено резкое повышение уровня ОБ в сыворотке крови. Так, в группах «ВКД» и «ВКД + бег» концентрация ОБ превысила контрольный уровень в 1,7 и 2,4 раза соответственно. У крыс группы «ВКД + бег» этот показатель был выше (в 1,8 раза), чем в группе «СтД + бег». Что касается трансаминаз, то активность АСТ в группе «ВКД» была значимо ниже по сравнению с таковой в контроле и в группе «СтД + бег» – на 12,2 и 10,9 % соответственно. Активность АЛТ при ВКД была достоверно ниже (на 15,44 %), чем в группе «СтД + бег», а в группе «ВКД + бег» активность фермента была на 18,5 и 22,1 % ниже, чем в контроле и в группе «СтД + бег». У крыс группы «ВКД» активность ЩФ повысилась в 1,8 раза по сравнению с контролем, а у животных группы «ВКД + бег» – в 1,4 раза по сравнению с контролем и в 1,5 раза по сравнению с группой «СтД + бег». Следует отметить, что между группами

Т а б л и ц а 3. Биохимические показатели сыворотки крови экспериментальных животных

Table 3. Biochemical parameters of blood serum of experimental animals

Группа	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ОБ, ммоль/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л
Без физических нагрузок						
СтД	1,43 [1,23; 1,61]	0,88 [0,63; 1,18]	1,40 [1,20; 1,60]	65 [62; 74]	196 [181; 217]	373 [333; 423]
ВКД	1,88 [1,50; 1,95]*#	1,18 [0,94; 2,21]*	2,40 [1,60; 3,00]*#	57,5 [51; 68]#	172 [146; 189]*#	674,5 [371; 850]*#
ВКД/СтД	1,25 [1,12; 1,37]^&	0,88 [0,76; 1,03]^&	1,60 [1,40; 1,80]^&	89 [64; 93]^&	198 [191; 238]^	291 [217; 440]^&
С физическими нагрузками						
СтД + бег	1,38 [1,15; 1,53]	1,06 [0,63; 1,23]	1,80 [1,40; 1,95]	68 [61; 82]	193 [184; 218]	352 [246; 423]
ВКД + бег	1,86 [1,60; 1,94]*#	1,85 [1,34; 2,30]*#	3,30 [2,20; 4,20]*#	53 [47; 55]*#	179 [161; 212]	517 [431; 661]*#
ВКД/СтД + бег	1,19 [1,10; 1,39]^&	1,00 [0,72; 1,20]^&	1,80 [1,10; 2,30]^&	73 [66; 81]^&	181 [156; 195]^&	293 [288; 328]^&

Пр и м е ч а н и е. Данные представлены в виде $Me [25; 75]$. Достоверные отличия при $p \leq 0,05$ (U -критерий Манна-Уитни): * – от группы «СтД», ^ – от группы «ВКД», # – от группы «СтД + бег», & – от группы «ВКД + бег», \$ – между группами «ВКД/СтД» и «ВКД/СтД + бег».

«ВКД» и «ВКД + бег» не обнаружено достоверных различий по биохимическим показателям сыворотки крови, характеризующим функцию печени.

У крыс-самцов из групп коррекции ожирения посредством перехода с ВКД на стандартную диету «ВКД/СтД» и сочетания нормализации диеты с физическими нагрузками «ВКД/СтД + бег» практически все биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие работу печени, не отличались от контроля. Однако в группе «ВКД/СтД + бег» у животных наблюдалось достоверное снижение активности АСТ по сравнению с таковой в группах «СтД + бег» и «ВКД/СтД» – на 6,2 и 8,6 % соответственно (табл. 3).

Следует отметить, что статистически значимых различий между группами «СтД» и «СтД + бег» в отношении массы тела, массы и массовых коэффициентов висцеральной жировой ткани и печени крыс, а также исследуемых биохимических показателей сыворотки крови не выявлено. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применяемые умеренные физические нагрузки при сбалансированном питании животных не оказывают практически никакого влияния на рассмотренные выше параметры. В группе «ВКД + бег» выявлена тенденция к нарастанию уровней ТГ и ОБ по сравнению с их уровнями в группе «ВКД».

Согласно результатам макроскопического исследования, у крыс, находившихся на стандартном рационе питания (группы «СтД» и «СтД + бег»), поверхность печени гладкая, однородной темно-красной окраски, капсула тонкая, прозрачная. Ткань печени на разрезе полнокровная, умеренно плотная.

Гистологическое исследование печени крыс группы «СтД» показало, что общая архитектура органа не нарушена, синусоиды не расширены, отмечается их радиальное расположение (рис. 2, *a*). При окраске гематоксилин-эозином цитоплазма гепатоцитов печени крыс группы «СтД» имела однородную окраску, вакуолей не наблюдалось. Некротические и некробиотические изменения гепатоцитов отсутствовали.

У животных группы «СтД + бег» архитектура органа также не была нарушена, но выявлено расширение синусоидов на отдельных участках (рис. 3, *a*). Цитоплазма гепатоцитов имела зернистую окраску, обнаружены также единичные вакуоли. Центральные вены и портальные тракты чаще неизменной формы. В центральных венах местами отмечалось небольшое скопление форменных элементов крови. Единичные центральные вены слегка расширены. В паренхиме в синусоидах и по ходу портальных трактов встречался слабый диффузный полиморфноклеточный инфильтрат.

У крыс, содержащихся на стандартном питании, вне зависимости от физических нагрузок выявлялись гепатоциты полигональной формы с хорошо выраженной не нарушенной мембраной, средними и крупными ядрами и светлой кариоплазмой (рис. 2, *a*; 3, *a*). При окраске суданом III у крыс группы «СтД» только на отдельных участках встречались немногочисленные мелкие липидные включения (рис. 2, *b*). Однако в группе «СтД + бег» при изучении гистологических препаратов печени мелкие липидные включения обнаруживались в значительном числе гепатоцитов (рис. 3, *b*).

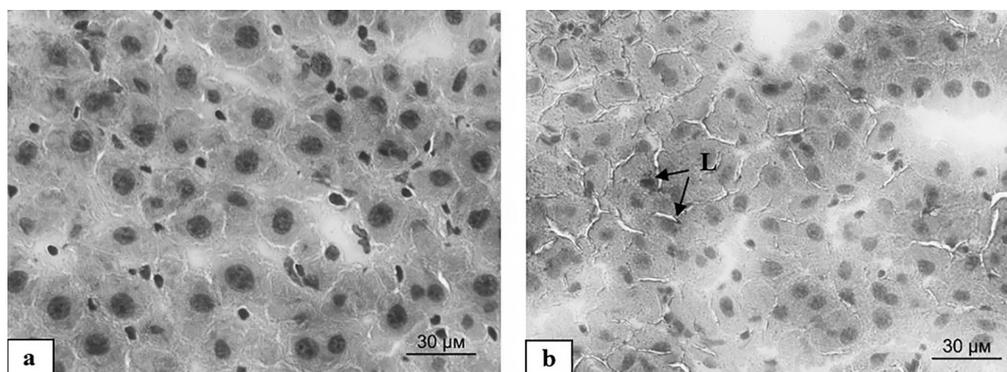


Рис. 2. Гистоструктура печени крыс группы «СтД»: L – липидные включения. Окраска: гематоксилин-эозин (*a*), судан III (*b*). ×400

Fig. 2. Histostructure of the liver of rats from the “StD” group: L – lipid inclusions. Color: hematoxylin-eosin (*a*), sudan III (*b*). ×400

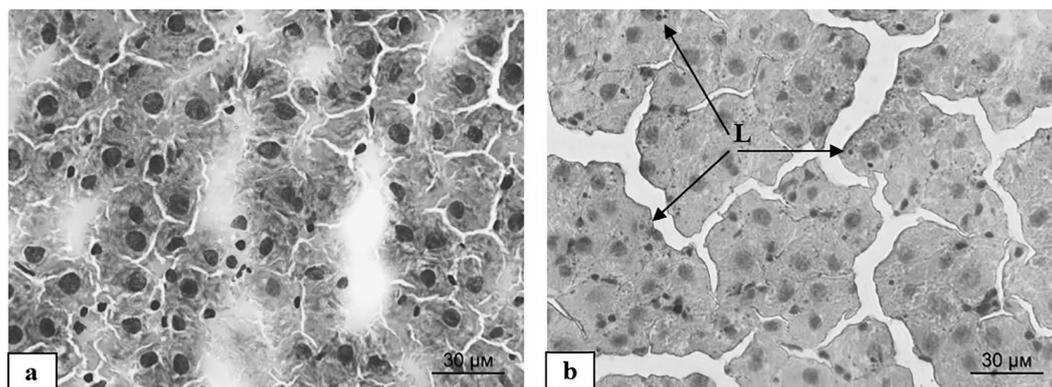


Рис. 3. Гистоструктура печени крыс группы «СтД + бег»: L – липидные включения.
Окраска: гематоксилин-эозин (a), судан III (b). ×400

Fig. 3. Histostructure of the liver of rats from the “StD + running” group: L – lipid inclusions.
Color: hematoxylin-eosin (a), sudan III (b). ×400

Результаты макроскопического исследования показали, что печень крыс, находившихся на высококалорийном питании («ВКД» и «ВКД + бег»), увеличена в размере, имеет закругленные края, желтый цвет поверхности и на разрезе, а также дряблую консистенцию.

Гистологическое исследование выявило, что после 16 недель содержания крыс на ВКД вне зависимости от физических нагрузок произошло значительное нарушение гистоархитектоники печени (рис. 4, 5). Дольчатое строение паренхимы органа не визуализировалось. Отмечалось нарушение радиального расположения синусоидов, которые местами были расширены. Гепатоциты имели полигональную форму и преимущественно мелкого размера ядра (рис. 4, a; 5, a). Выявлена выраженная жировая дистрофия органа – липидные капли мелкого и среднего размера во всех гепатоцитах. Часто липиды занимали практически всю клетку, оттесняя ядро и органеллы к периферии и образуя так называемые «перстневидные» клетки. После гибели гепатоцитов жировые капли сливались, что приводило к образованию жировых кист, вокруг которых, как правило, развивалась воспалительная реакция (рис. 4, b; 5, b). Наблюдалась сосудисто-мезенхимальная реакция органа. В паренхиме в синусоидах и по ходу портальных трактов встречался умеренный диффузный и мелкоочаговый полиморфноклеточный инфильтрат, выявлялось различное кровенаполнение центральных вен, полнокровие ряда сосудов портальных трактов.

Макроскопическое исследование печени крыс группы коррекции посредством возврата на стандартный рацион вивария «ВКД/СтД» показало, что, как и в контрольной группе, поверхность печени животных гладкая, однородной темно-красной окраски, капсула тонкая, прозрачная, ткань печени на разрезе полнокровная, умеренно плотная. Однако гистологическое исследование

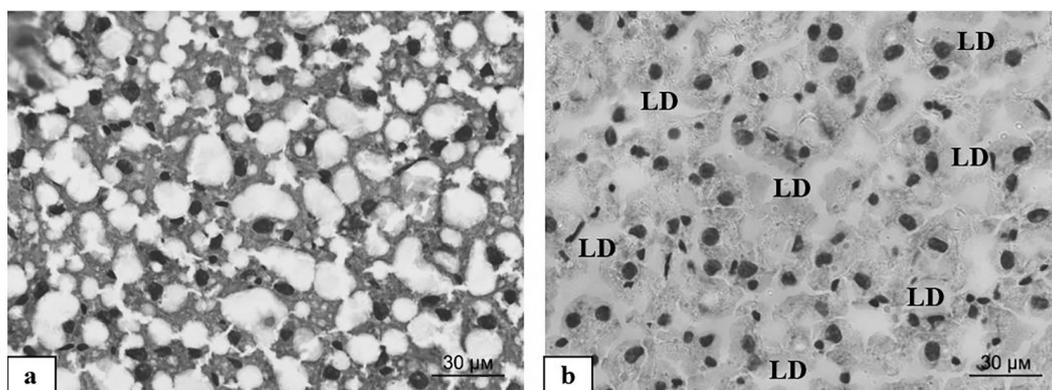


Рис. 4. Гистоструктура печени крыс группы «ВКД»: LD – липидные капли.
Окраска: гематоксилин-эозин (a), судан III (b). ×400

Fig. 4. Histostructure of the liver of rats from the “HCD” group: LD – lipid droplets.
Color: hematoxylin-eosin (a), sudan III (b). ×400

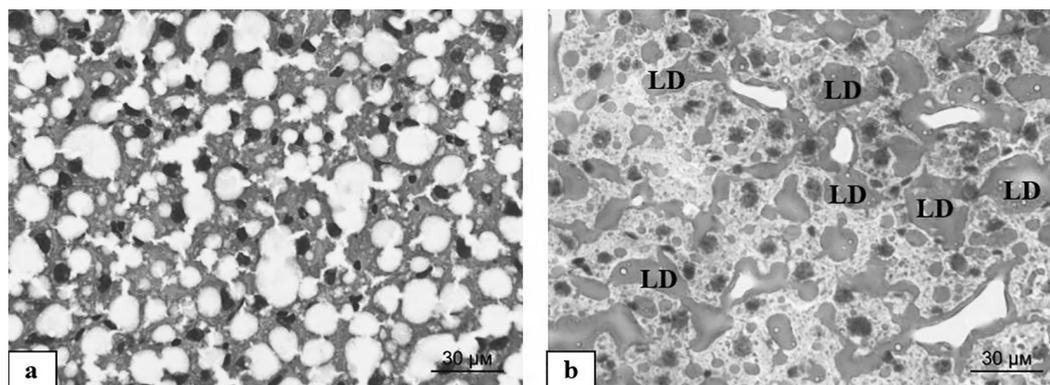


Рис. 5. Гистоструктура печени крыс группы «ВКД + бег»: LD – липидные капли.
Окраска: гематоксилин-эозин (a), судан III (b). ×400

Fig. 5. Histostructure of the liver of rats from the “HCD + running” group: LD – lipid droplets.
Color: hematoxylin-eosin (a), sudan III (b). ×400

выявило некоторое изменение общей архитектоники печени у крыс через 8 недель после перехода на стандартный рацион с 8-недельной ВКД («ВКД/СтД»). Синусоиды были расширены, их радиальное расположение отмечалось на отдельных участках. Наблюдались гепатоциты полигональной формы с хорошо выраженной не нарушенной мембраной, с ядрами разных размеров (рис. 6, a). При окраске гематоксилин-эозином цитоплазма большинства гепатоцитов имела однородную окраску, вакуолей не наблюдалось. Некротические и некробиотические изменения в гепатоцитах встречались преимущественно по периферии долек. Центральные вены и портальные тракты были чаще неизменной формы. В центральных венах местами наблюдалось небольшое скопление форменных элементов крови. Некоторые центральные вены были расширены. В паренхиме в синусоидах и по ходу портальных трактов отмечался умеренный диффузный и мелкоочаговый полиморфноклеточный инфильтрат (рис. 6, a). Как видно на рис. 6, b, на отдельных участках имелись мелкие липидные включения.

У крыс группы «ВКД/СтД + бег», где применялись два корректирующих фактора (диета и бег), при макроскопическом исследовании патологических изменений не обнаружено: поверхность печени гладкая, однородной темно-красной окраски, капсула тонкая, прозрачная. Ткань печени на разрезе полнокровная, умеренно плотная.

Гистологическое исследование также не выявило нарушений общей архитектоники органа, на отдельных участках синусоиды были расширены, отмечалось их радиальное расположение (рис. 7, a). Гепатоциты полигональной формы, с хорошо выраженной не нарушенной мембраной, ядрами разного размера и светлой кариоплазмой. При окраске гематоксилин-эозином цитоплазма

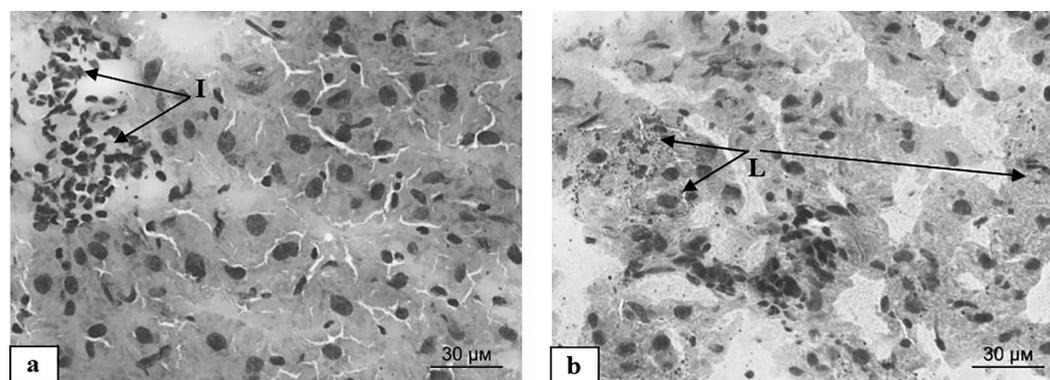


Рис. 6. Гистоструктура печени крыс из группы «ВКД/СтД»: I – очаговая воспалительная инфильтрация,
L – липидные включения. Окраска: гематоксилин-эозин (a), судан III (b). ×400

Fig. 6. Histostructure of the liver of rats from the “HCD/StD” group: I – focal inflammatory infiltration,
L – lipid inclusions. Color: hematoxylin-eosin (a), sudan III (b). ×400

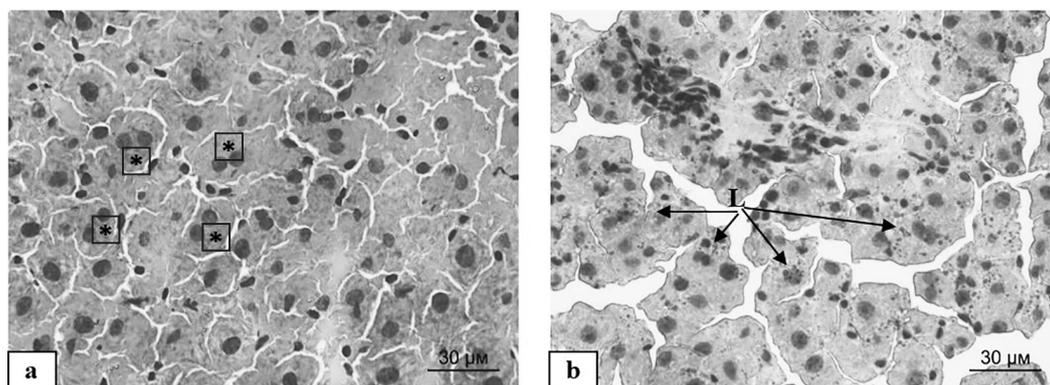


Рис. 7. Гистоструктура печени крыс из группы «ВКД/СтД + бег»: * – двуядерные гепатоциты, L – липидные включения. Окраска: гематоксилин-эозин (a), судан III (b). ×400

Fig. 7. Histostructure of the liver of rats from the “HCD/StD + running” group: * – binuclear hepatocytes, L – lipid inclusions. Color: hematoxylin-eosin (a), sudan III (b). ×400

гепатоцитов имела зернистую окраску, на отдельных участках органа выявлялись клетки с вакуолизацией цитоплазмы. Часто обнаруживались двуядерные гепатоциты (рис. 7, a). Центральные вены и портальные тракты были, как правило, неизменной формы. В центральных венах местами наблюдалось небольшое скопление форменных элементов крови. Единичные центральные вены были слегка расширены. В паренхиме в синусоидах и по ходу портальных трактов встречался слабый диффузный полиморфноклеточный инфильтрат. Окраска суданом III показала наличие многочисленных мелких липидных включений в гепатоцитах (рис. 7, b).

Обсуждение. Следует отметить, что ВКД для грызунов, включающая избыточное количество жиров и углеводов, как правило, моделирует признаки не только ожирения, но и метаболического синдрома и имитирует структуру избыточного питания современного человека. Применение таких диет у грызунов во многих случаях вызывает увеличение массы тела [4, 11–13]. Однако в проведенном нами исследовании такого эффекта зарегистрировано не было, что также согласуется с результатами, полученными рядом авторов [7, 8, 14]. Одним из основных показателей развития ожирения является увеличение количества жировой ткани в организме грызунов [11], что подтверждается нашими данными о накоплении висцерального жира у крыс групп «ВКД» и «ВКД + бег». Известно, что нарастание массы висцеральной жировой ткани оказывает системное влияние на весь организм, в том числе и на печеночный метаболизм. При ожирении гипертрофированные и гипоксические адипоциты развивают воспалительный фенотип и становятся некротическими, выделяя в кровоток воспалительные цитокины. При этом жирные кислоты, вместо того чтобы накапливаться в адипоцитах, доставляются в печень. Эти многочисленные пути перекрестных взаимодействий между жировой тканью и печенью способствуют развитию и прогрессированию патологии печени: TNF α индуцирует гибель гепатоцитов и модулирует иммунную функцию печени, жирные кислоты способствуют стеатозу печени и являются провоспалительными, в то время как адипокины опосредуют и усугубляют повреждение органа (например, лептин усиливает фиброзные реакции на повреждающие воздействия) [3, 15, 16].

Нами установлено, что в группах коррекции ожирения посредством перехода на стандартный рацион вивария вне зависимости от физических нагрузок масса и массовый коэффициент жировой ткани приближались к контролю и достоверно снижались по сравнению с показателями у животных, постоянно получавших ВКД. Последнее согласуется с данными других авторов, что свидетельствует о нормализации депо жировой ткани в организме при адекватной калорийности рациона [7, 8, 11, 12].

Восьминедельный бег на тредмиле при сбалансированном рационе приводил к умеренным функциональным изменениям в печени крыс, отмечалось лишь появление мелких липидных включений в цитоплазме гепатоцитов. Последнее, вероятно, связано с активацией липолиза и поступлением свободных жирных кислот в кровь на фоне стимуляции симпатической нервной системы при физических нагрузках [17].

Длительное (16-недельное) применение ВКД вне зависимости от физических нагрузок вызвало развитие дислипидемии, а также изменение биохимических показателей функционального состояния печени, что обычно регистрируется на фоне избыточного количества висцеральной жировой ткани [7, 8, 12, 15, 16, 18]. Снижение активности трансаминаз в сыворотке крови можно рассматривать как показатель уменьшения количества функционирующих гепатоцитов, а билирубинемия и увеличение активности ЩФ также указывают на поражение печени [19]. При переходе на стандартное питание практически все биохимические показатели возвращались к норме независимо от применения физических нагрузок. Эта нормализация регистрировалась на фоне сокращения массы висцерального жира до уровня контроля.

Макроскопическое и гистологическое исследование печени у животных, получавших ВКД, выявило признаки развития жирового гепатоза, соответствующие начальной стадии печеночной недостаточности, которые в значительной степени компенсировались при переходе на стандартную диету. Что касается применения физических нагрузок без перехода на стандартную диету, то этот вариант коррекции не оказывал нормализующего влияния на метаболические и морфофункциональные характеристики печени. В наших экспериментах физические нагрузки были начаты после 8-недельного кормления животных ВКД. На этой стадии, как правило, уже происходит индукция ожирения и жирового гепатоза [20]. В работе М.-S. Gauthier с соавт. [20] было показано, что 8-недельный бег на тредмиле, проводимый одновременно с ВКД, полностью предупреждает развитие жирового перерождения печени у крыс. Однако в приведенной работе были использованы более интенсивные и длительные физические нагрузки (60 мин при скорости 26 м/мин в течение последних 4 недель), которые рассматриваются как нагрузки средней и высокой степени тяжести [20]. Авторы отмечают, что по окончании эксперимента масса тела крыс, получавших ВКД в сочетании с бегом на тредмиле, была идентична таковой у крыс, содержащихся на стандартной диете в сочетании с бегом [20]. Физические упражнения приводили к значительному ($p \leq 0,05$) уменьшению брыжеечных и подкожных жировых отложений, а также всех измеренных (включая подкожные) жировых отложений у крыс на стандартной диете, а в большей степени – у крыс, получавших ВКД [20]. Таким образом, предупреждение развития гепатоза достигалось благодаря нормализации массы тела и массы депонированного жира вследствие высокоинтенсивных и продолжительных физических нагрузок. Авторы работы [4] применяли ВКД у крыс в течение 18 недель, причем последние 7 недель в качестве коррекции ожирения использовали плавание в теплой воде в течение 1 ч. Физические упражнения приводили к улучшению морфологических и окислительных показателей при повреждениях печени, вызванных ВКД, и к нормализации массы тела [4]. Вероятно, физические упражнения высокой интенсивности и длительности, препятствующие развитию ожирения, являются эффективными в плане нормализации морфофункциональных показателей печени на фоне длительной ВКД [4, 20]. Очевидно, что такой эффект можно сравнить с переходом на сбалансированное питание, поскольку в обоих случаях достигается оптимальный энергетический баланс организма.

После перехода с ВКД на стандартную диету в наших экспериментах отмечалась практически полная нормализация биохимических показателей крови и значительное, но не полное восстановление архитектоники печени с сохранением признаков воспалительной инфильтрации органа. У крыс группы «ВКД/СтД + бег» общая архитектура органа была восстановлена наиболее полно. Существенным фактом, выявленным в наших экспериментах, является наличие многочисленных двуядерных гепатоцитов, что свидетельствует об активном процессе регенерации паренхимы печени в условиях перехода на стандартную диету в сочетании с бегом на тредмиле. Признаки активной регенерации обнаруживались только на фоне бега, но отсутствовали при переходе с ВКД на стандартную диету без физических нагрузок. Известно, что повышение физической активности полезно пациентам с НАЖБП [2]. Литературные данные свидетельствуют об улучшении показателей при стеатозе печени у пациентов, занимающихся постоянной физической активностью более 150 мин в неделю [2]. Механизмы этих позитивных влияний в настоящее время привлекают внимание ученых. Показано, что физические упражнения улучшают выработку нейротрофических факторов, нейротрансмиттеров и гормонов, которые способствуют выживанию нейронов и нейропластичности. Умеренная физическая активность повышает чувстви-

тельность вегетативной и центральной нервной системы, стимулируя многие процессы, такие как синаптическая пластичность, нейрогенез, ангиогенез и аутофагия, рост новых кровеносных сосудов в нервной системе, снижение нейровоспаления и резистентности к инсулину [21]. Установлено, что сокращение скелетных мышц во время физических упражнений высвобождает гуморальные факторы, которые регулируют метаболизм всего организма посредством взаимодействия с другими немускульными органами [22].

Следует отметить, что в наших экспериментах умеренные физические нагрузки не оказывали радикального влияния на нормализацию биохимических и морфофункциональных показателей печени, вызванных ВКД, но вносили позитивный вклад при переходе от ВКД к сбалансированному питанию.

Выводы

1. Содержание крыс-самцов линии Вистар в течение 16 недель на высококалорийной диете приводит к формированию висцерального ожирения, гепатомегалии и, как следствие, к нарушениям липидного обмена и дисбалансу ферментативных процессов в ткани печени.

2. На фоне диет-индуцированного висцерального ожирения происходит выраженная жировая дистрофия печени с перестройкой ее дольковой структуры, образованием жировых кист и частичной гибелью гепатоцитов.

3. Коррекция висцерального ожирения путем перехода на стандартную диету приводит к практически полной нормализации уровней холестерина, триглицеридов, общего билирубина, а также ферментативной активности (АСТ, АЛТ, ЩФ) в сыворотке крови.

4. Умеренные физические нагрузки не вносят дополнительного вклада в процесс нормализации биохимических показателей крови крыс-самцов линии Вистар при переходе от высококалорийного к сбалансированному питанию.

5. Возврат на стандартный рацион питания способствует частичному восстановлению гистоархитектоники печени с сохранением воспалительной инфильтрации органа.

6. Сочетание нормализованного питания с бегом на тредмиле приводит к наиболее полному восстановлению гистоструктуры печени. Морфологическими признаками регенерации органа служат многочисленные двуядерные гепатоциты.

Таким образом, длительная высококалорийная диета приводит к развитию жирового гепатоза у крыс-самцов линии Вистар, умеренная физическая нагрузка без изменения рациона питания не препятствует его развитию. Переход на стандартный рацион питания способствует полному восстановлению биохимических показателей крови, но при этом только частичному восстановлению гистоархитектоники печени. Признаки активной регенерации паренхимы органа выявляются только при физической нагрузке на фоне изменения диеты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Obesity and overweight. World Health Organization [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. – Date of access: 31.01.2022.
2. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: current perspectives / R. Sarwar, N. Pierce, S. Koppe // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2018. – Vol. 11. – P. 533–542. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S146339>
3. Parker, R. The role of adipose tissue in fatty liver diseases / R. Parker // *Liver Res.* – 2018. – Vol. 2, N 1. – P. 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2018.02.002>
4. Morphological evaluation of the effects of exercise on high-fat-diet-induced liver damage in rats / M. A. Elmas [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 31, N 9. – P. 626–632. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19638>
5. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis / Y. Liu [et al.] // *Sci. Reports.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – Art. 11124. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47687-3>
6. Abdelmalek, M.F. Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward / M. F. Abdelmalek // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 18, N 2. – P. 85–86. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00406-0>
7. Effect of intermittent versus continuous exercise on obesity and fatty liver in rats fed with high-fat diet / M. Yang [et al.] // *J. South. Med. University.* – 2013. – Vol. 33, N 1. – P. 61–65.
8. Experimental models of metabolic syndrome in rats / S. Gancheva [et al.] // *Scripta Scientifica Medica.* – 2015. – Vol. 47, N 2. – P. 14–21. <http://dx.doi.org/10.14748/ssm.v47i2.1145>

9. Impacts of exercise intervention on various diseases in rats / R. Wang [et al.] // *J. Sport Health Sci.* – 2020. – Vol. 9, N 3. – P. 211–227. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.09.008>
10. Коржевский, Д. Э. Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гиляров. – СПб. : Спецлит, 2010. – 95 с.
11. The effect of diet-induced obesity on toxicological parameters in the polygenic Sprague-Dawley rat model / J. M. Rojas [et al.] // *Toxicol. Pathol.* – 2018. – Vol. 46, N 7. – P. 777–798. <https://doi.org/10.1177/0192623318803557>
12. Effects of red pitaya juice supplementation on cardiovascular and hepatic changes in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome rats / N. S. Ramli [et al.] // *BMC Complement Altern. Med.* – 2014. – Vol. 14, N 189. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-189>
13. Диетически индуцированные животные модели метаболического синдрома (обзор литературы) / Д. В. Лешченко [и др.] // *Верхневолж. мед. журн.* – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 34–39.
14. Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection / L. S. Graham [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2010. – Vol. 25, N 11. – P. 2460–2469. <https://doi.org/10.1002/jbmr.148>
15. Дедов, И. И. Жировая ткань как эндокринный орган / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, С. А. Бутрова // *Ожирение и метаболизм.* – 2006. – Т. 3, № 1. – С. 6–13.
16. Шварц, В. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // *Проблемы эндокринологии.* – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 38–43.
17. Физиология человека : учеб. пособие / А. А. Семенович [и др.]. – 4-е изд. – Минск : Выш. шк., 2012. – 514 с.
18. Poudyal, H. Comparison of purple carrot juice and β -carotene in high-carbohydrate, high-fat diet-fed rat model of the metabolic syndrome / H. Poudyal, S. Panchal, L. Brown // *Brit. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 104, N 9. – P. 1322–1332. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002308>
19. Гавриленко, Д. И. Особенности интерпретации некоторых печеночных тестов / Д. И. Гавриленко, Т. Е. Гавриленко. – Гомель : ГУ «Респ. науч.-практ. Центр радиац. медицины и экологии человека», 2017. – 27 с.
20. Concurrent exercise prevents high-fat-diet-induced macrovesicular hepatic steatosis / M.-S. Gauthier [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 94, N 6. – P. 1–13. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01164.2002>
21. Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration / B. Mahalakshmi [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 16. – Art. 5895. <https://doi.org/10.3390/ijms21165895>
22. Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function / S. Kim [et al.] // *Pflugers Arch.* – 2019. – Vol. 471, N 3. – P. 491–505. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02253-8>

References

1. *Obesity and overweight.* World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 01.31.2022).
2. Sarwar R., Pierce N., Koppe S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2018, vol. 11, pp. 533–542. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S146339>
3. Parker R. The role of adipose tissue in fatty liver diseases. *Liver Research*, 2018, vol. 2, no. 1, pp. 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2018.02.002>
4. Açikel Elmas M., Atay N., Bingöl Özakpınar Ö., Arbak S., Kolgazi M., Şener G., Ercan F. Morphological evaluation of the effects of exercise on high-fat-diet-induced liver damage in rats. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 2020, vol. 31, no. 9, pp. 626–632. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19638>
5. Liu Y., Zhong G.-C., Tan H.-Y., Hao F.-B., Hu J.-J. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9, no. 1, art. 11124. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47687-3>
6. Abdelmalek M. F. Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 85–86. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00406-0>
7. Yang M., Li Y., Zhang R. Effect of intermittent versus continuous exercise on obesity and fatty liver in rats fed with high-fat diet. *Journal of Southern Medical University*, 2013, vol. 33, no. 1, pp. 61–65.
8. Gancheva S., Zhelyazkova-Savova M., Galunska B., Chervenkov T. Experimental models of metabolic syndrome in rats. *Scripta Scientifica Medica*, 2015, vol. 47, no. 2, pp. 14–21. <http://dx.doi.org/10.14748/ssm.v47i2.1145>
9. Wang R., Tian H., Guo D., Tian Q., Yao T., Kong X. Impacts of exercise intervention on various diseases in rats. *Journal of Sport and Health Science*, 2020, vol. 9, no. 3, pp. 211–227. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.09.008>
10. Korzhevskii D. E., Gilyarov A. V. *Fundamentals of histological technique*. St. Petersburg, Spetslit Publ., 2010. 95 p. (in Russian).
11. Rojas J. M., Bolze F., Thorup I., Nowak J., Dalsgaard C. M., Skydsgaard M. [et al.]. The effect of diet-induced obesity on toxicological parameters in the polygenic Sprague-Dawley rat model. *Toxicologic Pathology*, 2018, vol. 46, no. 7, pp. 777–798. <https://doi.org/10.1177/0192623318803557>
12. Ramli N. S., Brown L., Ismail P., Rahmat A. Effects of red pitaya juice supplementation on cardiovascular and hepatic changes in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2014, vol. 14, no. 189, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-189>
13. Leshchenko D. V., Kostyuk N. V., Belyakova M. B., Egorova E. N., Minyaev M. V., Petrova M. B. Diet-induced animal models of the metabolic syndrome (literature review). *Verkhnevolzhskii meditsinskii zhurnal* [Verkhnevolzhski medical journal], 2015, vol. 14, no. 2, pp. 34–39 (in Russian).

14. Graham L. S., Tintut Y., Parhami F., Kitchen C. M-R., Ivanov Y., Tetradis S., Effros R. B. Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2010, vol. 25, no. 11, pp. 2460–2469. <https://doi.org/10.1002/jbmr.148>
15. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., Butrova S. A. Adipose tissue as an endocrine organ. *Ozhirenie i metabolizm* [Obesity and metabolism], 2006, vol. 3, no. 1, pp. 6–13 (in Russian).
16. Shvarts V. Adipose tissue as an endocrine organ. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology], 2009, vol. 55, no. 1, pp. 38–43 (in Russian).
17. Semenov A. A., Pereverzev V. A., Zinchuk V. V., Koroshkevich T. V. *Human Physiology. 4th ed.* Minsk, Vysheishaya shkola Publ., 2012. 514 p. (in Russian).
18. Poudyal H., Panchal S., Brown L. Comparison of purple carrot juice and β -carotene in a high-carbohydrate, high-fat diet-fed rat model of the metabolic syndrome. *British Journal of Nutrition*, 2010, vol. 104, no. 9, pp. 1322–1332. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002308>
19. Gavrilenko D. I., Gavrilenko T. E. *Peculiarities of interpretation of some liver tests.* Gomel, State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology”, 2017. 27 p. (in Russian).
20. Gauthier M. S., Couturier K., Latour J. G., Lavoie J. M. Concurrent exercise prevents high-fat-diet-induced macrovesicular hepatic steatosis. *Journal of Applied Physiology*, 2003, vol. 94, no. 6, pp. 2127–2134. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01164.2002>
21. Mahalakshmi B., Maurya N., Lee S.-D., Bharath Kumar V. Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 16, art. 5895. <https://doi.org/10.3390/ijms21165895>
22. Kim S., Choi J. Y., Moon S., Park D. H., Kwak H. B., Kang J. H. Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. *Pflugers Archiv, European Journal of Physiology*, 2019, vol. 471, no. 3, pp. 491–505. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02253-8>

Информация об авторах

Басалай Анастасия Александровна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

Кузнецова Татьяна Евгеньевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tania_k@mail.ru

Митюкова Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, гл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com

Полулях Ольга Евгеньевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: reanzy@yandex.ru

Чудиловская Екатерина Николаевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: e.chudilovskaya@gmail.com

Костюченко Никита Сергеевич – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nkostuchenko888@gmail.com

Щербakov Яков Валентинович – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: yakov.shcherbakov.98@gmail.com

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

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: goubkin@yandex.ru

Information about the authors

Anastasia A. Basalai – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

Tatyana E. Kuznetsova – Ph. D. (Biol.). Leading Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tania_k@mail.ru

Tatyana A. Mityukova – Ph. D. (Biol.). Chief Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com

Olga Y. Poluliakh – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: reanzy@yandex.ru

Katerina N. Chudilovskaya – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: e.chudilovskaya@gmail.com

Mikita S. Kastsichenka – Junior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nkostuchenko888@gmail.com

Yakov V. Shcherbakov – Junior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yakov.shcherbakov.98@gmail.com

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

Siarhei V. Hubkin – 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: goubkin@yandex.ru

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.441-006.6-089
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-321-329>

Поступила в редакцию 25.07.2021
Received 25.07.2021

И. Л. Радиевский¹, Л. И. Данилова²

¹Брестская областная клиническая больница, Брест, Республика Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация. В данной статье проведен анализ результатов обследования и лечения 572 пациентов с заболеваниями щитовидной железы, которым выполнена тироектомия классическим или малоинвазивным методом. Все пациенты были разделены на несколько групп в зависимости от выбранной методики оперативного вмешательства. Результаты оперативного лечения пациентов с заболеваниями щитовидной железы в каждой группе были оценены по следующим параметрам: длительность оперативного вмешательства, интраоперационный объем кровопотери, наличие дренажа в области послеоперационной раны, интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде, осложнения, продолжительность госпитализации в послеоперационном периоде, косметический эффект. Достоверно установлено уменьшение количества интра- и послеоперационных осложнений при выполнении малоинвазивных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: эндоскопическая тироектомия, послеоперационные осложнения, тиротоксикоз, тироектомия из минидоступа, тироектомия из подмышечного доступа, тироектомия из подключичного доступа

Для цитирования: Радиевский, И. Л. Результаты использования малоинвазивных технологий в хирургии щитовидной железы / И. Л. Радиевский, Л. И. Данилова // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 321–329. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-321-329>

Igor L. Radievskij¹, Larisa I. Danilova²

¹Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Republic of Belarus

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

RESULTS OF MINIMALLY INVASIVE TECHNOLOGY IN THYROID SURGERY

Abstract. This article analyzes the results of examination and surgical treatment of 572 patients with surgical thyroid gland diseases who were operated on using open and minimally invasive techniques. All patients were divided into several groups depending on the chosen surgical technique. The results of surgical treatment of patients with thyroid diseases in each group were assessed according to the following parameters: duration of surgery, intraoperative blood loss, drainage of a postoperative wound, pain intensity in the postoperative period, complications, length of hospital stay in the postoperative period, cosmetic effect. A decrease in the number of intra- and postoperative complications during minimally invasive surgical interventions has been reliably established.

Keywords: endoscopic thyroidectomy, postoperative complications, thyrotoxicosis, thyroidectomy from miniaccess, thyroidectomy from axillary access, thyroidectomy from subclavian access

For citation: Radievskij I. L., Danilova L. I. Results of minimally invasive technology in thyroid surgery. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 321–329 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-321-329>

Введение. Дискуссии по вопросу целесообразности применения малоинвазивных методик в тиреоидной хирургии активно ведутся последние 30 лет, но с совершенствованием эндоскопической техники данная проблема не потеряла своей актуальности [1, 2]. Важной хирургической задачей при лечении таких пациентов остается улучшение косметического эффекта и уменьшение операционной травмы [3]. Несмотря на большое количество предложенных за последние годы методик, не выработано единого подхода к выбору того или иного метода малоинвазивного вмешательства, целесообразности и эффективности его использования [4–7]. В итоге появление большого выбора малоинвазивных технологий предопределило появление нескольких задач,

одна из которых – правильность выбора эндоскопического доступа для оперативных вмешательств на щитовидной железе (ЩЖ). Клиническая и морфологическая формы заболевания имеют существенное значение при выборе методики оперативного вмешательства [3, 8]. Все малоинвазивные методы являются более дорогостоящими (эндоскопическая стойка, расходные материалы) по сравнению с классическими открытыми доступами, поэтому очень важны их экономическая эффективность (длительность пребывания в стационаре, интенсивность болевого синдрома, сроки реабилитационного периода), показатели интраоперационных и послеоперационных осложнений, результаты косметического эффекта, качество жизни пациентов в различные сроки послеоперационного периода [9, 10].

Вопреки достижениям ведущих хирургов в технике оперативных вмешательств, независимо от применяемого метода эндоскопического вмешательства процент послеоперационных осложнений (парез возвратного нерва, гипопаратироз) остается, по данным разных авторов, на довольно высоком уровне – 3–6 %. Вероятнее всего, это связано с несколькими факторами: различными показаниями к оперативному вмешательству, уровнем технического выполнения операции, отсутствием критериев прогнозирования исходов оперативного лечения [11, 12].

Учитывая анатомические особенности шеи, основной проблемой при выполнении эндоскопических вмешательств на ЩЖ является создание операционного пространства, которое позволило бы хирургу в полном объеме визуализировать ЩЖ и прилежащие к ней структуры и тем самым уменьшить процент послеоперационных осложнений. В последнее время из малоинвазивных вмешательств широкое распространение получили минидоступы: передние грудные, позадишные, подмышечные, параареолярные, трансоральные [13–19].

Цель данного исследования – показать преимущества эндоскопических методов при операциях на щитовидной железе и определить категорию пациентов, которые могут быть прооперированы с применением данных методов.

Материалы и методы исследования. Представлен анализ результатов обследования и хирургического лечения 572 пациентов с хирургическими заболеваниями ЩЖ. Все пациенты были прооперированы на клинической базе УЗ «Брестская областная клиническая больница» с применением как открытых, так и малоинвазивных методик. Обследование пациентов на догоспитальном этапе проводилось в соответствии с международными клиническими протоколами. Полученные результаты классифицировали по общепринятым стандартам – THIRADS и Bethesda [20–22]. Отбор пациентов производили с учетом следующих критериев: размер узловых образований, расположение узлов (визуализация на поверхности шеи или загрудинное расположение), объем ЩЖ, конституциональные особенности пациента (избыточная масса тела, астенический тип телосложения), отсутствие операций на ЩЖ в анамнезе, тироидный статус пациента [1, 18].

Всем пациентам, направленным из эндокринологического диспансера, была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия ЩЖ под УЗ-контролем. При обследовании пациентов использовали стандартные клинические методы, применяемые в тироидологии [23, 24]. Для определения функциональной активности ЩЖ исследовали концентрации в сыворотке крови тироидных гормонов (свободные Т3 и Т4) и тиротропного гормона гипофиза (ТТГ), при дифференциальной диагностике вариантов тиротоксикоза – антитела к рецептору ТТГ (ТВИ) [23, 25]. В ряде случаев выполняли скintiографию ЩЖ, определяли антитела к тироидной пероксидазе (ТРОАб).

Показаниями к оперативному лечению являлись:

нетоксический узловый зоб, который вследствие своих размеров и ограниченного анатомического пространства на шее оказывает давление на жизненно важные органы (при давлении на трахею появляется чувство удушья, при давлении на пищевод происходит нарушение глотания) или вызывает у пациентов чувство «инородного тела на шее» из-за истинной компрессии. Факт компрессии подтвержден инструментально (сонографическое исследование органов шеи или компьютерная томография области шеи);

узлы крупных размеров, которые визуально определяются на передней поверхности шеи, вызывают косметический дефект, что очень беспокоит пациента (мешает ему «спокойно жить»);

узловой токсической зоб (функциональная автономия) и диффузный неиммунный токсический зоб (диссеминированная функциональная автономия);

болезнь Грейвса с диффузным зобом (диффузный иммунный токсический зоб), включая случаи сочетания с доброкачественными узловыми образованиями ЩЖ.

Из общего количества пациентов по поводу нетоксического узлового зоба прооперировано 255 (44,9 %) человек, нетоксического многоузлового зоба – 69 (12 %), токсической аденомы ЩЖ – 57 (9,9 %), болезни Грейвса – 191 (33,2 %). Лица мужского пола составили 45 человек, женского – 527, что отражало существующие гендерные особенности при тиреоидных заболеваниях. Возрастной контингент пациентов – от 19 лет до 66 лет. Основная часть пациентов трудоспособного возраста – от 19 до 60 лет. Соотношение мужчин и женщин – 1:12.

По характеру предоперационной подготовки пациентов с заболеваниями ЩЖ разделили на две группы: лица с нетоксическим зобом и пациенты, не нуждающиеся в специальной подготовке, а также пациенты с иммунным и неиммунным тиротоксикозом, которым была необходима клиничко-гормональная компенсация на фоне тиростатической терапии.

При диагностике и выборе лечебной тактики при заболеваниях ЩЖ оценивали длительность отсутствия выхода на стабильную клиничко-гормональную ремиссию, частоту рецидивов тиротоксикоза и их причину, схему использованной тиростатической терапии, приверженность пациентов рекомендациям врача, наличие осложнений тиротоксикоза, концентрации ТВІІ антител и факт продолжения курения (риски старта или рецидива аутоиммунной офтальмопатии в послеоперационном периоде) [25].

С учетом возможности выполнения различных видов эндоскопических оперативных вмешательств пациенты были разделены на несколько групп:

1-я группа ($n = 121$) – лица, прооперированные из минидоступа на передней поверхности шеи (минимальная инвазивная неэндоскопическая тироедэктомия/minimally invasive nonendoscopic thyroidectomy, MIT) [6, 26];

2-я группа ($n = 65$) – видео-ассистированный подключичный доступ (videoassisted subclavial approach, VASK) [27, 28];

3-я группа ($n = 21$) эндоскопическая тироедэктомия из подмышечного доступа (transaxillary endoscopic thyroidectomy, AET) [29–31].

В контрольную группу вошли пациенты ($n = 365$), которые были прооперированы из классического доступа на передней поверхности шеи.

В соответствии с российскими и международными клиническими протоколами и рекомендациями определяли объем оперативного вмешательства (гемитироедэктомия или тотальная тироедэктомия) [23, 25]. Методы оперативных вмешательств у пациентов с тиреоидными заболеваниями приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Варианты оперативных вмешательств у пациентов ($n = 572$) с заболеваниями ЩЖ

Table 1. Options for surgical interventions in patients ($n = 572$) with thyroid diseases

Вид оперативного вмешательства	Метод оперативного вмешательства			
	MIT	VASK	AET	Классический доступ
Тотальная тироедэктомия	51	4	–	175
Гемитироедэктомия	70	61	21	190

В случае видео-ассистированных оперативных вмешательств использовали эндоскопическую стойку, стандартный набор инструментов (зажимы и ножницы для эндоскопических операций), ретракторы для создания операционного поля [10, 19]. Для лигирования сосудов применяли ультразвуковой гармонический скальпель [32, 33].

Всем пациентам во время оперативного вмешательства в обязательном порядке выполнялась экспресс-биопсия для исключения злокачественного характера процесса [15].

Статистика. Статистическая обработка материала проведена в программах Excel и Statistica for Windows 10.0. Определяли традиционные показатели описательной статистики: число наблю-

дений (n), минимальное и максимальное значение изучаемого признака, среднее значение (M), дисперсию, среднеквадратичное отклонение (q), относительную величину (p). Достоверность различий между выборками по анализируемому показателю определяли с помощью критерия Стьюдента. Статистическую вероятность ошибки указывали как p и считали, что при $p < 0,05$ разница была статистически значимой.

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ был проведен в группах пациентов, которым выполнялась гемитироидэктомия по одной из указанных методик. Существенных различий по полу, возрасту, весу, продолжительности заболевания в группах не было. В 1-ю группу были включены пациенты со всеми формами доброкачественных образований ЩЖ, с нетоксическим зобом и пациенты с тиротоксикозом в состоянии клинко-гормональной компенсации. Ограничительным фактором являлся объем ЩЖ до 100 см³. Пациенты с узловыми образованиями ЩЖ (независимо от функциональности узлов) вошли во 2-ю и 3-ю группы. Максимальный диаметр узлов составлял до 6 см, объем ЩЖ – до 60 см³. Во все группы были включены пациенты, которым по данным УЗИ выставались 2, 3 и 4а категории по классификации THIRADS. В табл. 2 представлены характеристики пациентов, которым выполнялась гемитироидэктомия по одной из указанных методик.

Т а б л и ц а 2. Основные характеристики пациентов

Table 2. Main characteristics of patients

Показатель	Метод оперативного вмешательства при гемитироидэктомии				Статистические значения					
	MIT ($n = 70$)	VASK ($n = 61$)	AET ($n = 21$)	Классический доступ (контрольная группа, $n = 190$)	SV ₁	SV ₂	SV ₃	p_1	p_2	p_3
Пол:										
мужчины	7 (10 %)	2 (3,3 %)	0	16 (8,4 %)	0,0158 [#]	1,834 [#]	1,914 [#]	>0,05	>0,05	>0,05
женщины	63 (90 %)	59 (96,7 %)	21 (100 %)	174 (91,6 %)						
Объем ЩЖ, см ³	57 ± 14	41 ± 11	39 ± 12	64 ± 17	3,37*	12,29*	8,64*	<0,05	<0,05	<0,05
Диаметр узлов, см	3,4 ± 0,9	3,1 ± 0,8	2,9 ± 0,71	3,6 ± 0,93	1,57*	4,1*	4,15*	>0,05	<0,05	<0,05
Категория по THIRADS:										
2	18 (26 %)	19 (31 %)	9 (43 %)	56 (30 %)	0,355 [#]	0,062 [#]	1,589 [#]	>0,05	>0,05	>0,05
3	45 (64 %)	42 (69 %)	12 (57 %)	103 (54 %)	2,118 [#]	4,058 [#]	0,066 [#]	>0,05	<0,05	>0,05
4а	7 (10 %)			31 (16 %)	1,635 [#]	11,355 [#]	4,016 [#]	>0,05	<0,05	<0,05

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 3: SV – stastical volues, * – t -критерий Стьюдента, # – критерий χ^2 , p – значение достоверности.

Результаты оперативного лечения пациентов с заболеваниями ЩЖ оценивали по следующим параметрам: длительность оперативного вмешательства, интраоперационный объем кровопотери, дренирование послеоперационной раны, интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде, осложнения, продолжительность госпитализации в послеоперационном периоде, косметический эффект.

Средняя продолжительность гемитироидэктомии при эндоскопических методиках составила 76,12 (25–170) мин. Объем кровопотери (количество крови, аспирированной с помощью вакуум-отсоса) во время оперативного вмешательства составлял в среднем 15–40 мл. Обезболивание в послеоперационном периоде выполняли по требованию (интенсивность болевого синдрома оценивали по времени, прошедшему от окончания операции до первого введения анальгетика). Средняя продолжительность пребывания была сокращена до суток. Гистологическое заключение в послеоперационном периоде – фолликулярная аденома, в 4 случаях в контрольной группе у пациентов с 4а категорией по THIRADS – фолликулярная неоплазия (табл. 3).

Исходя из общего числа пациентов, прооперированных эндоскопически ($n = 207$), интраоперационные осложнения возникли у 1 (0,48 %) пациента, прооперированного по методике VASC, что явилось поводом для конверсии в открытую методику. Это произошло на начальном этапе освоения данной методики. Один из факторов развития неконтролируемого кровотечения из ткани

Т а б л и ц а 3. Х а р а к т е р и с т и к и о п е р а ц и и и е е о с л о ж н е н и я
 T a b l e 3. C h a r a c t e r i s t i c s o f t h e o p e r a t i o n a n d i t s c o m p l i c a t i o n s

Показатель	Метод оперативного вмешательства при гемитироидэктомии				Статистические значения					
	МГТ (n = 70)	VASK (n = 61)	АЕТ (n = 21)	Классический доступ (контрольная группа, n = 190)	SV ₁	SV ₂	SV ₃	p ₁	p ₂	p ₃
Интраоперационный объем кровопотери, мл	65 ± 8,2	32 ± 6,7	28 ± 4,3	101 ± 10,3	29,22*	60,65*	40,33*	<0,05	<0,05	<0,05
Длительность оперативного вмешательства, мин	74 ± 13,8	78,6 ± 13,2	81,4 ± 14,3	60,4 ± 12,7	7,2*	9,46*	6,46*	<0,05	<0,05	<0,05
Длина раны, см	4,32 ± 0,8	4,3 ± 0,8	4,1 ± 0,7	10,6 ± 2,3	32,64*	32,19*	28,7*	<0,05	<0,05	<0,05
Дренирование послеоперационной раны	32 (45,7 %)	5 (8,2 %)	2 (9,5 %)	178 (93,7 %)	75,783 [#]	170,84 [#]	106,87 [#]	<0,05	<0,05	<0,05
Интраоперационные осложнения	0	1 (1,6 %)	0	3 (1,6 %)	1,118 [#]	0,001 [#]	0,336 [#]	>0,05	>0,05	>0,05
Послеоперационные осложнения	4 (5,7 %)	4 (6,6 %)	2 (9,5 %)	12 (6,3 %)	0,032 [#]	0,005 [#]	0,314 [#]	>0,05	>0,05	>0,05
Серома послеоперационной раны	0	2 (3,3 %)	1 (4,8 %)	0	1 [#]	6,28 [#]	9,091 [#]	>0,05	<0,05	<0,05
Гематома послеоперационной раны	1 (1,4 %)	0	0	3 (1,6 %)	0,008 [#]	0,975 [#]	0,336 [#]	>0,05	>0,05	>0,05
Парез возвратного нерва	1 (1,4 %)	2 (3,3 %)	1 (4,8 %)	4 (2,1 %)	0,124 [#]	0,272 [#]	0,577 [#]	>0,05	>0,05	>0,05
Транзиторный гипопаратироз	2 (2,9 %)	0	0	5 (2,6 %)	0,01 [#]	1,638 [#]	0,566 [#]	>0,05	>0,05	>0,05

ЩЖ – это аутоиммунный фон органоспецифического заболевания [34, 35]. Послеоперационные осложнения развились у 10 (4,8 %) человек. Из этой группы 4 пациента были оперированы из минидоступа, 4 – из подключичного, 2 – из подмышечного.

Кроме того, у 4 (1,9 %) пациентов имел место транзиторный парез возвратного гортанного нерва (ВГН) в условиях ограниченного операционного пространства: у 1 – из минидоступа, у 2 – из подключичного, у 1 – из подмышечного [36]. Анализ причин повреждения ВГН показал, что возникновение данного осложнения обусловлено следующими причинами:

загрудинным расположением и большим объемом многоузлового аденоматозного и коллоидного зоба (объем ЩЖ около 150 см³ с размером доминантного узла 80 мм) – 1 пациент, оперированный из минидоступа;

сложностью визуализации ВГН на противоположной от постановки троакаров стороне при выполнении тотальной тироидэктомии из подключичного доступа – 2 пациента;

повышенной кровоточивостью ткани ЩЖ на фоне хронического аутоиммунного тироидита при болезни Грейвса – 1 пациент, оперированный из минидоступа.

Проведен сравнительный анализ полученных нами результатов о частоте возникновения данного осложнения и причинах его возникновения с литературными данными [2, 9, 10].

На 2-е сутки после оперативного вмешательства у всех пациентов изучено содержание кальция общего и ионизированного. Послеоперационный транзиторный гипопаратироз, который наблюдался у 2 пациентов, оперированных из минидоступа, после назначения препаратов кальция был откорректирован.

У 2 пациентов, оперированных из подмышечного доступа, в послеоперационном периоде в области оперативного вмешательства возникла серома, которая была ликвидирована однократной пункцией. Согласно литературным данным, данное осложнение возникает в 0,12–4,8 % случаев [33].

В качестве послеоперационной реабилитации пациентов с тироидными заболеваниями важное значение имели соблюдение рекомендаций эндокринолога, оценка тироидного статуса (свТ4, ТТГ) и адекватная заместительная терапия.

Анализ полученных нами результатов операций показал, что у пациентов, которым было выполнено эндоскопическое оперативное вмешательство, интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде была ниже, чем после применения обычной методики. Дренирование послеоперационных ран при эндоскопической методике, в отличие от традиционной, выполняли в единичных случаях. При классической методике послеоперационная рана дренируется фактически во всех случаях. Нами не отмечено существенного уменьшения времени операции и объема интраоперационной кровопотери при сравнении различных оперативных методик. Однако в послеоперационном периоде имели место случаи повторного оперативного вмешательства у пациентов, которым тиреоидэктомия выполнялась традиционным способом. Это было обусловлено нарастанием гематомы в области послеоперационного поля. Появление последней связано с диффузной кровоточивостью тканей, что чаще всего встречалось у пациентов с аутоиммунным тиротоксикозом, хроническим аутоиммунным тиреоидитом, наличием коагулопатии при различных сопутствующих заболеваниях, а также в случаях длительного отсутствия выхода на ремиссию при использовании тиростатической терапии.

Кроме того, достоверно установлено уменьшение количества интра- и послеоперационных осложнений при выполнении малоинвазивных оперативных вмешательств. Это связано с несколькими факторами: при выполнении эндоскопических оперативных вмешательств используется оптика с многократным увеличением, которая позволяет хорошо визуализировать возвратный нерв и паращитовидные железы, что в свою очередь приводит к снижению вероятности их повреждения и, соответственно, уменьшает количество послеоперационных осложнений.

Выводы

1. Развитие эндоскопической техники и ее практическое внедрение, усовершенствование видеоэндоскопических методов оперативного вмешательства привело к улучшению клинических результатов хирургического лечения пациентов с тиреоидной патологией: уменьшению процента послеоперационных осложнений, сокращению времени пребывания пациента в стационаре и срока реабилитации в послеоперационном периоде, отсутствию косметического дефекта в зоне операции.

2. Показания к выбору того или иного метода оперативного лечения должны быть строго аргументированы. Учитывая сложность создания операционного пространства при выполнении эндоскопических оперативных вмешательств, отбор пациентов должен производиться по следующим критериям: размер узлов до 6 см в диаметре, отсутствие загрудинного расположения узлов, отсутствие операций на щитовидной железе в анамнезе. Основным недостатком подключичного и подмышечного минидоступа является затруднение визуализации структур, прилежащих к щитовидной железе на противоположной от разреза стороне, в связи с чем возможно увеличение количества осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Duke, W. S. Alternative approaches to the thyroid gland / W. S. Duke, J. Terris // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 43, N 2. – P. 459–474. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.02.009>
2. Minimal-access video-assisted thyroidectomy for benign disease: a retrospective analysis of risk factors for postoperative complications/ F. Billmann [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2014. – Vol. 12, N 12. – P. 1306–1309. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2014.11.002>
3. Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmesis / M. Ohgami [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* – 2000. – Vol. 10, N 1. – P. 1–4.
4. Minimallyinvasive, nonendoscopic thyroid surgery / G. S. Ferzli [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2001. – Vol. 192, N 5. – P. 665–668.
5. Rafferty, M. Minimal incision for open thyroidectomy / M. Rafferty, I. Miller, C. Timon // *Otolaryngology – Head Neck Surg.* – 2006. – Vol. 135, N 2. – P. 295–298. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.03.013>
6. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report / P. Miccoli [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 1999. – Vol. 22, N 11. – P. 849–851. <https://doi.org/10.1007/BF03343657>
7. Цуканов, Ю. Т. Методика хирургических вмешательств на щитовидной железе из минидоступа / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* – 2001. – № 9. – С. 15–18.

8. Wong, K.-P. Endoscopic thyroidectomy: a literature review and update / K.-P. Wong, H.-H. Lang Brian // *Curr. Surg. Rep.* – 2013. – Vol. 1. – P. 7–15. <https://doi.org/10.1007/s40137-012-0003-9>
9. Endoscopic thyroidectomy via areola approach: summary of 1,250 cases in a single institution / C. Wang [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29, N 1. – P. 192–201. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3658-8>
10. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: reflections after more than 2400 cases performed / P. Miccoli [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – Vol. 30, N 6. – P. 2489–2495. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4503-4>
11. American Thyroid Association Statement on Remote-Access Thyroid Surgery / E. Berber [et al.] // *Thyroid.* – 2016. – Vol. 26, N 3. – P. 331–337. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0407>
12. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy: a prospective randomized study / I. Gal [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2008. – Vol. 22, N 11. – P. 2445–2449. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9806-2>
13. Endoscopic thyroidectomy by the axillary approach / Y. Ikeda [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2001. – Vol. 15, N 11. – P. 1362–1364. <https://doi.org/10.1007/s004640080139>
14. Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo-breast approach / J. H. Choe [et al.] // *World J. Surg.* – 2007. – Vol. 31, N 3. – P. 601–606. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0481-y>
15. Endoscope-assisted facelift thyroid surgery: an initial experience using a new endoscopic technique / J.-O. Park [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29, N 6. – P. 1469–1475. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3826-x>
16. Terris, D. J. Classification system for minimally invasive thyroid surgery / D. J. Terris, M. W. Seybt // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* – 2008. – Vol. 70, N 5. – P. 287–291. <https://doi.org/10.1159/000149830>
17. Anesthetic course and complications that were encountered during endoscopic thyroidectomy / S. N. Lee [et al.] // *Korean J. Anesthesiol.* – 2012. – Vol. 63, N 4. – P. 363–367. <https://doi.org/10.4097/kjae.2012.63.4.363>
18. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: multiinstitutional experience / P. Miccoli [et al.] // *World J. Surg.* – 2002. – Vol. 26, N 8. – P. 972–975. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6627-7>
19. Слепцов, И. В. Методы малоинвазивного лечения заболеваний щитовидной и околощитовидных желез : дис. ... д-ра мед. наук / И. В. Слепцов ; СПбГУ. – СПб., 2012. – 300 с.
20. Cibas, E. S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology / E. S. Cibas, S. Z. Ali // *Thyroid.* – 2009. – Vol. 19, N 11. – P. 1159–1165. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0274>
21. Thyroid imaging reporting and data system for us features of nodules: a step in establishing better / J. Y. Kwak [et al.] // *Radiology.* – 2011. – Vol. 260, N 3. – P. 892–899. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110206>
22. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management / E. Horvath [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 5. – P. 1748–1751. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>
23. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (новая редакция 2015 года) / Д. Г. Бельцевич [и др.] // *Эндокрин. хирургия.* – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 15–21.
24. Wilhelm, T. Endoscopic minimally invasive thyroidectomy (eMIT): a prospective proof-of-concept study in humans / T. Wilhelm, A. Metzger // *World J. Surg.* – 2011. – Vol. 35, N 3. – P. 543–551. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0846-0>
25. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update / Gharib [et al.] // *Endocrine Practice.* – 2016. – Vol. 22, N 5. – P. 622–639. <https://doi.org/10.4158/EP161208.GL>
26. Minimally invasive, totally gasless video-assisted thyroid lobectomy / R. Bellantone [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1999. – Vol. 177, N 4. – P. 342–343. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)00054-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)00054-9)
27. Video-assisted neck surgery: endoscopic resection of thyroid tumours with a very minimal neck wound / K. Shimizu [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 1999. – Vol. 188, N 6. – P. 697–703. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(99\)00048-4](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(99)00048-4)
28. Endoscopic thyroidectomy and sentinel lymph node biopsy via an anterior chest approach for papillary thyroid cancer / J. S. Bae [et al.] // *Surg. Today.* – 2009. – Vol. 39, N 2. – P. 178–181. <https://doi.org/10.1007/s00595-008-3840-5>
29. Endoscopic neck surgery by the axillary approach / Y. Ikeda [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 191, N 3. – P. 336–340. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(00\)00342-2](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(00)00342-2)
30. Yoon, J. H. Gasless endoscopic thyroidectomy via an axillary approach: experience of 30 cases / J. H. Yoon, C. H. Park, W. Y. Chung // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2006. – Vol. 16, N 4. – P. 226–231. <https://doi.org/10.1097/00129689-200608000-00006>
31. Видеоассистированная резекция щитовидной железы из одностороннего подмышечного доступа / И. В. Решетов [и др.] // *Head and Neck/Голова и шея. Рос. изд. Журн. Общерос. обществ. орг. Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи.* – 2014. – № 3. – С. 15–19.
32. Dralle, H. Minimally invasive compared with conventional thyroidectomy for nodular goitre / H. Dralle, A. Machens, P. N. Thanh // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 28, N 4. – P. 589–599. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.12.002>
33. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: an analysis of results and a revision of indications / M. N. Minuto [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26, N 3. – P. 818–822. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1958-9>
34. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: the learning curve / P. Del Rio [et al.] // *Eur. Surg. Res.* – 2008. – Vol. 41, N 1. – P. 33–36. <https://doi.org/10.1159/000127404>
35. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: learning curve in terms of mean operative time and conversion and complication rates / Y. Pons [et al.] // *Head Neck.* – 2013. – Vol. 35, N 8. – P. 1078–1082. <https://doi.org/10.1002/hed.23081>
36. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery / H. Dralle [et al.] // *Surgery.* – 2004. – Vol. 136, N 6. – P. 1310–1322. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.07.018>

References

1. Duke W. S., Terris J. Alternative approaches to the thyroid gland. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2014, vol. 43, no. 2, pp. 459–474. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.02.009>
2. Billmann F., Bokor-Bilman T., Lapshyn H., Burnett C., Hopt U. T., Kiffner E. Minimal-access video-assisted thyroidectomy for benign disease: a retrospective analysis of risk factors for postoperative complications. *International Journal of Surgery*, 2014, vol. 12, no. 12, pp. 1306–1309. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2014.11.002>
3. Ohgami M., Ishii S., Arisawa Y., Ohmori T., Noga K., Furukawa T., Kitajima M. Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmesis. *Surgical Laparoscopy Endoscopy and Percutaneous Techniques*, 2000, vol. 10, no. 1, pp. 1–4.
4. Ferzli G. S., Sayad P., Abdo Z., Cacchione R. N. Minimallyinvasive, nonendoscopic thyroid surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 2001, vol. 192, no. 5, pp. 665–668.
5. Rafferty M., Miller I., Timon C. Minimal incision for open thyroidectomy. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 2006, vol. 135, no. 2, pp. 295–298. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.03.013>
6. Miccoli P., Berti P., Conte M., Bendinelli C., Marcocci C. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1999, vol. 22, no. 11, pp. 849–851. <https://doi.org/10.1007/BF03343657>
7. Tsukanov Yu. T., Tsukanov A. Yu. The technique of surgical interventions on the thyroid gland from the mini-access. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova* [Surgery. Journal named after N. I. Pirogov], 2001, no. 9, pp. 15–18 (in Russian).
8. Wong K.-P., Lang Brian H.-H. Endoscopic thyroidectomy: a literature review and update. *Current Surgery Reports*, 2013, vol. 1, pp. 7–15. <https://doi.org/10.1007/s40137-012-0003-9>
9. Wang C., Feng Z., Li J., Yang W., Zhai H., Choi N., Yang J., Y. Hu, Pan Y., Cao G. Endoscopic thyroidectomy via areola approach: summary of 1,250 cases in a single institution. *Surgical Endoscopy*, 2015, vol. 29, no. 1, pp. 192–201. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3658-8>
10. Miccoli P., Biricotti V., Matteucci C., Ambrosini E., Wu J., Materazzi G. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: reflections after more than 2400 cases performed. *Surgical Endoscopy*, 2016, vol. 30, no. 6, pp. 2489–2495. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4503-4>
11. Berber E., Bernet V., Fahey T. J., Kebebew E., Shaha A., Stack B. C. (Jr.), Stang M., Steward D. L., Terris D. J. American Thyroid Association Statement on Remote-Access Thyroid Surgery. *Thyroid*, 2016, vol. 26, no. 3, pp. 331–337. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0407>
12. Gal I., Solymosi T., Szabo Z., Balint Al., Bolgar G. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy: a prospective randomized study. *Surgical Endoscopy*, 2008, vol. 22, no. 11, pp. 2445–2449. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9806-2>
13. Ikeda Y., Takami H., Niimi M., Kan S., Sasaki Y., Takayama J. Endoscopic thyroidectomy by the axillary approach. *Surgical Endoscopy*, 2001, vol. 15, no. 11, pp. 1362–1364. <https://doi.org/10.1007/s004640080139>
14. Choe J.-H., Kim S. W., Chung K.-W., Park K. S., Han W., Noh D.-Y., Oh S. K., Youn Y.-K. Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo-breast approach. *World Journal of Surgery*, 2007, vol. 31, no. 3, pp. 601–606. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0481-y>
15. Park J.-O., Kim S.-Y., Chun B.-J., Joo Y.-H., Cho K.-J., Park Y. H., Kim M.-S., Sun D.-I. Endoscope-assisted facelift thyroid surgery: an initial experience using a new endoscopic technique. *Surgical Endoscopy*, 2015, vol. 29, no. 6, pp. 1469–1475. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3826-x>
16. Terris D. J., Seybt M. W. Classification system for minimally invasive thyroid surgery. *ORL. Journal for Otorhinolaryngology and its Related Specialties*, 2008, vol. 70, no. 5, pp. 287–291. <https://doi.org/10.1159/000149830>
17. Lee S. N., Lee J.-H., Lee E.-J., Lee J.-Y., Kim J.-I., Son Y.-B. Anesthetic course and complications that were encountered during endoscopic thyroidectomy. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2012, vol. 63, no. 4, pp. 363–367. <https://doi.org/10.4097/kjae.2012.63.4.363>
18. Miccoli P., Bellantone R., Mourad M., Walz M., Raffaelli M., Berti P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: multiinstitutional experience. *World Journal of Surgery*, 2002, vol. 26, no. 8, pp. 972–975. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6627-7>
19. Sleptsov I. V. *Methods of minimally invasive treatment of diseases of the thyroid and parathyroid glands*. Ph. D. thesis. St. Petersburg, 2012. 300 p. (in Russian).
20. Cibas E. S., Ali S. Z. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*, 2009, vol. 19, no. 11, pp. 1159–1165. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0274>
21. Kwak J. Y., Han K. H., Yoon J. H., Moon H. J., Son E. J., Park S. H., Jung H. K., Choi J. S., Kim B. M., Kim E.-K. Thyroid imaging reporting and data system for us features of nodules: a step in establishing better. *Radiology*, 2011, vol. 260, no. 3, pp. 892–899. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110206>
22. Horvath E., Majlis S., Rossi R., Franco C., Niedmann J. P., Castro A., Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009, vol. 94, no. 5, pp. 1748–1751. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1724>
23. Bel'tsevich D. G., Vanushko V. E., Mel'nichenko G. A., Rumyantsev P. O., Fadeev V. V. Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of nodular goiter (new edition 2015). *Endokrinnaya khirurgiya* [Endocrine surgery], 2015, vol. 9, no. 1, pp. 15–21 (in Russian).
24. Wilhelm T., Metzger A. Endoscopic minimally invasive thyroidectomy (eMIT): a prospective proof-of-concept study in humans. *World Journal of Surgery*, 2011, vol. 35, no. 3, pp. 543–551. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0846-0>

25. Gharib, Papini E., Garber J. R., Duick D. S., Harrell R. M., Hegedüs L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocrine Practice*, 2016, vol. 22, no. 5, pp. 622–639. <https://doi.org/10.4158/EP161208.GL>
26. Bellantone R., Lombardi C. P., Raffaelli M., Rubino F., Boscherini M., Perilli W. Minimally invasive, totally gasless video-assisted thyroid lobectomy. *American Journal of Surgery*, 1999, vol. 177, no. 4, pp. 342–343. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)00054-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(99)00054-9)
27. Shimizu K., Akira S., Jasmi A. Y., Kitamura Y., Kitagawa W., Akasu H., Tanaka S. Video-assisted neck surgery: endoscopic resection of thyroid tumours with a very minimal neck wound. *Journal of the American College of Surgeons*, 1999, vol. 188, no. 6, pp. 697–703. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(99\)00048-4](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(99)00048-4)
28. Bae J. S., Park W. C., Song B. J., Jung S. S., Kim J. S. Endoscopic thyroidectomy and sentinel lymph node biopsy via an anterior chest approach for papillary thyroid cancer. *Surgery Today*, 2009, vol. 39, no. 2, pp. 178–181. <https://doi.org/10.1007/s00595-008-3840-5>
29. Ikeda Y., Takami H., Sasaki Y., Kan S., Niimi M. Endoscopic neck surgery by the axillary approach. *Journal of the American College of Surgeons*, 2000, vol. 191, no. 3, pp. 336–340. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(00\)00342-2](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(00)00342-2)
30. Yoon J. H., Park C. H., Chung W. Y. Gasless endoscopic thyroidectomy via an axillary approach: experience of 30 cases. *Surgical Laparoscopy Endoscopy and Percutaneous Techniques*, 2006, vol. 16, no. 4, pp. 226–231. <https://doi.org/10.1097/00129689-200608000-00006>
31. Reshetov I. V., Sevryukov F. E., Golubtsov A. K., Krekhno O. P. Video-assisted resection of the thyroid gland from a unilateral axillary approach. Head and neck. *Head and Neck/Golova i sheya. Rossiiskoe izdanie. Zhurnal Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii Federatsiya spetsialistov po lecheniyu zabolovaniy golovy i shei* [Head and Neck/Head and neck. Russian edition. Journal of the All-Russian Public Organization Federation of Specialists in the Treatment of Head and Neck Diseases], 2014, no. 3, pp. 15–19 (in Russian).
32. Dralle H., Machens A., Thanh P. N. Minimally invasive compared with conventional thyroidectomy for nodular goitre. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, vol. 28, no. 4, pp. 589–599. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.12.002>
33. Minuto M. N., Berti P., Miccoli M., Ugolini C., Matteucci V., Moretti M., Basolo F., Miccoli P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: an analysis of results and a revision of indications. *Surgical Endoscopy*, 2012, vol. 26, no. 3, pp. 818–822. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1958-9>
34. Del Rio P., Sommaruga L., Cataldo S., Robuschi G., Arcuri M.F., Sianesi M. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: the learning curve. *European Surgical Research*, 2008, vol. 41, no. 1, pp. 33–36. <https://doi.org/10.1159/000127404>
35. Pons Y., Vèrillaud B., Blancal J.-Ph., Sauvaget E., Cloutier T., Le Clerc N., Herman Ph., Kania R. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: learning curve in terms of mean operative time and conversion and complication rates. *Head Neck*, 2013, vol. 35, no. 8, pp. 1078–1082. <https://doi.org/10.1002/hed.23081>
36. Dralle H., Sekulla C., Haerting J., Timmermann W., Neumann H. J., Kruse E. [et al.]. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery*, 2004, vol. 136, no. 6, pp. 1310–1322. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.07.018>

Информация об авторах

Радиевский Игорь Леонтьевич – врач-хирург. Брестская областная клиническая больница (ул. Медицинская, 7, 224027, г. Брест, Республика Беларусь). E-mail: ig_ra.sgr@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9960-1214>

Данилова Лариса Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: larisa.dan@gmail.com

Information about the authors

Igor L. Radievskij – Surgeon. Brest Regional Clinical Hospital (7, Medicinskaya Str., 224027, Brest, Republic of Belarus). E-mail: ig_ra.sgr@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9960-1214>

Larisa I. Danilova – 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: larisa.dan@gmail.com

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.718.42-001.5-089.844:612.76

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-330-336>

Поступила в редакцию 01.02.2022

Received 01.02.2022

**Oleksandr O. Kostrub¹, Yurii V. Polyachenko¹, Mikhail A. Gerasimenko²,
Nazar S. Vadzyuk¹, Vladimir V. Kryvenyuk³, Viktor V. Kotyuk¹**

¹*Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences
of Ukraine, Kiev, Ukraine*

²*Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus*

³*Institute for Problems of Strength by G. S. Pisarenko of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Kiev, Ukraine*

BIOMECHANICAL EVALUATION OF FEMORAL NECK FRACTURE OSTEOSYNTHESIS

Abstract. Bone geometry, density, and thickness of the cortical layer of the femoral neck (FN) contribute to the mechanical strength in osteosynthesis of femoral neck fractures (FNF) in young adults. The available techniques for fracture fixation of the FN are reviewed with respect to the biomechanical stability.

A biomechanical study of the osteosynthesis stability of the FNF with three cannulated screws was carried out using synthetic models of the proximal part of the femoral bone (FB). The experimental models were divided into 4 groups. Each group related to the configuration of screws in the FN. The vertical and horizontal FNF stability was assessed using two series of load. In series I, models were loaded with forces in the longitudinal axis to the FB and in series II, forces acted in the perpendicular direction to the FB axis. The loading forces were evaluated when the displacement of 2 mm fragments was achieved. The highest stability strengths were obtained in group I in the both series – 1898 N with a vertical load and 1046 N with a horizontal load. Further, in decreasing order, the results of stability were obtained in groups II, III and IV.

In this study, it was found that the consideration of the position of screws according to architectonics of the FN is crucial for fragment stability. The triangular position of screws with three points of contact with the compact bone ensures the maximum stability of the construct in osteosynthesis of the FN fractures, which is comparable to the normal walking load conditions.

We hypothesize that osteosynthesis of FN fractures with three screws in a triangular manner could provide a better stability when inserted into the dense tissues of the proximal FB with relation to bone architectonics. To ensure a maximum stability, each screw should have three points of contact with the compact bone – the lateral cortical wall of the subtrochanteric region of the FB, the inner wall of the FN, and the compact part of the FB head. New triangular configuration of screws' placement could have a better neutralization of share forces in FN fractures.

Keywords: femoral neck fracture, screw osteosynthesis, bone biomechanics

For citation: Kostrub O. O., Polyachenko Yu. V., Gerasimenko M. A., Vadzyuk N. S., Kryvenyuk V. V., Kotyuk V. V. Biomechanical evaluation of femoral neck fracture osteosynthesis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 330–336. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-330-336>

А. А. Коструб¹, Ю. В. Поляченко¹, М. А. Герасименко², Н. С. Вадзюк¹, В. В. Кривенюк³, В. В. Котюк¹

¹*Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины, Киев, Украина*

²*Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь*

³*Институт проблем прочности имени Г. С. Писаренко НАН Украины, Киев, Украина*

БИОМЕХАНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТЕОСИНТЕЗА ПЕРЕЛОМОВ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Аннотация. Геометрия кости, плотность и толщина кортикального слоя шейки бедренной кости (ШБК) способствуют механической прочности при остеосинтезе переломов шейки бедренной кости (ПШБК) у молодых людей. Доступные методы фиксации ПШБК рассмотрены с точки зрения биомеханической стабильности.

Проведено биомеханическое исследование стабильности остеосинтеза ПШБК тремя канюллированными спонгиозными винтами с применением синтетических моделей проксимального отдела БК. Экспериментальные модели были распределены на 4 группы. Каждая группа соответствовала определенной конфигурации взаимного расположения винтов в ШБК. Эксперимент проводился в двух сериях. В I серии модели подвергались вертикальной нагрузке, во II серии – горизонтальной нагрузке. Действие силы фиксировали при смещении отломков на 2 мм. Наилучшие показатели прочности фиксации получены в I группе в обеих сериях – 1898 Н при вертикальной нагрузке и 1046 Н при горизонтальной нагрузке. Далее в убывающем порядке получены результаты стабильности во II, III и IV группах.

В процессе эксперимента установлено, что треугольное расположение винтов с учетом архитектоники ШБК, каждый из которых имеет три точки соприкосновения с компактной костной тканью, обеспечивает максимальную стабильность конструкции при остеосинтезе переломов ШБК, что сопоставимо с нагрузкой в обычных условиях ходьбы.

Мы полагаем, что при остеосинтезе ПШБК три винта могут создать лучшую стабильность, если они расположены в плотных тканях проксимального отдела бедренной кости с учетом особенностей архитектоники кости. Для обеспечения максимальной стабильности каждый винт должен иметь три точки контакта с компактной костью – латеральная кортикальная стенка подвертельной области БК, внутренняя стенка ШБК и компактная часть головки БК. Новая треугольная конфигурация установки винтов могла бы лучше нейтрализовать срезающие силы при ПШБК.

Ключевые слова: перелом шейки бедренной кости, остеосинтез винтами, биомеханика кости

Для цитирования: Биомеханическое исследование остеосинтеза переломов шейки бедренной кости / А. А. Коструб [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 330–336 (на англ. яз.). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-330-336>

Introduction. The cornerstone of surgical treatment for FNF is anatomic reduction and stable internal fixation. A significant number of complications in the treatment of the FNF in young patients like nonunion, migration of fixation devices, secondary displacement of fragments reaches 40–50 % [1, 2]. It is known that shear stress and vertical plane of fracture line increases failure rate. The success of treatment depends on reduction quality and biomechanical stability of the fragments that is crucial as well as viability of the femoral head [3, 4]. However, a number of clinical and biomechanical studies indicate that the localization and the angle of the FNF plane to the horizontal plane do not influence the results of osteosynthesis with screws [5, 6]. The direction of the external forces is mainly vertical to support the body in the gravitational field. Forces in the anterior–posterior direction are considerably lower compared to the vertical forces [7]. Most biomechanical studies would agree that 3 screws should be used with diameters of larger than 6 mm [8, 9]. Adding a fourth screw has not consistently shown to provide biomechanical benefits, most likely due to the weakening of the lateral wall by the screw insertion holes.

We believe that improvement of the osteosynthesis technique of the FNF could be beneficial. According to previous findings rational placement of cannulated screws should be taken into account with the anatomical and biomechanical features of the proximal FB [10]. It has been found out the shape, dimensions and thickness of the cortical layer of the FN. Crosssectional size is wider in upper half than in lower half of FN. Placement of cannulated screws should be considered due to previous findings [11, 12].

The aim of this study was to investigate dependence of stability strength of screws osteosynthesis placed in various configurations in between FN.

Materials and research methods. To establish previously conducted biomechanical studies which indicate that the size and shape of the fixator are less important than the relative position of metal structures between themselves and the location of relatively more durable anatomical formations of the proximal femur [13]. A biomechanical study of four combinations of cannulated screws in FN osteosynthesis was carried out. The study was performed in the Institute for Problems of Strength by G. S. Pisarenko. Osteosynthesis of FNF was performed with 7.3 mm cannulated screws with short thread on synthetic models (SM) of the right proximal femur “Synbone”. According to the manufacturer’s instructions, the mechanical properties of SM corresponds to those of a healthy human bone. Identical dimensions and properties of the models reduces faults in the results of experimental studies. We used the SM of the right FB, in which parallel channels were drilled with a cannulated drill for the subsequent placement of screws. Further they were sawn in the plane 50° to the horizontal plane, simulating a transcervical unstable fracture. Cannulated screws were introduced to the subchondral layer of the FH head into the pre-drilled canals.

The experimental work consisted of loading the synthesized fragments in two mutually perpendicular planes – vertical (the diaphysis of the femur is set at an angle of 7° to the vertical corresponding to the position of the FB in the vertical position of the body) and horizontal (which simulates the load from the “sitting” position to the “standing” position) – to study the angular displacement between fragments.

The experimental models were divided into 4 groups depending on the insertion points and the relative position of the screws in the synthetic bone. Each group had 2 models. 2 series of loads carried out.

The insertion points and relation to anatomy of the proximal femur are described (Fig. 1).

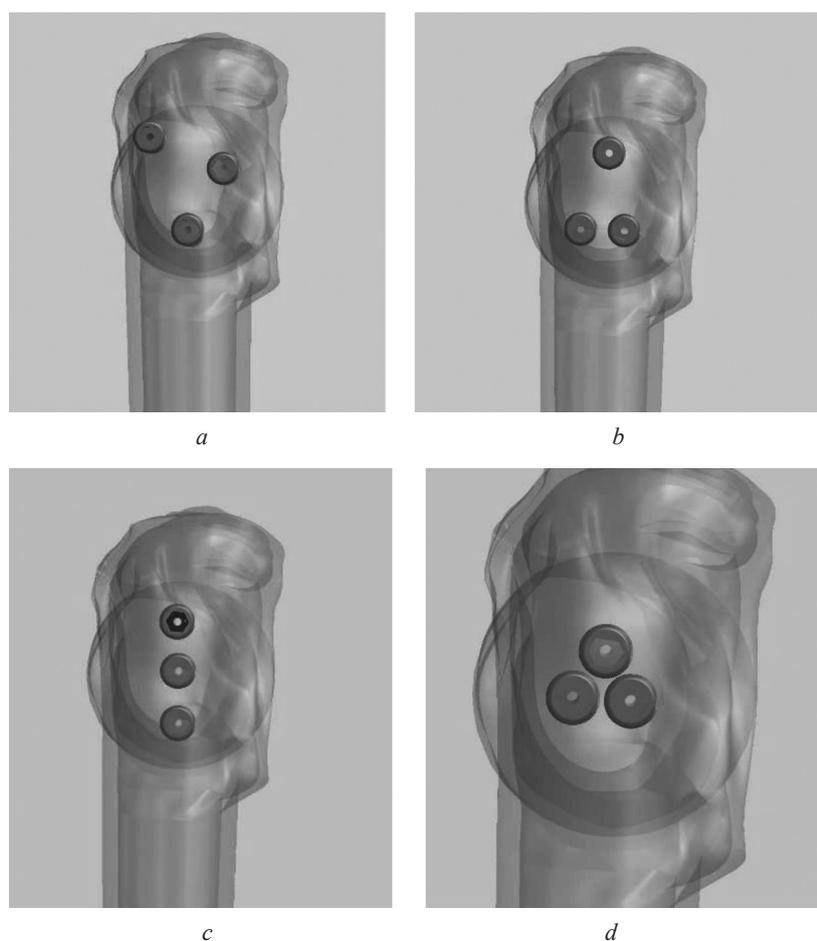


Fig. 1. Insertion points of the screws in 4 groups: I (a), II (b), III (c), IV (d)

Group I – the insertion points for screws of the subtrochanteric lateral cortex are placed in a triangle with the apex directed posteriorly. Screws are inserted subcortically and parallel to each other so that they appear in the FN at 1, 6 and 9 o'clock of the clock face, and the distal screw rests on the calcar.

Group II – the insertion points of the screws on the surface of the subtrochanteric region are placed in a triangle with a base directed distally, and two distal screws rest on the calcar, and the third – into the upper part of the head.

Group III – screw insertion points on the surface of the subtrochanteric region are placed linearly in the frontal plane, with the distal screw inserted over the calcar, the middle screw through the center of the neck, and the proximal screw parallel to the previous, into the upper part of the head.

Group IV – the insertion points of the screws on the surface of the subtrochanteric region are placed in a triangle around the FN axis, and are inserted close to each.

The study of the rigidity of osteosynthesis of the “implants – SM” model under the action of force in the vertical and horizontal directions was carried out on a testing machine AIMA-5-2 with the following characteristics:

- measurement accuracy of the applied load: ± 0.1 N;
- accuracy of measuring the movement of the movable gripper: $\pm 10^{-5}$ m;
- movement speed of the active gripper $8.3 \cdot 10^{-6}$ – $3.3 \cdot 10^{-5}$ m/s.

The proximal end of the model was placed between the support sites of the setup.

The specimen was fixed to the testing machine in diaphyseal part. Force P was transmitted through a special adapter to the FH, thus simulating the transfer of a concentric load from the acetabulum.

In series I of the study, force P_1 was applied to the proximal fragment in the cranio-caudal direction, that corresponds force on the hip joint during single-standing phase, which causes deformation of the bending of the joints of the corresponding fragments of the upper third of the FH (Fig. 2, a).

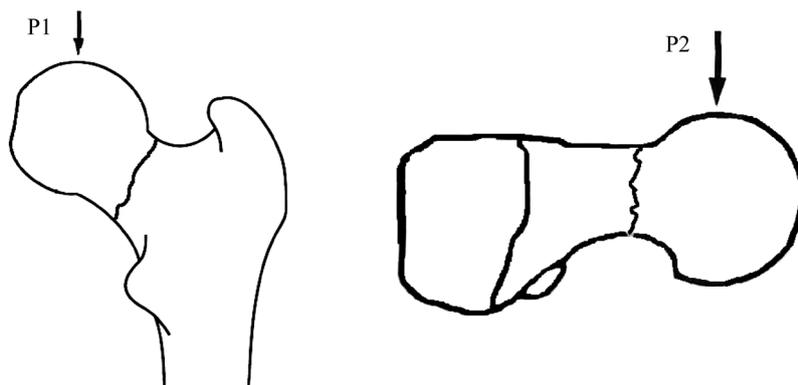


Fig. 2. Direction of force to the femoral head: vertical (P_1), horizontal (P_2)

In the second series of studies, the force P_2 was applied perpendicular to the longitudinal axis of the FH to its head in the ventro-dorsal direction, which caused deformation of the bending and torsion of the synthesized fragments of the upper third of the FH. A bending moment was simulated in the ventro-dorsal direction, which corresponds to the direction of force action when a person climbs a stairs and ascends from a sitting position (Fig. 2, b).

The magnitude of the displacement between the fragments in the direction of the force action was determined using a dial indicator. Thus, the consequences of nonloading, which was necessary to achieve a diastasis between the fragments of the FN equal to 2 mm were experimentally evaluated. The appropriate forces were chosen to simulate the load corresponding to the conditions of clinical practice when moving in the hip joint.

The amount of displacement of the fragments relative to each other was recorded after each increase in the load by 50 N with static holding at each increase of $t = 60$ s. The displacement value was determined at the end of the exposure. The final value of the load force was $P_{\max} = 2000$ N, corresponding to the action of the force with a single-support step period with an average human body weight.

The data obtained were obtained statistically. Parametric statistical methods were used to characterize the accuracy of the data [14].

Results and its discussion. The use of the CM helped to reduce research errors due to the identity of the sizes and mechanical characteristics of the samples. This made it possible to level the properties inherent in human bone, namely, age-related changes in bone tissue, osteopenia and osteoporosis, the difference in size and thickness. Two series of studies were obtained.

In the first series of studies in four groups of people (4 in each), displacement of fragments within 2 mm occurred when exposed to force: 1898 ± 44.38 N – in group I; 1682 ± 31.14 N – in group II; 1404 ± 40.37 N – in group III; 1182 ± 61.81 N – in group IV.

Moreover, the differences between groups II–IV are statistically significant relative to group I.

Tab. 1 shows that the triangular arrangement of the cannulated screws with the apex directed distally (group I) provides the greatest resistance to force in the cranio-caudal direction.

In the second series of studies of four groups, displacement of fragments within 2 mm occurred when exposed to forces: 1046 ± 65.42 N – in group I (Tab. 2); 806 ± 62.29 N – in group II; 400 ± 25.5 N – in group III; 648 ± 49.19 N – in group IV.

Table 1. Vertical loading results after osteosynthesis of the FNF with cannulated screws in four groups

Index	Group			
	I	II	III	IV
Average value, N	898	682*	404*	182*
Standart deviation	4,38	1,14	0,37	1,81
Standart error of mean	9,85	9,85	8,06	7,64

Table 2. Horizontal loading results after osteosynthesis of the FNF with cannulated screws of four configurations

Index	Group			
	I	II	III	IV
Average value, N	1046	806*	400*	648*
Standart deviation	65,42	62,29	25,5	49,19
Standart error of mean	29,26	27,86	11,4	22

Note. Here and in Tab. 2: * – reliably to group I ($p \leq 0.0005$).

Moreover, the differences between groups II–IV are statistically significant relative to group I.

As seen in Tab. 2, it can be seen that the triangular arrangement of the cannulated screws with the apex directed distally (group I) provides the greatest resistance to the action of force in the ventro-dorsal direction.

Analysis of variance showed the statistical significance of the differences between groups in both study series at $p \leq 0.0001$: in series I: $F = 234.37$; $v_{\text{inter}} = 1.47$; $v_{\text{intra}} = 3.35$; in series II: $F = 131.29$; $v_{\text{inter}} = 1.11$; $v_{\text{intra}} = 4.49$, where v_{inter} – is the intergroup number of degrees of freedom, v_{intra} – is the intragroup number of degrees of freedom.

The following pairwise comparison of the reference group with all control groups showed the static reliability of the data obtained according to Student's test with Bonferroni correction ($p \leq 0.05$).

In group I, the screws are located subcortically, which provides three-point fixation of each screw in the dense compact tissue of the lateral cortical wall of the subtrochanteric region of the FB, the inner wall of the cervical cortical layer and the head. In our opinion, it is the support on the cortical layer of the cervix that provides the necessary stability of fixation and prevents displacement of fragments. A displacement of 2 mm was noted under the force of 1898 N. The dynamics of the relationship between displacement and force action is shown on the Fig. 3.

In group II, there was no significant difference in results, since two screws located over the Adams' arch, with a third subcortical screw located in the upper pole, provide good vertical stability. Displacement of fragments by 2 mm was noted under the action of a force of 1682 N.

In the III group, indicators were obtained that were close to the previous ones. In our opinion, this result was obtained due to the fact that all three screws are located in the frontal plane, two of which – the upper and lower ones – are also located subcortically. Therefore, a displacement of 2 mm was noted at 1404 N.

The least stability of the cervical fragments of the SC in group IV was noted – a displacement of 2 mm occurred under the action of a force of 1182 N. This is due to the fact that the screws have only two fixation points – the sub-suction section and the SC head. In the middle of the cervix, the screws pass into the cancellous layer, which has low strength values.

In the first series of the study, results were obtained that characterize the strength of fixation of fragments when force is applied in the ventro-dorsal direction. A displacement of 2 mm was recorded under the action of a force of 1046 and 806 N for groups I and II, respectively (Fig. 4).

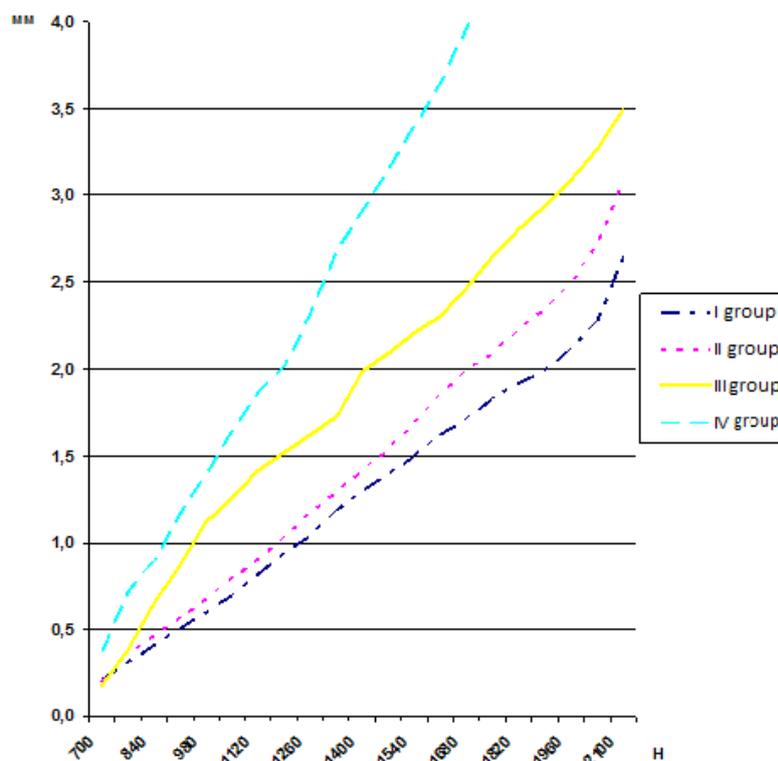


Fig. 3. Average value of displacement of fragments under vertical load

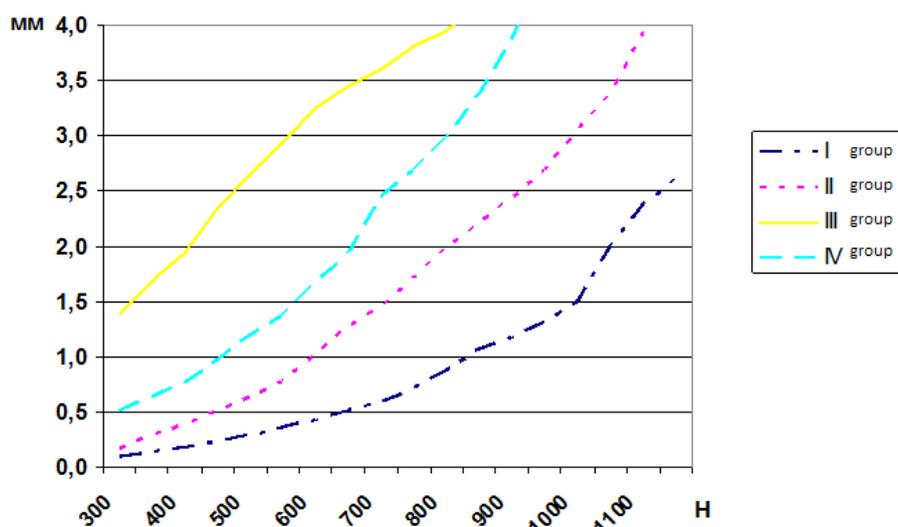


Fig. 4. Average value of displacement of fragments under horizontal load

Of particular note is the fact that in group III there was a displacement of 1.38 mm under the action of a force of only 300 N due to the fact that the screws located in one plane perpendicular to the direction of action of the force are not able to provide sufficient angular stability, fragility.

It is important to note that in the II series of the study, the destructive force was almost half that in the I series. This is due to the anatomical and biomechanical features of the proximal part of the FB.

An essential role for better vertical stability is played by:

- 1) the thickness of the cortical layer, which is large in the area of the Adams arch;
- 2) the larger size of the FN in the cranial-caudal direction compared to the anteroposterior one.

Factors that reduce the strength of the stability include:

- 1) a relatively thin upper posterior wall of the cervical cortical layer;
- 2) weak spongy tissue of the FN.

The use of SM instead of native preparations opens up additional opportunities for experimental studies – an increase in the accuracy of the results and the leveling of human bone polymorphism, such as the size, neck-shaft angle, thickness and density of individual anatomical structures. To the well-known fact that the Adams arch plays an important role in the stability of the FN, we propose to add the cortical layer of the FN.

Conclusion. The optimal indicators of the strength for fixation of the FN fragments were established in the first group, the characteristic feature of which was the following principles: subcortical position and three-point fixation of each screw in dense compact tissue of the lateral cortical wall of the subtrochanteric part of the FB, the inner wall of the cortical layer of the neck and the head.

With the developed method of osteosynthesis of the FNF, the stability of the fragments is maintained under a vertical load with a force of up to 1898 N, close to a single-support step phase. Under a horizontal load, fixation with the original osteosynthesis method withstands the action of force up to 1046 N.

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

References

1. Loskutov A. E., Oleinik A. E., Bredikhin A. V. Total hip arthroplasty for medial fractures of the femoral neck. *Zbirnik naukovikh prats' spivrobotnikov NMAPO imeni P. L. Shupika. Tom 9, kniga 1* [Collection of scientific works of NMAPE named after P. L. Shupik. Vol. 9, book 1]. Kiev, 2000, pp. 51–54 (in Russian).
2. Klimovitskii V. G., Kanzyuba M. A., Kanzyuba A. I. Analysis of changes in the stress-strain state of the femoral neck during its osteosynthesis with screws. *Ukrains'kii medichnii al'manakh* [Ukrainian medical almanac], 2005, suppl. 2, pp. 77–80 (in Russian).
3. Parker M. J., Blundell C. Choice of implant for internal fixation of femoral neck fractures. Meta-analysis of 25 randomised trials including 4,925 patients. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1998, vol. 69, no. 2, pp. 138–143. <https://doi.org/10.3109/17453679809117614>

4. Spangler L., Cummings P., Tencer A. F., Mueller B. A., Mock C. Biomechanical factors and failure of transcervical hip fracture repair. *Injury*, 2001, vol. 32, no. 3, pp. 223–228 [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(00\)00186-8](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(00)00186-8)
5. Lindequist S., Wredmark T., Eriksson S. A., Samnegård E. Screw positions in femoral neck fractures. Comparison of two different screw positions in cadavers. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1993, vol. 64, no. 1, pp. 67–70. <https://doi.org/10.3109/17453679308994532>
6. Parker M. J., Dynan Y. Is Pauwels classification still valid? *Injury*, 1998, vol. 29, no. 7, pp. 521–523. [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(98\)00118-1](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(98)00118-1)
7. Augat P., Bliven E., Hackl S. Biomechanics of femoral neck fractures and implications for fixation. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 2019, vol. 33, suppl. 1, pp. S27–S32. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001365>
8. Bonnaire F. A., Weber A. T. Analysis of fracture gap changes, dynamic and static stability of different osteosynthetic procedures in the femoral neck. *Injury*, 2002, vol. 33, suppl. 3, pp. 24–32. [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(02\)00328-5](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(02)00328-5)
9. Mayhew P. M., Thomas C. D., Clement J. G., Loveridge N., Beck T. J., Bonfield W., Burgoyne Ch. J., Reeve J. Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk. *Lancet*, 2005, vol. 366, no. 9480, pp. 129–135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66870-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66870-5)
10. Samsami S., Augat P., Rouhi G. Stability of femoral neck fracture fixation: a finite element analysis. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 2019, vol. 233, no. 9, pp. 892–900. <https://doi.org/10.1177/0954411919856138>
11. Popov V. A., Vadzyuk N. S., Ivanchenko O. O. X-ray anthropometric examination of the femoral neck in minimally invasive osteosynthesis planning. *Ukrains'kii zhurnal teleditsini ta medichnoi telematiki* [Ukrainian journal of telemedicine and medical telematics], 2009, vol. 7, no. 2, pp. 219–223 (in Ukrainian).
12. Popov V. A., Vadzyuk N. S. Structural features of the femoral neck according to computed tomography. *Litopis travmatologii ta ortopedii* [Chronicle of traumatology and orthopedics], 2010, no. 1–2, pp. 65–69 (in Ukrainian).
13. Popov V. A., Vadzyuk N. S., Krishchuk N. G., Eshchenko V. O. Analysis of stressedly-deformed condition in modelling of nailing of femoral neck fracture fragments. *Visnik ortopedii, travmatologii ta protezuvannya* [Journal of orthopedics, traumatology and prosthetics], 2011, no. 1, pp. 59–64 (in Ukrainian).
14. Glants S. *Medical-biological statistics*. Moscow, Praktika Publ., 1998. 459 p.

Information about the authors

Oleksandr O. Kostrub – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (27, Bulvarno-Kudryavska Str., 01601, Kiev, Ukraine). E-mail: akostrub@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0001-7925-9362>

Yurii V. Polyachenko – D. Sc. (Med.), Professor, Acting Director. Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (27, Bulvarno-Kudryavska Str., 01601, Kiev, Ukraine). E-mail: poliach.yv@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-1814-4240>

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

Nazar S. Vadzyuk – Ph. D. (Med.), Senior Researcher. Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (27, Bulvarno-Kudryavska Str., 01601, Kiev, Ukraine). E-mail: ortopedika@ukr.net

Vladimir V. Kryvenyuk – D. Sc. (Med.), Professor. Institute for Problems of Strength by G. S. Pisarenko of the National Academy of Sciences of Ukraine (2, Timiryazevskaya Str., 01014, Kiev, Ukraine).

Viktor V. Kotyuk – Ph. D. (Med.), Senior Researcher. Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (27, Bulvarno-Kudryavska Str., 01601, Kiev, Ukraine). E-mail: kotyuk_v@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0001-8837-8603>

Информация об авторах

Коструб Александр Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом. Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины (ул. Бульварно-Кудрявская, 27, 01601, г. Киев, Украина). E-mail: akostrub@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0001-7925-9362>

Поляченко Юрий Володимирович – д-р мед. наук, профессор, и. о. директора. Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины (ул. Бульварно-Кудрявская, 27, 01601, г. Киев, Украина). E-mail: poliach.yv@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-1814-4240>

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

Вадзюк Назар Степанович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник. Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины (ул. Бульварно-Кудрявская, 27, 01601, г. Киев, Украина). E-mail: ortopedika@ukr.net

Кривенюк Владимир Владимирович – д-р мед. наук, профессор. Институт проблем прочности имени Г. С. Писаренко НАН Украины (ул. Тимирязевская, 2, 01014, г. Киев, Украина).

Котюк Виктор Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник. Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины (ул. Бульварно-Кудрявская, 27, 01601, г. Киев, Украина). E-mail: kotyuk_v@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0001-8837-8603>

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 618.3-06:616.15-007.64-073.4

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-337-344>

Поступила в редакцию 18.04.2022

Received 18.04.2022

Л. Ф. Можейко, Е. В. Тихонович

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ВАРИКОЗНОЕ РАСШИРЕНИЕ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ФЛЕБОГЕМОДИНАМИКИ

Аннотация. Варикозная болезнь занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой патологии, диагностируется более чем у 40 % женского населения. Современные подходы к безопасному материнству предусматривают комплексный подход к ведению беременности у женщин с экстрагенитальными заболеваниями, раннему выявлению и своевременной коррекции акушерской патологии с целью снижения материнской и перинатальной заболеваемости.

Цель исследования – усовершенствование методов оказания медицинской помощи беременным с варикозным расширением вен нижних конечностей на основании комплексной оценки анамнестических данных, клинико-лабораторных показателей, результатов сонографического исследования вен нижних конечностей.

Обследовано 190 беременных женщин в возрасте от 20 до 43 лет, родоразрешенных в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Основную группу составили 128 женщин с варикозно расширенными подкожными венами диаметром более 3 мм (клинический класс С2 согласно международной классификации СЕАР), группу сравнения – 62 женщины без варикозного расширения вен нижних конечностей. Всем пациентам проводились общеклиническое исследование, оценка флебологического статуса, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей.

Отягощенный акушерский анамнез выявлен в 51,6 % случаев среди беременных основной группы, в 35,4 % случаев в группе сравнения ($\chi^2 = 4,34, p = 0,0037$). Средний диаметр большой подкожной вены (БПВ) увеличивался в динамике беременности у женщин обеих групп и составил в основной группе 4,3 (2,69–5,86) мм в сроке беременности 22–24 недели, 4,6 (2,96–5,86) мм в сроке 32–34 недели, 4,5 (2,91–5,74) мм на 5–7-е сутки после родов. Выявлена корреляция средней силы между диаметром БПВ в верхней трети бедра и наличием венозного рефлюкса ($R = 0,758, p < 0,001$).

Анализ клинико-лабораторных и сонографических данных при обследовании беременных женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей является важным условием для своевременного выбора эффективного способа профилактики прогрессирования варикозной болезни в период беременности и родов.

Ключевые слова: варикозное расширение вен нижних конечностей, беременность, дуплексное ультразвуковое ангиосканирование

Для цитирования: Можейко, Л. Ф. Варикозное расширение вен нижних конечностей у беременных: особенности клинического течения и флебогемодинамики / Л. Ф. Можейко, Е. В. Тихонович // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 337–344. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-337-344>

Liudmila F. Mozhejko, Yauheniya V. Tsikhanovich

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

VARICOSE DISEASE IN PREGNANT WOMEN: CLINICAL PATTERNS AND DUPLEX ULTRASOUND INVESTIGATION OF THE VEINS

Abstract. The objective of the study was to improve the medical care of pregnant women with varicose disease based on the results of duplex ultrasound examination of the veins of the lower extremities, as well as on the clinical and laboratory parameters.

We evaluated the data of 128 pregnant women with varicose veins and performed ultrasound to examine the venous system measuring the diameter of the great saphenous vein (GSV) into saphenofemoral junction, midthigh, lower thigh and investigating the venous reflux.

The diameter of competent and incompetent GSVs increased between the first and third trimester in the both groups ($p < 0.001$). The mean diameter was 4.3 (2.69–5.86) mm in the main group at 22–24 weeks of gestation, 4.6 (2.96–5.86) mm at 32–34 weeks, 4.5 (2.91–5.74) mm – after delivery. The diameter of the GSV with reflux was significantly larger than that of GSVs without reflux in the saphenofemoral junction ($R = 0.758, p < 0.001$).

Pregnancy induces the alterations of venous physiology. Examination of clinical and ultrasound data of pregnant women with varicose veins is an important step to prevent the disease progression during pregnancy and childbirth.

Keywords: varicose veins, pregnancy, duplex ultrasound examination

For citation: Moshejko L. F., Tsikhanovich Ya. V. Varicose disease in pregnant women: clinical patterns and duplex ultrasound investigation of the veins. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 3, pp. 337–344 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-3-337-344>

Введение. Варикозная болезнь занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой патологии, диагностируется более чем у 40 % женского населения в возрасте от 18 до 65 лет и является актуальной не только хирургической, но и акушерской проблемой. На клиническое течение варикозной болезни влияют такие факторы, как наследственность, возраст, избыточная масса тела, условия профессиональной деятельности, однако наибольшее потенцирующее действие оказывает беременность [1–3]. Уже с ранних сроков гестации наблюдаются физиологические изменения – гормональные (в результате прогрессирующего влияния прогестерона, который приводит к нарушению архитектоники венозной стенки и снижению способности поддерживать постоянство диаметра сосуда) и механические (из-за роста интравенозного давления вследствие увеличенного объема циркулирующей крови, повышения внутрибрюшного давления и компрессии магистральных вен таза беременной маткой). Указанные изменения приводят к тому, что даже первая, физиологически протекающая беременность увеличивает риск развития варикозной трансформации в 1,5 раза, а число беременностей является фактором риска развития хронических заболеваний вен нижних конечностей [4–6].

В современной флебологии особое место отводится изучению патологического рефлюкса и диаметра подкожных венозных стволов, что составляет «гемодинамический венозный профиль конечности» и имеет принципиальное значение для выбора тактики лечения [7–9].

Повышение рождаемости, снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности являются приоритетными направлениями в здравоохранении, что обусловлено неблагоприятной медико-демографической ситуацией в стране и ухудшением здоровья женщин фертильного возраста. В настоящее время в Республике Беларусь разработаны современные технологические подходы к безопасному материнству, что предусматривает комплексный подход к ведению беременности у женщин с экстрагенитальными заболеваниями, раннему выявлению и своевременной коррекции акушерской патологии, оптимальному родоразрешению.

Вместе с тем, несмотря на успехи современной флебологии, проблема варикозной болезни у беременных остается нерешенной, что свидетельствует о необходимости проведения эффективных и безопасных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение гестационных осложнений и снижение перинатальной заболеваемости.

Цель исследования – усовершенствование методов оказания медицинской помощи беременным с варикозным расширением вен нижних конечностей на основании комплексной оценки анамнестических данных, клинико-лабораторных показателей, результатов сонографического исследования вен нижних конечностей и сосудов маточно-плацентарного комплекса.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» – в акушерском стационаре УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска.

Всего обследовано 190 женщин в возрасте от 20 до 43 лет. Основную группу составили 128 женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей, группу сравнения – 62 женщины без варикозного расширения вен нижних конечностей.

Критериями включения беременных в основную группу исследования являлись: наличие варикозно расширенных подкожных вен диаметром более 3 мм в положении стоя (клинический класс С2 согласно международной классификации хронических заболеваний вен нижних конечностей – CEAP), одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в группу сравнения являлись: физиологически протекающая беременность, одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Общеклиническое исследование включало изучение соматического и акушерско-гинекологического анамнезов, общий осмотр, антропометрию (измерение роста, массы тела, определение индекса массы тела (ИМТ)). Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока проводилось в режимах цветового доплеровского картирования, импульсно-волнового доплера и включало оценку кривых скоростей кровотока в обеих маточных артериях, артериях пуповины (АП) и средней мозговой артерии с определением пульсационного индекса (ПИ) и последующим расчетом церебро-плацентарного отношения [10]. Оценка степени тяжести нару-

шений маточно-плацентарно-плодового кровотока осуществлялась с применением классификации М. В. Медведева [11].

Анализ флебологического статуса проводили в соответствии с международной классификацией хронических заболеваний вен нижних конечностей – CEAP (1994), учитывающей клинические проявления (С – clinic), этиологию (Е – etiology), анатомическую локализацию (А – anatomy) и патогенез (Р – pathogenesis) заболевания [4]. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей в положении пациента стоя и лежа выполняли на аппарате Siemens Sonoline G50 с использованием линейного датчика 5–15 МГц и конвексного датчика с частотой 3–5 МГц с определением проходимости вен, характера венозного тока крови и диаметра просвета основных венозных стволов. Измерение диаметра ствола большой подкожной вены (БПВ) проводили на расстоянии 30 мм от сафено-фemorального соустья, в области средней и дистальной трети бедра, а также в проксимальной, средней и дистальной третях голени. Измерение диаметра малой подкожной вены (МПВ) проводили на уровне сафено-попliteального соустья, в верхней и средней третях голени. Определяли наличие, локализацию и диаметр несостоятельных перфорантных вен. Выявленный рефлюкс по несостоятельным магистральным венам считали патологическим при его продолжительности более 0,5 с. Кроме того, в вертикальном положении пациента нами проводилась проба Вальсальвы для оценки состоятельности сафено-фemorального соустья, проксимального сегмента БПВ и общей бедренной вены [2].

Для обработки полученных результатов использовали статистическую программу Statistica 10.0. Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики – *U*-критерий Манна–Уитни. Достоверность различий результатов, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2) с поправкой Йетса. За статистически значимые различия принимали значения при величине $p \leq 0,05$. Для дополнительного анализа выборки при распределении, отличном от нормального, применяли однофакторный анализ ANOVA с post-hoc модификацией Bonferroni.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов основной группы составил 32 (29–35) года, группы сравнения – 31 (28–33) год, $p = 0,029$. В основной и контрольной группах преобладали женщины в возрасте 25–35 лет. В то же время в группе сравнения чаще встречались женщины возрастной группы 20–24 лет ($\chi^2 = 10,58$, $p = 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1. Распределение женщин исследуемых групп по возрасту

Table 1. Age characteristics of patients

Возраст, лет	Основная группа (n = 128)		Группа сравнения (n = 62)		Статистическая значимость различий между группами	
	Всего	%	Всего	%	χ^2	<i>p</i>
20–24	2	1,6	9	14,5	10,58	0,001
25–29	36	28,1	15	24,2	0,33	0,57
30–34	49	38,3	26	41,9	0,23	0,63
35 и более	41	32,0	12	19,3	3,34	0,68

ИМТ у беременных основной группы составил 25,3 (23,9–28,3) кг/м², в группе сравнения – 24,5 (23,4–25,6) кг/м², $p = 0,015$. Более детальный анализ массо-ростового коэффициента показал, что в основной группе у 59 (46,1 %) женщин ИМТ соответствовал нормативным значениям ($18,5 \leq \text{ИМТ} < 24,9$ кг/м²), а у 69 (53,9 %) беременных наблюдался избыток массы тела (ИМТ $\geq 25,0$ кг/м²). В группе сравнения ИМТ находился в пределах нормы у 40 (64,5 %) женщин, а у 22 (35,5 %) отмечался избыток массы тела. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в основной группе женщин избыток массы тела выявляли чаще ($\chi^2 = 5,68$, $p = 0,017$).

При анализе паритета беременности и родов было выявлено, что в основной группе первобеременными являлись 38 (29,7 %) женщин, в группе сравнения – 27 (43,5 %), повторнобеременными – 90 (70,3 %) и 35 (56,5 %) ($\chi^2 = 3,57$, $p = 0,059$), первородящими – 55 (42,9 %) и 34 (54,8 %) ($\chi^2 = 2,36$, $p = 0,12$), повторнородящими – 73 (57,1 %) и 28 (45,2 %) ($\chi^2 = 2,36$, $p = 0,12$) соответственно.

Т а б л и ц а 2. Распределение женщин исследуемых групп по паритету беременности и родов

Table 2. Distribution of women in the study groups by parity of pregnancy and childbirth

Паритет беременности и родов	Основная группа (n = 128)		Группа сравнения (n = 62)		Статистическая значимость различий между группами	
	Всего	%	Всего	%	χ^2	p
Первобеременные	38	29,7	27	43,5	3,57	0,059
Повторнобеременные	90	70,3	35	56,5	3,57	0,059
Первородящие	55	42,9	34	54,8	2,36	0,12
Повторнородящие	73	57,1	28	45,2	2,36	0,12

Из полученных данных следует, что исследуемые группы были сопоставимы по паритету беременности и родов (табл. 2).

Более детальный анализ паритета родов показал двое родов в анамнезе у 45 (35,2 %) беременных основной группы, трое и более родов в анамнезе у 28 (21,9 %) женщин. В группе сравнения повторные роды встречались у 25 (40,3 %) беременных, трое и более родов в анамнезе – у 3 (4,8 %) женщин.

Следует отметить высокую частоту отягощенного акушерского анамнеза среди беременных основной группы – 66 (51,6 %) случаев, тогда как в группе сравнения – 20 (32,3 %) случаев ($\chi^2 = 6,28$, $p = 0,012$). При этом ведущее место отводится самопроизвольному выкидышу – 22 (17,2 %) и 4 (6,4 %) беременных основной группы и группы сравнения соответственно ($\chi^2 = 4,08$, $p = 0,043$). Практически с одинаковой частотой беременные обеих групп указали на наличие медицинского аборта в анамнезе – 14,1 % в основной группе и 14,5 % в группе сравнения ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,933$). Частота неразвивающейся беременности у беременных основной группы встречалась в 1,5 раза чаще и составила 9,4 %, тогда как в группе сравнения – 6,4 % ($\chi^2 = 0,16$, $p = 0,688$). Преждевременные роды в анамнезе наблюдались у 11 (8,6 %) женщин основной группы и у 2 (3,2 %) беременных группы сравнения ($\chi^2 = 1,14$, $p = 0,286$). Эктопическая беременность в анамнезе отмечена в 3 (2,3 %) случаях в основной группе и в 1 (1,6 %) случае в группе сравнения ($\chi^2 = 0,04$, $p = 0,83$).

В ходе исследования нами также проанализированы перенесенные гинекологические заболевания у всех беременных женщин. Пациентки обеих групп были сопоставимы по частоте и характеру гинекологической патологии. В структуре гинекологической патологии у пациенток основной группы и группы сравнения чаще наблюдались: неспецифические воспалительные заболевания наружных половых органов – 122 (95,3 %) и 58 (93,5 %) беременных соответственно ($\chi^2 = 0,26$, $p = 0,61$); эктопия цервикального эпителия шейки матки – 25 (19,5 %) и 11 (17,7 %) женщин ($\chi^2 = 0,09$, $p = 0,77$); воспалительные заболевания придатков матки – 20 (15,6 %) и 6 (9,7 %) беременных ($\chi^2 = 0,8$, $p = 0,37$). Однако следует отметить, что в основной группе миома матки была диагностирована у 16 (12,5 %) беременных, тогда как в группе сравнения указанная патология наблюдалась только у 2 (3,2 %) женщин ($\chi^2 = 3,18$, $p = 0,075$).

При изучении структуры и частоты встречаемости гестационных осложнений нами установлено, что ведущее место занимала компенсированная хроническая плацентарная недостаточность, которая почти в 2 раза чаще диагностирована у женщин основной группы (41 (32 %) случай), в сравнении с беременными группы контроля (11 (17,7 %) случаев) ($\chi^2 = 4,29$, $p = 0,04$). У большинства беременных с плацентарной недостаточностью нарушение сосудистой резистентности происходило в маточных артериях – 29 (70,7 %) случаев. Так, ПИ в сроке беременности 32–34 недели у беременных основной группы с плацентарной недостаточностью составил 1,06 (0,82–1,3). Нарушения только в системе плодово-плацентарного кровообращения выявлены у 12 (29,2 %) беременных. ПИ в АП составил 0,96 (0,84–1,31). Сочетание нарушений фетоплацентарного кровотока и задержки роста плода у беременных основной группы наблюдалось в 3,6 раза чаще, чем у женщин контрольной группы ($\chi^2 = 2,73$, $p = 0,043$).

Анализ состояния венозной системы у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей показал, что отягощенный наследственный анамнез по хроническим заболеваниям вен встречался в 4 раза чаще у беременных основной группы – 81 (63,2 %) случай против 10 (16,1 %) случаев в группе сравнения ($\chi^2 = 37,2$, $p < 0,001$). Длительность варикозной болезни нижних конечностей составила $4 \pm 2,6$ года, причем у 52,2 % женщин варикозная трансформация подкожных вен развивалась при первой беременности. Длительные статические нагрузки, связанные с профессио-

нальной дзейнасцю, отмечены у 22 (17,2 %) беременных основной группы и у 9 (12,5 %) женщин группы сравнения ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,855$).

Кроме того, нами проанализирована выраженность клинических симптомов хронических заболеваний вен нижних конечностей. Ведущими клиническими симптомами у беременных основной группы являлись быстрая утомляемость нижних конечностей и чувство тяжести в области икроножных мышц – у 45 (35,2 %) и 40 (31,2 %) женщин соответственно; ощущение отежности (распирания) в области икроножных мышц – у 38 (29,7 %) беременных; у 16 (12,5 %) женщин варикозная болезнь сопровождалась ощущением боли в икроножных мышцах и 5 (8,5 %) беременных указали на появление ночных судорог нижних конечностей.

При оценке функции клапанов вен нижних конечностей у беременных с варикозной болезнью варикозная трансформация вен бассейна БПВ определялась у 91 (71,1 %) женщины, системы МПВ – у 36 (28 %), при этом у 10 (7,8 %) беременных имелась варикозная трансформация в системе как большой, так и малой подкожных вен, у 14 (10,9 %) – в перфорантных венах бедра и голени. Все беременные исследуемых групп имели функционально полноценный клапанный аппарат глубоких вен нижних конечностей.

Проведена также сравнительная оценка диаметров венозных стволов во время беременности у женщин исследуемых групп. С этой целью нами изучены их сонографические характеристики во втором триместре беременности (22–24 недели), в третьем триместре беременности (32–34 недели) и на 5–7-е сутки после родов (табл. 3).

Т а б л и ц а 3. Результаты сонографического ангиосканирования вен нижних конечностей в исследуемых группах

Table 3. Results of sonographic angioscanning of the veins of the lower extremities in the studied groups

Показатель	Основная группа ($n = 128$)	Группа сравнения ($n = 62$)	Статистическая значимость различий
22–24 недели беременности			
Диаметр ствола БПВ, мм:			
в области верхней трети бедра	5 (3–6,5)	2,3 (2–2,5)	$U = 701,5; p < 0,001$
в области средней трети бедра	4,4 (2,75–5,9)	2,35 (1,85–2,55)	$U = 983,5; p < 0,001$
в области дистальной трети бедра	4,2 (2,65–5,5)	2,2 (1,85–2,4)	$U = 985; p < 0,001$
в области средней трети голени	3,4 (2,5–4,35)	2 (1,8–2,2)	$U = 595; p < 0,001$
Средний диаметр ствола МПВ, мм	2 (1,7–2,45)	1,8 (1,6–2)	$U = 2423; p = 0,004$
32–34 недели беременности			
Диаметр ствола БПВ, мм:			
в области верхней трети бедра	5,25 (3,2–6,95)	2,5 (2–2,7)	$U = 663,5; p < 0,001$
в области средней трети бедра	4,9 (3–6,35)	2,5 (2–2,7)	$U = 810; p < 0,001$
в области дистальной трети бедра	4,5 (2,8–6,0)	2,4 (2–2,5)	$U = 726,5; p < 0,001$
в области средней трети голени	3,5 (2,5–4,5)	2,2 (2–2,4)	$U = 633; p < 0,001$
Средний диаметр ствола МПВ, мм	2,2 (1,8–2,6)	1,9 (1,7–2,2)	$U = 2431; p = 0,004$
5–7-е сутки после родов			
Диаметр ствола БПВ:			
в области верхней трети бедра	5,2 (3,2–6,8)	2,4 (2–2,6)	$U = 720,5; p < 0,001$
в области средней трети бедра	4,5 (2,85–6,1)	2,4 (2–2,65)	$U = 940; p < 0,001$
в области дистальной трети бедра	4,4 (2,75–5,6)	2,4 (2–2,5)	$U = 859,5; p < 0,001$
в области средней трети голени	3,5 (2,6–4,5)	2,2 (2–2,4)	$U = 465; p < 0,001$
Средний диаметр ствола МПВ, мм	2 (1,7–2,5)	1,8 (1,7–2,1)	$U = 2442; p = 0,002$

Как видно из данных табл. 3, для беременных основной группы были характерны сонографические изменения со стороны ствола БПВ в виде расширения диаметра ствола на бедре и голени, а также увеличения среднего диаметра МПВ. Так, диаметр БПВ в области верхней трети бедра у беременных основной группы составил 5 (3–6,5) мм в сроке беременности 22–24 недели, 5,25 (3,2–6,95) мм в сроке 32–34 недели и 5,2 (3,2–6,8) мм на 5–7-е сутки после родов, в то время как у женщин группы сравнения – 2,3 (2–2,5), 2,5 (2–2,7) и 2,4 (2–2,6) мм соответственно, $p < 0,001$.

В области средней трети бедра диаметр ствола БПВ составил 4,4 (2,75–5,9) мм у беременных основной группы во втором триместре беременности, 4,9 (3–6,35) мм в третьем триместре беременности и 4,5 (2,85–6,1) мм на 5–7-е сутки после родов. У беременных группы сравнения диаметры ствола БПВ в области средней трети бедра составили 2,35 (1,85–2,55), 2,5 (2–2,7) и 2,4 (2–2,65) мм соответственно, $p < 0,001$.

Диаметр БПВ в области дистальной трети бедра у беременных женщин основной группы в сроке беременности 22–24 недели был в 1,87 раза выше, чем у обследованных группы сравнения, и составил 4,2 (2,65–5,5) мм, в сроке беременности 32–34 недели – 4,5 (2,8–6,0) и 2,4 (2–2,5) мм ($p < 0,001$), на 5–7-е сутки после родов – 4,4 (2,75–5,6) и 2,4 (2–2,5) мм соответственно ($p = 0,001$).

Результаты исследования среднего диаметра ствола БПВ в динамике представлены на рис. 1.

Согласно представленным на рис. 4 данным, по мере увеличения срока беременности отмечаются нарастающие изменения со стороны ствола БПВ у женщин обеих групп. Так, средний диаметр БПВ у беременных основной группы составил 4,32 (2,69–5,86) мм в сроке беременности 22–24 недели, 4,65 (2,96–5,86) мм в сроке 32–34 недели гестации и 4,5 (2,91–5,74) мм на 5–7-е сутки после родов, $p = 0,001$. В группе сравнения наблюдалась схожая тенденция: диаметр ствола БПВ в сроке беременности 22–24 недели составил 2,21 (1,95–2,4) мм, в сроке гестации 32–34 недели – 2,37 (2,125–2,55), на 5–7-е сутки после родоразрешения – 2,29 (2,07–2,51) мм, $p = 0,016$.

Менее выраженные межгрупповые различия были отмечены при анализе среднего диаметра МПВ (рис. 2).

Так, средний диаметр МПВ у беременных основной группы в сроках гестации 22–24 и 32–34 недели составил 2 (1,7–2,45) и 2,2 (1,8–2,6) мм соответственно, на 5–7-е сутки после родов – 2 (1,7–2,5) мм. В группе сравнения средний диаметр МПВ в аналогичные периоды наблюдения был равен 1,8 (1,6–2), 1,9 (1,7–2,2) и 1,8 (1,7–2,1) мм.

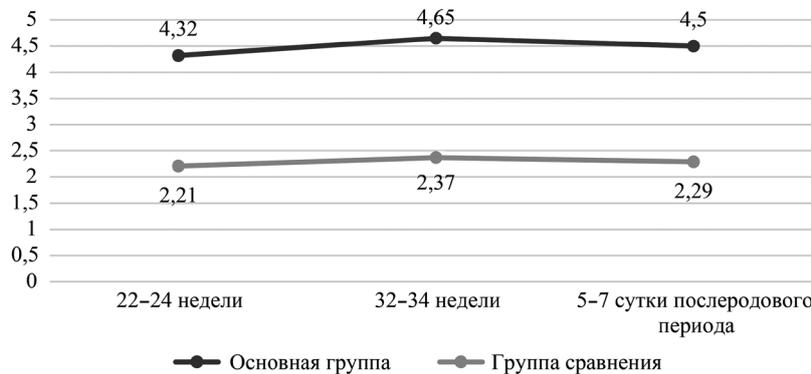


Рис. 1. Средний диаметр большой подкожной вены у женщин исследуемых групп, мм

Fig. 1. Average diameter of the great saphenous vein in women of the studied groups, mm

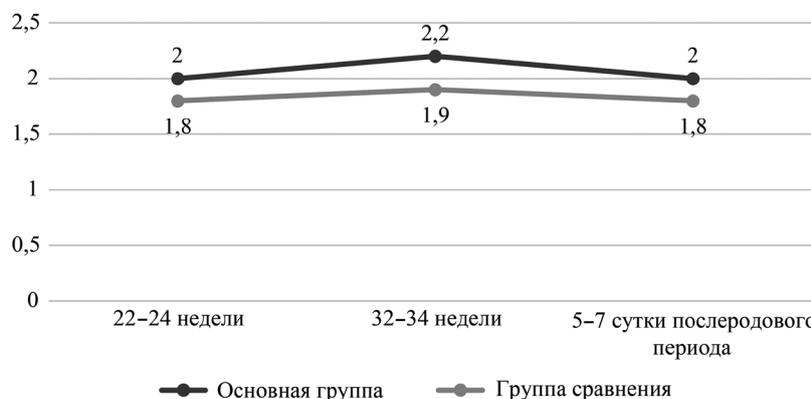


Рис. 2. Средний диаметр малой подкожной вены у женщин исследуемых групп, мм

Fig. 2. Average diameter of the small saphenous vein in women of the studied groups, mm

Таблица 4. Ранговая корреляция значений диаметра ствола большой подкожной вены и наличия рефлюкса у женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей

Table 4. Rank correlation of the diameter of the trunk of the great saphenous vein and the presence of reflux in women with varicose veins of the lower extremities

Показатель	Коэффициент корреляции (Spearman R)	Статистическая значимость различий (<i>p</i>)
Диаметр ствола БПВ, мм:		
в области верхней трети бедра	0,758	<0,001
в области средней трети бедра	0,771	<0,001
в области дистальной трети бедра	0,741	<0,001

Для изучения роли рефлюкса в патогенезе хронических заболеваний вен нижних конечностей у беременных женщин нами проведена ранговая корреляция между сонографическими значениями диаметра БПВ в области верхней, средней и дистальной трети бедра и наличием рефлюкса в системе БПВ (табл. 4).

Согласно представленным в табл. 4 данным, получена ожидаемая связь между диаметром вены и наличием рефлюкса – увеличение диаметра венозного ствола сопровождается регистрацией вертикального рефлюкса. Так, отмечена корреляция средней силы между диаметром БПВ в верхней трети бедра и наличием патологического сброса крови ($R = 0,758$, $p < 0,001$), а также средняя по силе положительная корреляция между наличием стволового рефлюкса и диаметром БПВ в средней и дистальной третях бедра ($R = 0,771$ и $R = 0,741$ соответственно, $p < 0,001$).

Выводы

1. Среди факторов, оказывающих негативное влияние на течение варикозного расширения вен нижних конечностей у беременных, следует отметить высокую частоту встречаемости избыточной массы тела у 53,9 % женщин основной группы (у беременных группы сравнения – 35,5 %) ($\chi^2 = 5,68$, $p = 0,017$).

2. Отягощенный акушерский анамнез среди беременных основной группы наблюдался в 51,6 % случаев, тогда как в группе сравнения – в 35,4 % случаев ($\chi^2 = 4,34$, $p = 0,0037$). Так, частота встречаемости самопроизвольного выкидыша в основной группе была в 2,7 раза выше, чем у женщин группы сравнения (17,2 % против 6,4 % соответственно) ($\chi^2 = 4,08$, $p = 0,043$).

3. По результатам сонографического ангиосканирования у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей чаще диагностировали варикозную трансформацию вен бассейна БПВ (71,1 %) с наличием стволового рефлюкса. Средний диаметр БПВ у женщин основной группы в сроке беременности 22–24 недели составил 4,32 мм, в сроке 32–34 недели гестации – 4,65 мм, на 5–7-е сутки после родов – 4,5 мм, что почти в 2 раза превышало аналогичные показатели у беременных без варикозной болезни вен нижних конечностей (2,21; 2,37; 2,29 мм соответственно в указанные сроки), $p = 0,016$. Увеличение диаметра БПВ в верхней трети бедра выявлялось также в случаях регистрации стволового вертикального рефлюкса ($R = 0,758$, $p < 0,001$).

Указанные изменения диаметров основных венозных стволов у женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей ведут к дальнейшему прогрессированию в течение беременности варикозной трансформации вен нижних конечностей. Изучение периферической венозной гемодинамики при обследовании беременных женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей является важным условием для своевременного выбора эффективного способа профилактики прогрессирования варикозной болезни в период беременности и родов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study / A. J. Lee [et al.] // J. Vasc. Surg.: Venous Lymph. Disord. – 2015. – Vol. 3, N 1. – P. 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2014.09.008>
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / Ю. М. Стойко [и др.] // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 146–240.

3. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general russian population / I. Zolotukhin [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 54, N 6. – P. 752–758. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.08.033>
4. Дженина, О. В. Вульварный и промежностный варикоз у беременных / О. В. Дженина, В. Ю. Богачев, А. Л. Боданская // *Стационарозамещающие технологии : Амбулаторная хирургия.* – 2019. – № 1–2. – С. 14–18.
5. Fukaya, E. Clinical and genetic determinants of varicose veins / E. Fukaya [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138, N 25. – P. 2869–2880. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584>
6. Genetic biomarkers in chronic venous disease / R. Serra [et al.] // *Biomark. Med.* – 2020. – Vol. 14, N 2. – P. 75–80. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0408>
7. Great saphenous vein diameters in phlebological practice in France: a report of the DIAGRAVES Study by the French Society of Phlebology / C. M. Hamel-Desnos [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 58, N 1. – P. 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.09.011>
8. Association between venous reflux and diameter of great saphenous vein in lower thigh / M. J. Kim [et al.] // *J. Vasc. Surg. Venous Lymph. Disord.* – 2020. – Vol. 8, N 1. – P. 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.04.016>
9. Mendoza, E. Great saphenous vein diameter at the saphenofemoral junction and proximal thigh as parameters of venous disease class / E. Mendoza, W. Blättler, F. Amsler // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 45, N 1. – P. 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.10.014>
10. Ярыгина, Т. А. Церебрально-плацентарно-маточное отношение – новый комбинированный показатель доплерографического исследования в акушерстве / Т. А. Ярыгина, Р. С. Батаева, А. И. Гус // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – № 10. – С. 55–62.
11. Медведева, М. В. Пренатальная эхография / М. В. Медведева. – М. : Реальное время, 2005. – 560 с.

References

1. Lee A., Robertson L., Boghossian S. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2015, vol. 3, no. 1, pp. 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2014.09.008>
2. Stoiko Yu. M., Kirienko A. I., Zatevakhin I. I., Pokrovskii A. V., Karpenko A. A., Zolotukhin I. A. [et al.]. Russian clinical guidelines for the diagnostics and treatment of chronic venous diseases. *Flebologiya* [Phlebology], 2018, vol. 12, no. 3, pp. 146–240 (in Russian).
3. Zolotukhin I. A., Seliverstov E. I., Shevtsov Y. N., Avakiants I. P., Nikishkov A. S., Tatarintsev A. M., Kirienko A. I. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general russian population. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2017, vol. 54, no. 6, pp. 752–758. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.08.033>
4. Dzhennina O. V., Bogachev V. Yu., Bodanskaya A. L. Vulvar and perineal varicose veins in pregnant women. *Stacionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya* [Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery], 2019, no. 1–2, pp. 14–18 (in Russian).
5. Fukaya E., Flores A. M., Lindholm D., Gustafsson S., Zanetti D., Ingelsson E., Leeper N. J. Clinical and genetic determinants of varicose veins. *Circulation*, 2018, vol. 138, no. 25, pp. 2869–2880. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584>
6. Serra R., Sempijia L., Provenzano M., Andreucci M. Genetic biomarkers in chronic venous disease. *Biomarkers in Medicine*, 2020, vol. 14, no. 2, pp. 75–80. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0408>
7. Hamel-Desnos C. M., De Maeseneer M., Josnin M., Gillet J.-L., Allaert F.-A. Great saphenous vein diameters in phlebological practice in France: a report of the DIAGRAVES Study by the French Society of Phlebology. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2019, vol. 58, no. 1, pp. 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.09.011>
8. Kim M. J., Park P. J., Koo B. H., Lee S. G., Byun G. Y., Lee S. R. association between venous reflux and diameter of great saphenous vein in lower thigh. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.04.016>
9. Mendoza E., Blättler W., Amsler F. Great saphenous vein diameter at the saphenofemoral junction and proximal thigh as parameters of venous disease class. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2013, vol. 45, pp. 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2012.10.014>
10. Yarygina T. A., Bataeva R. S., Gus A. I. Cerebral-placental-uterine ratio as a novel combined parameter of obstetric doppler ultrasonography. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology], 2020, no. 10, pp. 55–62.
11. Medvedeva M. V. *Prenatal sonography*. Moscow, Real'noe vremya Publ., 2005. 560 p. (in Russian).

Информация об авторах

Можейко Людмила Федоровна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lfmozheiko@gmail.com

Тихонович Евгения Валерьевна – ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tihonovichev90@gmail.com

Information about the authors

Liudmila F. Mozhejko – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lfmozheiko@gmail.com

Yauheniya V. Tsikhanovich – Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tihonovichev@gmail.com