ISSN 2519-2124

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ВЫПУСК 14
ТОМ 1





БГМУ

В АВАНГАРДЕ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ПРАКТИКИ

МИНСК
2024

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»

БГМУ

в авангарде медицинской науки и практики

Рецензируемый ежегодный сборник научных трудов

Выпуск 14

Основан в 2011 году

Под редакцией ректора, члена-корреспондента Национальной кадемии наук Беларуси, доктора медицинских наук, профессора С. П. Рубниковича, проректора по научной работе, доктора медицинских наук, профессора В. А. Филонюка

В двух томах

Том 1

Минск
2024

УДК 61(082)
ББК 5я43
Б34

БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здра- воохр. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск : БГМУ 2024. – Вып. 14. – Т. 1: Клиническая медицина. – 245 с.

В сборнике представлены результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований и наблюдений, проводимых в БГМУ, других государственных медицинских, фармацевтических научных организациях Республики Беларусь в медицинской, биологической, фармацевтической отраслях науки: внутренние и инфекционные болезни, эпидемиология и гигиена, кардиология, акушерство и гинекология, психиатрия, неврология и нейрохирургия, общая патология, хирургия, онкология, педиатрия, стоматология, травматология и ортопедия, военная медицина, фармация и фармацевтика, медицинское и фармацевтическое образование.

Освещаемые результаты научных достижений будут интересны и полезны для профессорско-преподавательского состава, аспирантов и докторантов, клинических ординаторов, студентов медицинских и фармацевтических учреждений высшего образования, широкого круга научных работников и специалистов, работающих в областях теоретической и практической медицины, фармации.

Сборник включен в перечень научных изданий, утвержденных приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, для опубликования результатов диссертационных исследований (медицинские науки).

Редакционная коллегия:

главный редактор – чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. С. П. Рубникович;
заместитель главного редактора – д-р мед. наук, проф. В. А. Филонюк;
секретарь редколлегии – канд. хим. наук, доц. Ф. Ф. Лахвич

Члены редакционной коллегии:

д-р мед. наук, проф. Н. А. Бизунок; д-р мед. наук, проф. В. Г. Богдан; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. Ф. И. Висмонт; д-р мед. наук, проф. А. И. Волотовский; д-р мед. наук, проф. Ю. М. Гаин; д-р мед. наук, проф. В. Н. Гапанович; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. М. А. Герасименко; д-р биол. наук, проф. Н. С. Гурина; д-р мед. наук, проф. Т. А. Имшенецкая; д-р мед. наук, проф. С. Л. Кабак; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. И. А. Карпов; д-р мед. наук, проф. В. С. Камышников; д-р мед. наук, проф. Н. Д. Коломиец; канд. хим. наук, доц. Ф. Ф. Лахвич; д-р мед. наук, проф. Н. П. Митьковская; д-р мед. наук, проф. И. Н. Мороз; д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт; д-р мед. наук, проф. М. С. Пристром; д-р мед. наук, проф. А. В. Прохоров; д-р мед. наук, проф. М. И. Римжа; д-р мед. наук, проф. О. Н. Романова; канд. мед. наук, проф. И. В. Романовский; акад. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. О. О. Руммо; д-р мед. наук, проф. О. А. Скугаревский; д-р мед. наук, проф. А. В. Солнцева; д-р биол. наук, проф. А. Н. Стожаров; д-р мед. наук, проф. В. В. Строгий; д-р мед. наук, проф. А. Д. Таганович; акад. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. С. И. Третьяк; д-р мед. наук, проф. А. С. Федулов; д-р биол. наук, доц. В. В. Хрусталев; д-р фарм. наук, проф. В. М. Царенков; канд. мед. наук, доц. Т. Л. Шевела; канд. мед. наук, доц. И. П. Щербинская

Рецензенты:

д-р мед. наук, проф. В. И. Аверин, д-р мед. наук, проф. С. А. Алексеев, канд. мед. наук, доц. Н. Л. Бацукова, д-р мед. наук, доц. А. В. Борисов, канд. мед. наук, доц. Т. С. Борисова, д-р мед. наук, доц. И. И. Бураков, канд. мед. наук, доц. И. Н. Вальчук, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Беларуси Ф. И. Висмонт, д-р мед. наук, проф. А. В. Волотовский, канд. мед. наук, доц. Н. В. Галькевич, д-р мед. наук, проф. М. Л. Доценко, д-р мед. наук, проф. Э. А. Доценко, канд. мед. наук, доц. С. А. Жадан, канд. мед. наук, доц. И. В. Жевнеронок, д-р мед. наук, доц. А. Г. Кадушкин, канд. мед. наук, доц. Т. А. Канашкова, канд. мед. наук, доц. С. В. Капацевич, д-р мед. наук, доц. Д. А. Клюйко, канд. хим. наук, доц. О. Ф. Краецкая, д-р мед. наук, проф., акад. НАН Беларуси С. А. Красный, канд. мед. наук Э. Н. Кучук, канд. хим. наук, доц. Ф. Ф. Лахвич, канд. мед. наук, доц. Т. А. Летковская, канд. фарм. наук, доц. Р. И. Лукашов, канд. мед. наук, доц. С. В. Михалюк, д-р мед. наук, проф. Л. Ф. Можейко, д-р мед. наук, проф. Т. В. Мохорт, канд. фарм. наук, доц. О. В. Мушкина, канд. мед. наук, доц. Т. П. Павлович, канд. мед. наук, доц. И. И. Паюк, канд. мед. наук, доц. Е. В. Переверзева, канд. мед. наук, доц. Е. Б. Петрова, д-р мед. наук, проф. И. О. Походенько-Чудакова, д-р мед. наук, проф. А. В. Прохоров, д-р мед. наук, проф. О. Н. Романова, канд. мед. наук, доц. И. П. Семёнов, канд. фарм. наук, доц. О. Г. Сечко, канд. мед. наук, доц. Т. В. Статкевич, канд. мед. наук Е. В. Тихонович, канд. мед. наук, доц. Е. К. Филиппович, д-р мед. наук, проф. В. А. Филонюк, д-р биол. наук, проф. В. В. Хрусталёв, д-р мед. наук, проф. В. Я. Хрыщанович, канд. биол. наук, доц. Ж. Ф. Циркунова, канд. мед. наук С. Н. Чепелев, д-р мед. наук, проф. Н. В. Шаковец

Ответственный за выпуск — В. А. Филонюк

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2024
© Оформление СНО БГМУ, 2024

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF BELARUS
BELARUSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Advances in medicine and medical sciences: collection of Belarusian state medical university

Peer-reviewed annual collection of scientific papers

Issue 14

Published since 2011

Edited by rector, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D., DSc., prof. S. P. Rubnikovich and vice-rector for scientific work MD, Ph.D., DSc., prof. V. A. Filanyuk

In two volumes

Volume 1

Minsk
2024

Editors & Board:
Editor-in-chief – S. P. Rubnikovich, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.;
Deputy Editor-in-chief – V. A. Filanyuk, MD, Ph.D. DSc., prof.;
Executive Secretary – F. F. Lakhvich, Ph.D., Associate prof.

Editorial Advisory Board:

N. A. Bizunok, MD, Ph.D. DSc., prof.; V. G. Bogdan, MD, Ph.D. DSc., prof.; F. I. Vismont, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; A. I. Volotovski, MD, Ph.D. DSc., prof.; Y. M. Gayin, MD, Ph.D. DSc., prof.; V. N. Gapanovic, MD, Ph.D. DSc., prof.; M. A. Gerasimenko, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; N. S. Gurina, Ph.D. DSc., prof.; T. A. Imshenetskaya, MD, Ph.D. DSc., prof.; S. L. Kabak, MD, Ph.D. DSc., prof.; I. A. Karpov, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; V. S. Kamyshnikov, MD, Ph.D. DSc., prof.; N.D. Kolomiets, MD, Ph.D. DSc., prof.; T. T. Lakhvich, Ph.D., Associate prof.; N. P. Mitkovskaya, MD, Ph.D. DSc., prof.; I. N. Moroz, MD, Ph.D. DSc., prof.; T. V. Mohort, MD, Ph.D. DSc., prof.; M. S. Pristrom, MD, Ph.D. DSc., prof.; M. I. Rimzha, MD, Ph.D. DSc., prof.; O. N. Romanova, MD, Ph.D. DSc., prof.; I. V. Romanovsky, MD, Ph.D., prof.; O. O. Rummo, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; O. A. Skugarevsky, MD, Ph.D. DSc., prof.; A. V. Solntseva, MD, Ph.D. DSc., prof.; A. N. Stozharov, MD, Ph.D. DSc., prof.; V. V. Strogiy, MD, Ph.D. DSc., prof.; A. D. Tahanovich, MD, Ph.D. DSc., prof.; S. I. Tretyak, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; A. S. Fedulov, MD, Ph.D. DSc., prof.; V. V. Khrustalev, MD, Ph.D., DSc., Associate prof.; V. M. Tsarenkov, MD, Ph.D. DSc., prof.; T. L. Shevela, Ph.D., Associate prof.; I. P. Shcherbinskaja, Ph.D., Associate prof.

Issue editor – *V. A. Filanyuk*

Advances in Medicine and Medical Sciences is a peer-reviewed, international, scientific collection that publishes full-length articles in the field of medical sciences: internal and infectious diseases, epidemiology and hygiene, cardiology, obstetrics and gynecology, psychiatry, neurology and neurosurgery, general pathology, surgery, oncology, pediatrics, dentistry, traumatology and orthopedics, pharmacology, pharmacy and pharmaceutical sciences, military medicine, didactics of medical and life science disciplines.

Collection presents the results of fundamental and applied researches contributing significantly to a variety of medical sciences and applied medicine and will be interesting to academics and students.

Peer-reviewed journal welcomes original research articles on current advances in life sciences, preclinical and clinical medicine, and related disciplines.

Collection is included in the list of scientific journals approved by order of the Higher Attestation Commission of the Republic of Belarus for the publication of the results of scientific researches in the field of medical sciences.


БЕЛАРУСКІ ДЗЯРЖАЎНЫ МЕДЫЦЫНСКІ ЎНІВЕРСІТЭТ
БДМУ
ARTE ET HUMANITATE. LABORE ET SCIENTIA.



Ректор учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»
член-корреспондент Национальной академии
наук Беларуси, доктор медицинских наук,
профессор С. П. Рубникович

Развитие исследований в области медицины, фармации и смежных наук является важнейшей составляющей для построения эффективного социально ориентированного государства. Президент Республики Беларусь А. Г. Лукашенко, выступая на торжественной церемонии закладки капсулы на месте строительства новой гродненской городской больницы в апреле 2024 года, перед Министром здравоохранения А. В. Ходжаевым поставил задачу: «…Надо сделать медицину, как у нас раньше говорили, народной. Всем доступно, одинаково!». Выполнение этой задачи невозможно без разработки новых технологий в области практической медицины, рационального дизайна лекарственных средств и поиска экономически обоснованных подходов к синтезу импортозамещающих препаратов, развития системы превентивной медицины и обеспечения эффективного мониторинга качества среды обитания человека.

Сотрудники Белорусского государственного медицинского университета на протяжении более 100 лет активно участвуют в проведении фундаментальных и практико-ориентированных исследований в области медико-биологических и фармацевтических наук.

.

Признанием их заслуг является избрание ведущих ученых БГМУ академиками и членами-корреспондентами Национальной академии наук Беларуси и иностранных академий. Но главное — это благодарность пациентов, жителей Беларуси и гостей нашей страны, которые получили шанс на здоровье и достойное качество жизни благодаря применению новых методов лечения, фундамент которых — разработки ученых нашего университета.

2024 год стал годом формирования новой структуры университета: реорганизация Белорусской академии последипломного образования путем включения ее подразделений в состав БГМУ стала мощным толчком для интенсификации научных исследований в области медицины и фармации. БГМУ и БелМАПО всегда сотрудничали для достижения наилучших результатов исследований, но объединение двух организаций дало новый импульс и отмечено ростом числа совместных научно-исследовательских проектов и публикаций их результатов. Сборник научных трудов «БГМУ в авангарде медицинской науки и практики» на протяжении многих лет освещает результаты исследований не только сотрудников БГМУ, но и ученых других белорусских университетов, Национальной академии наук Беларуси, а также врачей-специалистов организаций здравоохранения.

В сборнике неоднократно печатались статьи с участием зарубежных ученых.

Он привлекает авторов возможностью опубликовать результаты исследований, которые проводятся на стыке научных областей: фундаментальной, прикладной и превентивной медицины, фармации, биологии, химии... Признанием значимости сборника является его включение в Перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли наук. Но, что еще более важно, именно такой междисциплинарный подход может обеспечить прорыв в поиске новых высокоэффективных методов оказания медицинской помощи и сделать отечественную медицину одинаково доступной для каждого гражданина нашей страны, истинно народной, как об этом говорил Президент Республики Беларусь. БГМУ и далее будет проводить самые современные исследования в области медицины, фармации и смежных наук, являться центром притяжения и консолидации ученых и практиков со всей Беларуси, чтобы создать условия для повышения качества и доступности медицинских услуг для пациентов.

С пожеланиями успехов в проведении самых современных исследований и с уверенностью в значимости достижений белорусских ученых в развитии системы здравоохранения,



С. П. Рубникович









КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА | CLINICAL MEDICINE

УДК 616.831–005

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕТРАВМАТИЧЕСКОЙ ВНУТРИМОЗГОВОЙ ГЕМАТОМОЙ

Боровский А. А., Давидян А. В., Шамкалович А. В., Веевник Д. П., Федулов А. С.

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

Реферат. Представлены результаты сравнительного исследования эффективности хирургического и консервативного лечения у пациентов с нетравматическими внутримозговыми гематомами (НВМГ). В исследование рекрутировано 115 пациентов, находившихся на лечении в трех неврологических отделениях УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска с сентября 2015 г. по декабрь 2018 г., у которых в соответствии с действующим в Республике Беларусь клиническим протоколом имелись показания к выполнению хирургического вмешательства: уровень сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) >7 баллов; наличие НВМГ объемом более 30 см3 супратенториальной локализации.

Медиана выживаемости в группе консервативного лечения составила 11 дней, в группе хирургического лечения — 71 день ($p<0,05$). Доля пациентов с благоприятным исходом (6–8 баллов расширенной шкалы исходов Глазго — РШИГ) в группе с хирургическим лечением составила 12 %, в группе с консервативным лечением — 13 %. С неблагоприятным исходом (1–5 баллов РШИГ) в группе с хирургическим лечением — 69 %, в группе с консервативным лечением — 73 % ($p>0,05$). Кумулятивная доля выживших через 6 месяцев в основной группе — 44 %, группе сравнения — 34 % ($p>0,05$).

Хирургическое вмешательство сопровождается снижением летальности в ранний послеоперационный период. Однако значимых различий в функциональных исходах и показателях выживаемости через 6 месяцев не выявлено. Хирургическая эвакуация гематомы может быть рекомендована качестве одного из методов лечения при субкортикальных и путаменальных НВМГ.

Ключевые слова: нетравматическая внутримозговая гематома, внутрижелудочковое кровоизлияние, расширенная шкала исходов Глазго.

Введение. В эффективности консервативного лечения пациентов с НВМГ на сегодня сомнений нет. Пациенты с инсультом имеют больше шансов выжить и сохранить основные функции, находясь в специализированном неврологическом отделении. Эти преимущества применимы в равной степени к пациентам с ишемическим и геморрагическим инсультом [1]. Эффективность раннего хирургического вмешательства (до суток от начала заболевания) до сих пор остается спорной [2]. Аргумент в пользу раннего хирургического уменьшения объема гематомы основывается на концепции снижения внутричерепного давления, уменьшения масс-эффекта и снижения концентрации токсических компонентов распада элементов крови, приводящих к прогрессированию локальной ишемии. При гематомах небольшого размера, не оказывающих значимого масс-эффекта, в ряде случаев целью операции является предотвращение повторного кровотечения в полость гематомы и увеличения ее объема [3].

За последние 30 лет был проведен ряд рандомизированных контролируемых проспективных исследований, сравнивших эффективность консервативного и хирургического лечения НВМГ [4]. Наиболее крупное — The International Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH), результаты которого опубликованы в 2005 г. Целью исследования была проверка гипотезы о преимуществе ранней (в течение 24 часов) эвакуации гематомы перед консервативным лечением. Небольшое преимущество проведенная операция показала лишь у пациентов с поверхностным кровоизлиянием (в пределах 1 см от поверхности коры головного мозга). У пациентов в коме с

показателем ШКГ ≤8 после операции отмечены худшие результаты [5].

Данные, полученные в исследовании STICH, дали основание для проведения следующего крупного проспективного рандомизированного контролируемого мультицентрового исследования — STICH II. В этом исследовании проверялась гипотеза о том, что раннее хирургическое лечение улучшает исходы у пациентов с уровнем сознания 8 и выше баллов ШКГ и с наиболее благоприятными для хирургического доступа гематомами: поверхностной локализации, объемом от 10 до 100 см^3, без прорыва крови в желудочковую систему. Авторы исследования STICH II не нашли убедительных доказательств выдвинутой ими гипотезы о том, что раннее хирургическое лечение улучшает исходы у данной категории пациентов [6]. Эффективность малоинвазивных методов в лечении пациентов с НВМГ была проверена в ряде рандомизированных исследований. В том числе в 2013 г. были опубликованы результаты исследования MISTIE, в котором изучены безопасность и эффективность аспирации внутримозговых гематом с применением локального фибринолиза. По результатам исследования авторы отметили уменьшение перифокального отека вокруг гематомы и предположили возможное улучшение исходов. Однако в 2019 г. по результатам исследования MISTIE III не наблюдалось достоверного улучшения исходов у пациентов с НВМГ после минимально инвазивной аспирации гематомы с использованием локального фибринолиза.

В связи с разнородностью существующих в специальной литературе данных по преимуществу оперативного лечения над консервативным, мы предприняли исследование, целью которого было сравнение результатов лечения у пациентов с НВМГ, подвергнутых оперативному вмешательству либо только консервативной терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинских карт 1541 пациента с НМВГ, находившихся на лечении в трех неврологических отделениях учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска с сентября 2015 г. по декабрь 2018 г. с диагнозом НВМГ. 115 пациентов (7,5 %) соответствовали критериям включения в исследование.

Дизайн исследования: сравнительное, ретроспективное, одноцентровое клиническое исследование эффективности раннего хирургического лечения НВМГ.

Критерии включения: наличие НВМГ неаневризматического генеза, супратенториальная локализация НВМГ, уровень сознания по ШКГ 8 и более баллов на момент постановки диагноза и выбора тактики ведения пациента, объем внутримозговой гематомы более 30 см^3. То есть пациенты, у которых в соответствии с действующим клиническим протоколом [7] были показания для хирургического вмешательства по поводу НВМГ.

Критерии исключения: уровень сознания 7 и менее баллов по ШКГ, наличие гемотампонады желудочковой системы, острой окклюзионной гидроцефалии, наличие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, кровоизлияния в мозговой ствол и мозжечок, гематомы объемом менее 30 см^3.

Объем НВМГ рассчитывали на основании данных КТ головного мозга как половину произведения размеров в трех плоскостях.

Хирургическое вмешательство выполнено 59 пациентам (основная группа). В 56 случаях пациенты получали только консервативную терапию (группа сравнения), поскольку они или их законные представители отказались от предложенного оперативного вмешательства.

В основной группе в зависимости от клинических и нейровизуализационных особенностей пациента использовались следующие оперативные вмешательства: эндоскопическое удаление НВМГ из расширенного фрезевого отверстия — 16 (27 %); удаление НВМГ посредством костнопластической трепанации черепа — 32 (54 %); удаление НВМГ посредством декомпрессивной трепанации черепа — 11 (19 %).

На основании полученного добровольного информированного согласия проведен сбор катамнестических данных (анкетирование посредством телефонного интервью) о функциональном исходе пациента через 6 месяцев после проведенного лечения. Оценка состояния пациентов проводилась по 8-балльной РШИГ.

Возраст пациентов в основной группе составил 61 [53; 66] год, в группе сравнения — 66 [57; 79] лет. При этом соотношение мужчин и женщин в группах достоверно не различалось.

В основной группе пациентов с уровнем сознания 13 и 14 баллов по ШКГ при поступлении больше, чем в группе сравнения, на 14 и 9 % соответственно. При этом доля пациентов с уровнем сознания 8, 9 и 10 баллов больше в группе с консервативным лечением (рисунок 1). Однако данные различия статистически незначимы (U-критерий — 1346,0; $p>0,05$).

Нейровизуализационные (КТ) параметры пациентов с НВМГ в сравниваемых группах представлены в таблице 1.

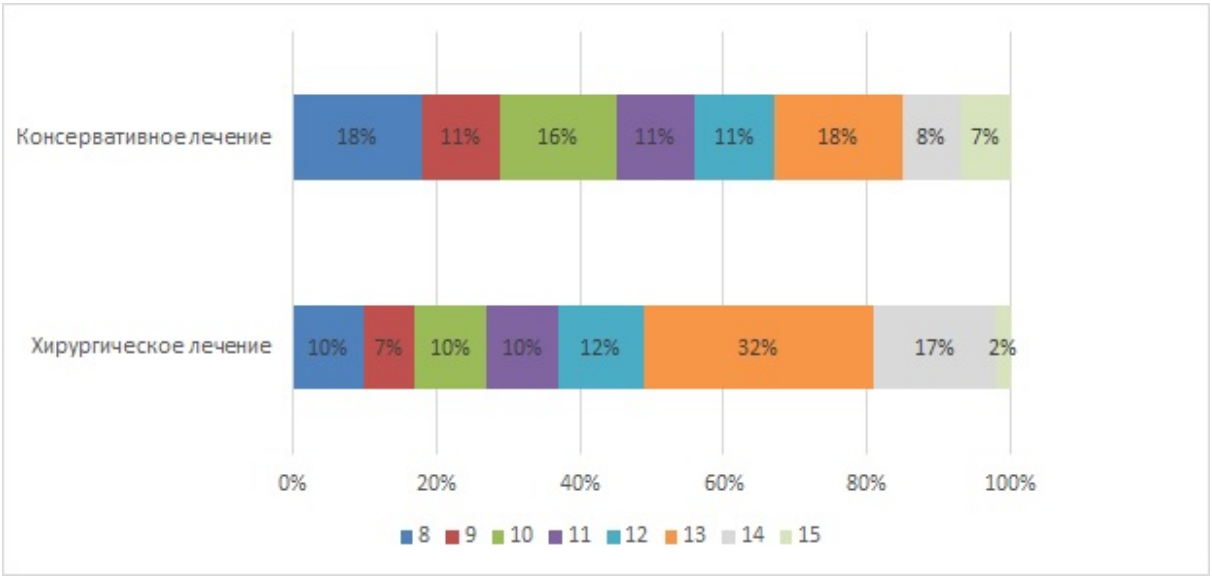


Рисунок 1 – Уровень сознания по ШКГ на момент выбора тактики лечения пациентов

Таблица 1 – Нейровизуализационные (КТ) параметры пациентов с НВМГ в сравниваемых группах

Параметр	Основная группа (n=59)	Группа сравнения (n=56)
Объем кровоизлияния Me (25 %;75 %), см^3	58 [44;80]	49 [40;70]
Прорыв в желудочковую систему, абс. (%)	26 (44)	30 (54)
Дислокация, Me (25 %;75 %), мм	7 [3; 10]	6 [3,5; 9]
Локализация кровоизлияния, абс. (%) правое полушарие левое полушарие	 39 (61) 20 (49)	 25 (45) 31 (55)

Основными факторами, влияющими на исход заболевания пациентов с НВМГ являются уровень сознания по ШКГ на момент поступления, возраст пациента, объем НВМГ. Для определения вероятности неблагоприятного прогноза вычисляют количественный показатель К по формуле:

К = 10 · ШКГ(баллы) – возраст (годы) – 0,64 · объем (см^3).

Выявлено, что чем ниже значение показателя, тем менее благоприятный прогноз у пациента.

Так, в основной группе среднее значение К составило 17,9, в группе сравнения — 7,9. Различия статистически не значимы (U=1415,0; p>0,05).

Первичной конечной точкой принят функциональный исход пациента через 6 месяцев, определенный с помощью РШИГ. В

Вторичной конечной точкой — показатели выживаемости пациентов сравниваемых групп.

Результаты и их обсуждение. Количественная оценка функциональных исходов через 6 месяцев у пациентов сравниваемых групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика исходов пациентов сравниваемых групп через 6 месяцев

Исход	рШИГ, баллы	Хирургическое лечение (n=59), абс. (%)	Консервативное лечение (n=56), абс. (%)
Смерть	1	33 (56)	37 (66)
Вегетативное состояние	2	0 (0)	1 (2)
Глубокая инвалидизация	3	0 (0)	2 (3)
	4	8 (13)	1 (2)
Умеренная инвалидизация	5	11 (19)	8 (14)
	6	6 (10)	5 (9)
Хорошее восстановление	7	0 (0)	1 (2)
	8	1 (2)	1 (2)

В основной группе доля умерших пациентов несколько меньше, 56 % против 66 % в группе сравнения.

При этом в основной группе доля пациентов с глубокой инвалидизацией увеличилась, а именно 13 % против 5 %.

Доля пациентов с умеренной инвалидизацией оказалась 29 % против 23 % соответственно. Хорошее восстановление достигнуто у 2 % в основной группе против 4 % в группе сравнения.

Однако различия статистически незначимы (χ^2=10,1663; p>0,05) (рисунок 2).

Для сравнения полученных функций выживания использована модель множественных оценок Каплана–Майера (рисунок 3).

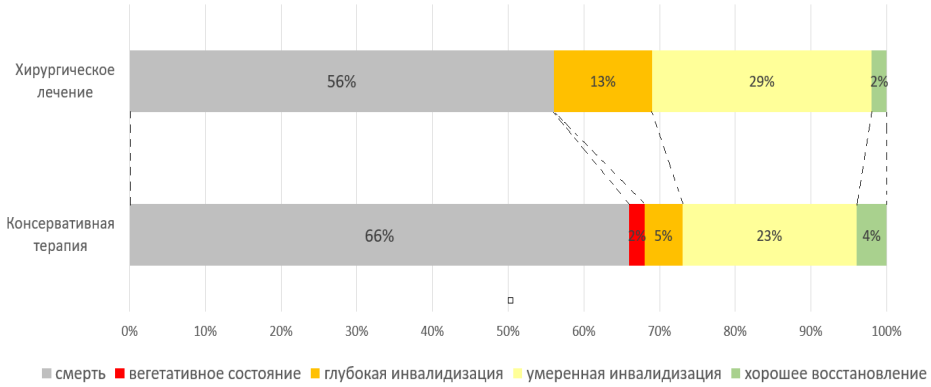


Рисунок 2 – Частота встречаемости исходов в изученных группах

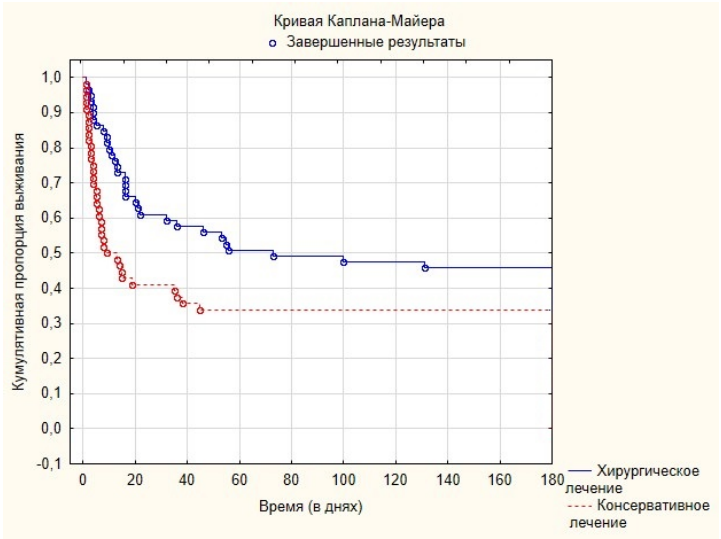


Рисунок 3 – Общая выживаемость пациентов в сравниваемых группах

Медиана выживаемости пациентов в основной группе — 71 [16; 180] день. В группе сравнени — 11 [7; 180] дней. Выявленные различия статистически значимы (Log-rank WW=–9,072; p=0,002).

Кумулятивная доля выживших пациентов при 6-месячном наблюдении в основной группе составила (43,97±0,85) % (ДИ95 %: 37,4–54,6), в группе сравнения — (34,00±0,84) % (ДИ95 %: 27,3–40,7).

Медиана выживаемости в основной группе пациентов статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Однако во всех случаях пациенты до летального исхода находились в тяжелом состоянии и в большинстве случаев на ИВЛ, а показатели летальности через 6 месяцев в сравниваемых группах не различались (таблица 2). Первичной же конечной точкой у пациентов с НВМГ необходимо считать функциональный исход и качество жизни.

С целью выявления предикторов благоприятного исхода отдельно проанализированы данные пациентов сравниваемых групп, функциональный статус которых, оцененный по РШИГ через 6 месяцев, составил 6–8 баллов. В каждой группе оказалось по 7 таких пациентов. Через 6 месяцев они могли самостоятельно передвигаться и себя обслуживать. В таблице 3 приведены клинико-демографические и нейровизуализационные признаки пациентов с благоприятным исходом.

Таблица – 3 Характеристика пациентов с благоприятным исходом

№	Возраст, годы	Пол	Объем гематомы, см^3	ШКГ при поступлении	ШКГ при выписке	К
Консервативное лечение						
1	86	ж	92	13	13	–14,88
2	48	ж	40,5	10	14	26,08
3	48	м	55	12	14	36,80
4	55	м	50	14	14	53,00
5	57	ж	35	14	15	60,60
6	35	м	47	12	15	54,92
7	57	м	60	14	15	44,60
Хирургическое лечение						
8	60	ж	80	13	15	18,80
9	37	м	48	13	15	62,28
10	63	ж	53	12	15	23,08
11	42	ж	44	14	14	69,84
12	65	ж	46	11	15	15,56
13	79	ж	68	14	15	17,48
14	61	м	38	14	15	54,68

В 4 случаях выполнена костно-пластическая трепанация, в двух случаях —эндоскопическое удаление гематомы, в одном — декомпрессивная трепанация с последующей пластикой дефекта черепа.

Для иллюстрации эволюции НВМГ на рисунках 4, 5 представлены КТ пациентов обеих групп с благоприятным исходом (6–8 баллов РШИГ) на момент поступления и контрольные КТ в различные сроки (указаны в стрелках).

Срезы аксиальные, сечение через наибольший размер гематомы. Число под снимком соответствует порядковому номеру пациента в таблице 3.

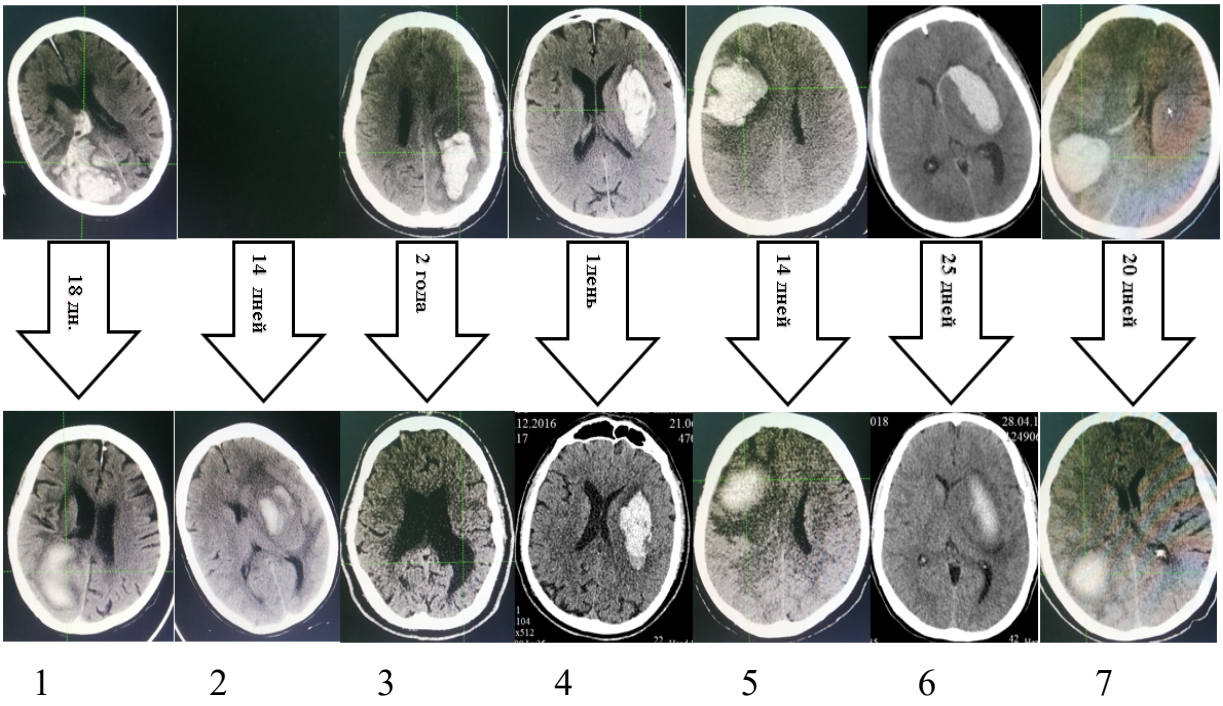


Рисунок 4 – Аксиальные КТ головного мозга в группе пациентов с консервативным лечением, подгруппа с благоприятным исходом

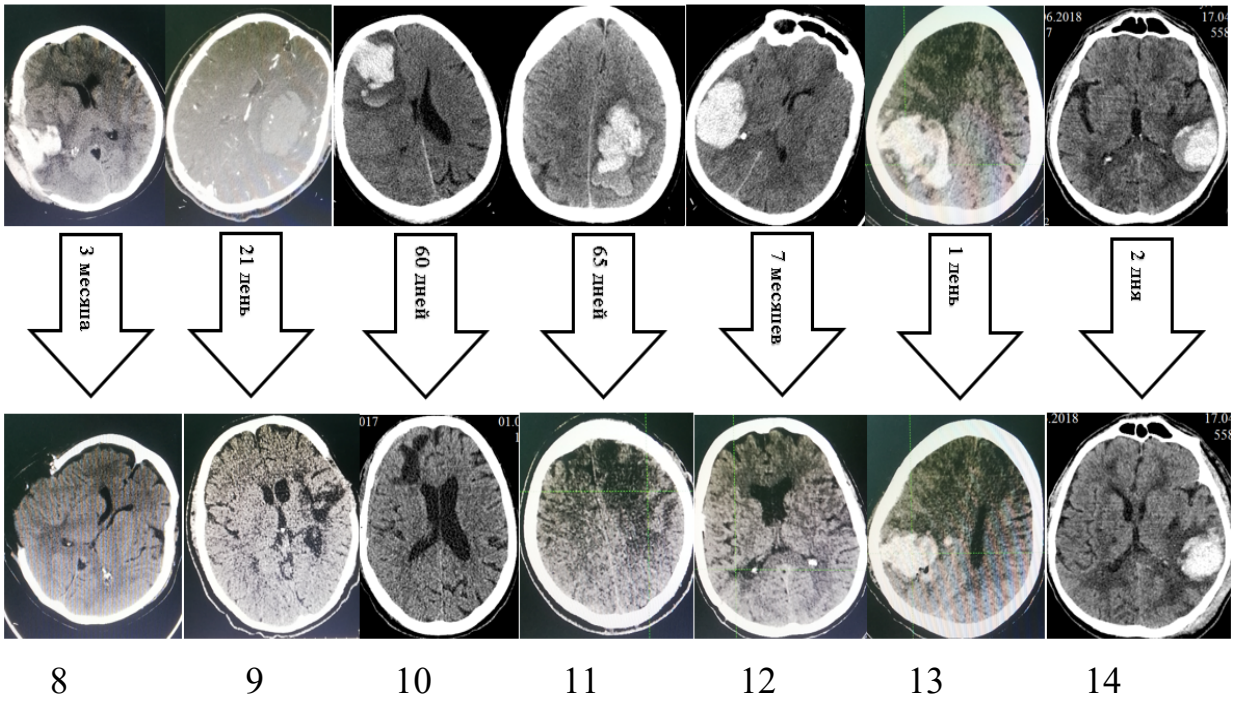


Рисунок 5 – Аксиальные КТ головного мозга в группе пациентов с хирургическим лечением, подгруппа с благоприятным исходом
(верхний ряд — КТ на момент поступления (предоперационная), нижний ряд — контрольная КТ в различные сроки после операции (пациент № 8 — реоперирован по причине рецидива гематомы))

По представленным данным, у пациентов с благоприятным исходом общее то, что гематома — субкортикальная или путаменальная и пациент при поступлении находился в сознании.

В рамках обсуждения полученных результатов необходимо отметить ряд положений. Масс-эффект гематомы в большинстве случаев не является определяющим прогноз фактором.

Критическим фактором является ишемия подкорковых структур, которая возникает первично в результате разрыва перфорирующих артерий, и повлиять на этот фактор не представляется возможным. По этой причине терапевтический потенциал инвазивного уменьшения объема гематомы крайне низкий при сохранении сопутствующих операции нежелательных эффектов. Токсические компоненты распада элементов крови не образуются в ранний период кровоизлияния и экстренной эвакуации не требуют. Повторное кровоизлияние сопровождается ухудшением состояния пациента и наблюдается в течение первых часов после развития НВМГ. Оно характерно для глубинных НВМГ в области базальных ядер. Тенденции к повторным нетравматическим кровоизлияниям спустя 5–6 часов при условии контроля артериального давления нет. В то же время частота рецидивов после традиционного (через краниотомию) раннего удаления НВМГ составляет, по данным литературы, от 30 до 70 %. Причина этому — отсутствие на сегодня средств эффективной и стабильной остановки диапедезного кровотечения из множества мелких, патологически измененных сосудов на стенках гематомы.

Мы наблюдаем низкую эффективность хирургического лечения НВМГ. Некоторого улучшения показателей функционального статуса пациентов можно добиться совершенствованием техники операции: снижением инвазивности манипуляций, повышением эффективности интраоперационного гемостаза.

Актуальным является выделение категории пациентов, у которых раннее инвазивное уменьшение объема внутримозговой гематомы будет иметь преимущество перед консервативными методами лечения, в процессе применения которых гематома резорбируется постепенно.

На сегодня даже опираясь на проведенные научные работы с хорошим уровнем доказательности, трудно дать однозначные рекомендации по хирургическому лечению НВМГ. Понимание «благоприятного» и «неблагоприятного» исхода может меняться с течением времени в зависимости от социальной среды, уровня образования, психологических особенностей пациента и его родственников. Персонифицированный подход к лечению НВМГ, основанный на клинических особенностях пациента с учетом его социального окружения, представляется наиболее оптимальным.

Заключение. Раннее хирургическое лечение НВМГ сопровождается снижением летальности в ранний послеоперационный период.

Значимых различий в функциональных исходах и показателях выживаемости через 6 месяцев при хирургическом лечении НВМГ в сравнении с консервативной терапией не выявлено.

Хирургическая эвакуация гематомы может быть рекомендована в качестве одного из методов лечения при субкортикальных и путаменальных НВМГ.

Список цитированных источников

1. The benefit of an acute stroke unit in patients with intracranial haemorrhage: a controlled trial / O. M. Ronning, B. Guldvog, K. Stavem // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2001. – Vol. 70, N 5. – P. 631–634.

2. Хирургия гемморагического инсульта / В. В. Крылов [и др.] // Москва : Медицина. – 2012. – С. 336.

3. Predicting Prognosis of Intracerebral Hemorrhage (ICH): Performance of ICH Score Is Not Improved by Adding Oral Anticoagulant Use / R. Houben [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2018. – Vol. 9. – P. 1–6.

4. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update / S. J. An, T. J. Kim // Journal of Stroke. – 2017. – Vol. 19, N 1. – P. 3–10.

5. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial / A. D. Mendelow [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 387–397.

6. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial / A. D. Mendelow [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382. – P.397–408.

7. Диагностика и лечение пациентов с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями: клинический протокол [Электронный ресурс] : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 1 июня 2017 г. № 55 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2020.

Comparison of the results of surgical and conservative treatment of patients with non-traumatic intracerebral hematoma

Barouski A. A., Davidian A. V., Shamkalovich A. U., Veevnik D. P., Fedulov A. S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The study recruited 115 patients with non-traumatic intracerebral hematoma (NICH) who, in accordance with the current clinical protocol in the Republic of Belarus, were indicated for surgical intervention: patients with a Glasgow coma scale level of consciousness >7 points; a volume of of NICH more than 30 cm^3, supratentorial localization.

Early surgical intervention decrease mortality in the early postoperative period. However, there were no significant differences in functional outcomes and survival rates after 6 months with surgical treatment compared with conservative therapy. Surgical evacuation of the hematoma may be recommended as one of the treatment methods for subcortical and putamenal NICH.

Keywords: non-traumatic intracerebral hematoma, intraventricular hemorrhage, extended Glasgow outcome scale.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.44-097:616.379-008.64-053.2

АССОЦИАЦИЯ МАРКЕРОВ ОСТРОВКОВОГО АУТОИММУНИТЕТА С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Волкова Н. В.[1], Солнцева А. В.[1], Дашкевич Е. И.[2]

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;
[2] Учреждение здравоохранения «10-я городская клиническая больница» г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье приводится исследование взаимосвязи антител к компонентам β-клеток поджелудочной железы (глутаматдекарбоксилазе (GAD), транспортеру цинка 8 (ZnT8), островковому антигену-2 (IA-2) и инсулину) с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы у детей с сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Полученные результаты показывают, что у пациентов с различным стажем СД 1-го типа разные виды островковых антител ассоциированы с тиреоидной патологией. У детей с длительностью СД менее 3 лет прогностической значимостью в отношении вероятности аутоиммунных тиреопатий обладает высокий (> 460 МЕ/мл) уровень антител к ZnT8, а со стажем СД более 3 лет — персистенция титра антител к GAD > 43 МЕ/мл. Выявлена ассоциация множественных (3 и более) положительных осровковых антител с тиреоидным аутоиммунитетом. Данные критерии могут быть использованы для выделения групп высокого риска формирования аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) 3а типа среди детей с СД 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, островковые антитела.

Введение. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы часто сочетаются с СД 1-го типа, что определяется как АПС 3а типа. Гипотиреоз, который является наиболее распространенным проявлением аутоиммунных тиреопатий, зачастую не имеет выраженной

клинической симптоматики и может длительно оставаться недиагностированным. Известно, что гипотиреоз связан с дислипидемией и риском развития макрососудистых осложнений, влияет на контроль гликемии у пациентов с СД 1-го типа [1].

Несмотря на необходимость раннего выявления аутоиммунных тиреоидных заболеваний (АИТЗ), рекомендации по скринингу их у детей с СД 1-го типа различаются как в отношении частоты мониторирования, так и в отношении выбора теста. В клиническом протоколе Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов с эндокринологическими заболеваниями (детское население)» от 23 августа 2019 г. № 90 рекомендовано выполнение УЗИ щитовидной железы 1 раз в год, однако в перечне обязательных исследований нет определения уровня тиреоидных гормонов и антител.

В последние годы в качестве прогностических факторов АИТЗ у пациентов с СД 1-го типа активно изучаются показатели островкового аутоиммунитета, что может помочь повысить эффективность программ скрининга [2]. В ряде исследований у пациентов с СД 1-го типа обнаружена ассоциация антител к GAD [2, 3] и (ZnT8) [2, 4] с аутоиммунными тиреопатиями.

Известно, что аутоантитела к GAD сохраняются длительнее других видов антител, а для антител к ZnT8, напротив, характерно значительное уменьшение титра в течение первых 3–5 лет после диагностики СД 1-го типа [5]. Основная часть исследований ассоциации маркеров островкового аутоиммунитета с АИТЗ у детей с СД 1-го типа проведена на выборках пациентов с впервые выявленным заболеванием. Так как для СД 1-го типа характерно исчезновение антител к островковым антигенам с увеличением стажа, результаты таких работ не дают информации о возможности использования их как маркеров повышенной вероятности развития АИТЗ у пациентов с разной длительностью диабета.

Цель работы – изучить взаимосвязь маркеров островкового аутоиммунитета с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы у детей с СД 1-го типа.

Материалы и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое включены 49 детей с АПС 3а типа (основная группа), 96 детей с изолированным СД 1-го типа (группа сравнения) и 30 практически здоровых детей (группа контроля). Включение пациентов в клиническое исследование проведено в период 2018–2023 гг. на базе учреждения здравоохранения «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска. Критериями включения в исследование были: наличие СД 1-го типа; наличие АИТЗ (аутоиммунного тиреоидита или болезни Грейвса) (для основной группы); возраст 2–17 лет; заполнение письменного информированного согласия на участие в исследовании. В исследование не включены пациенты с СД других типов, наличием тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации. Уровни островковых и тиреоидных аутоантител (к тиреоидной пероксидазе (ТПО), ZnT8, IA-2, GAD, инсулину) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Референсные значения уровней островковых антител для используемых диагностических наборов (Demeditec Diagnostics GmbH, Германия) представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Референсные значения островковых антител

Показатель, Ед/мл	Референсны значения
Антитела к GAD	< 5,0
Антитела к инсулину	< 5,0
Антитела к ZnT8	< 15,0
Антитела к IA-2	< 7,5

Анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 10, SPSS v.20.0, Microsoft Excel. Учитывая несоответствия значений некоторых признаков в исследуемых группах нормальному распределению, применяли методы непараметрической статистики. При описании количественных характеристик групп вычисляли медиану и интерквартильный размах Me (LQ; UQ), для сравнения показателей между группами использовали критерий Манна–Уитни (U). Достоверность отличий данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия χ^2 или точного критерия Фишера (F). Статистически значимыми принимали различия при уровне значимости $p<0,05$. Для оценки взаимосвязи между исследуемыми параметрами использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Выбор отсекающих точек уровня островковых аутоантител для выделения групп повышенной вероятности развития АИТЗ у пациентов с СД 1-го типа проводили методом ROC-анализа с помощью программы SPSS v.20.0.

Результаты и их обсуждение. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, основная группа и группа сравнения не отличались по стажу и возрасту манифестации СД 1-го типа. В основной группе преобладали девочки (таблица 2).

Таблица 2 – Общие характеристики и показатели островкового и тиреоидного аутоиммунитета у пациентов обследованных групп, Me (LQ; UQ)

Показатель	Дети с АПС 3а типа (n=49)	Дети с СД 1-го типа (n=96)	Контроль (n=30)	Статистическая значимость отличий		
	1	2	3	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Возраст	12,3 (10,4–15,6)	11,6 (9,3–14,3)	13,1 (11,0–14,3)	0,0958	0,6385	0,2543
Пол Девочки, n (%) Мальчики, n (%)	 31 (66,0) 16 (34,0)	 41 (42,7) 55 (57,3)	 13 (43,3) 17 (56,7)	0,0092	0,0519	0,9520
Стаж СД 1-го типа	4,00 (1,42–6,31)	3,79 (1,58– 6,21)	–	0,8754	–	–
Возраст при манифестации СД 1-го типа	8,00 (4,92–11,66)	7,71 (4,79–10,16)	–	0,4468	–	–
Антитела к GAD, МЕ/мл	49,5 (9,0–310,6)	13,1 (0,0–60,7)	0,0 (0,0–0,0)	0,0033	<0,0001	<0,0001
Антитела к ZnT8, МЕ/мл	114,3 (28,5–978,6	74,3 (15,7–433,6)	–	0,0950	–	–
Антитела к IA-2, МЕ/мл	13,7 (0,0–277,4)	14,9 (0,0–163,6)	–	0,4498	–	–
Антитела к инсулину, МЕ/мл	4,8 (2,8–8,0)	4,56 (2,34–8,44)	–	0,7617	–	–
Антитела к ТПО, МЕ/мл	302,7 (102,4–684,1)	20,2 (5,1–30,9)	10,6 (8,0–13,5)	<0,0001	<0,0001	<0,0100

У пациентов с АПС 3а типа отмечены значительно более высокие уровни антител к GAD по сравнению с группой сравнения (p=0,0033), показатели остальных островковых антител не имели статистически значимой разницы между группами.

Обнаружены обратные связи между стажем СД 1-го типа и содержанием антител к GAD (p=0,0184), ZnT8 (p=0,0017) и IA-2 (p=0,0129). При этом ассоциация длительности СД с титрами антител к GAD и IA-2 отмечена только в группе детей с изолированным СД 1-го типа (p= 0,0058 и 0,0421 соответственно), а ZnT8 — у пациентов с АПС 3а типа (p=0,0003) (таблица 3).

Таблица 3 – Корреляция титра островковых антител со стажем СД 1-го типа в исследуемых группах

Вид антител	Общая группа		АПС3		СД 1 типа	
	Коэффициент корреляции Спирмена R	p	Коэффициент корреляции Спирмена R	p	Коэффициент корреляции Спирмена R	p
Антитела к GAD	–0,206	0,0156	–0,077	> 0,0500	–0,284	0,0058
Антитела к ZnT8	–0,272	0,0014	–0,516	0,0003	–0,141	> 0,0500
Антитела к IA-2	–0,218	0,0111	–0,228	> 0,0500	–0,214	0,0421

Установлена положительная связь между уровнем антител к ZnT8A и ТПО (R=0,202, p=0,0198). Однако при разделении пациентов по стажу СД 1-го типа данная корреляция отмечена только для детей со стажем СД менее 3 лет (R=0,295, p=0,0210).

Таким образом, обращает на себя внимание связь АИТЗ с титрами аутоантител к ZnT8A и GAD. Поскольку уровень антител к ZnT8A у детей с АПС 3а типа значительно снижается в первые годы после манифестации СД, данную связь целесообразно рассматривать только у пациентов с малой длительностью заболевания. Учитывая более высокое содержание антител к GAD у детей с АПС 3а типа и отсутствие обратной корреляции со стажем диабета, в отличие от сверстников с изолированным СД 1-го типа, можно предположить, что длительное сохранение антител к GAD является маркером аутоиммунного процесса в щитовидной железе.

Действительно, при сравнении уровня антител к ZnT8 между исследуемыми группами пациентов с разной длительностью СД установлено, что у детей со стажем заболевания менее 3 лет данный показатель был значительно выше в группе АПС 3а типа (894,8 (114,3–1597,4) МЕ/мл), чем в группе изолированного СД 1-го типа (135,7 (15,7–473,3) МЕ/мл), p=0,0030 (рисунок 1). В то же время у пациентов со стажем СД более 3 лет уровень антител к ZnT8 не отличался между основной группой и группой сравнения (35,4 (19,6–114,5) МЕ/мл и 62,2 (15,7–378,0) МЕ/мл соответственно, p>0,05).

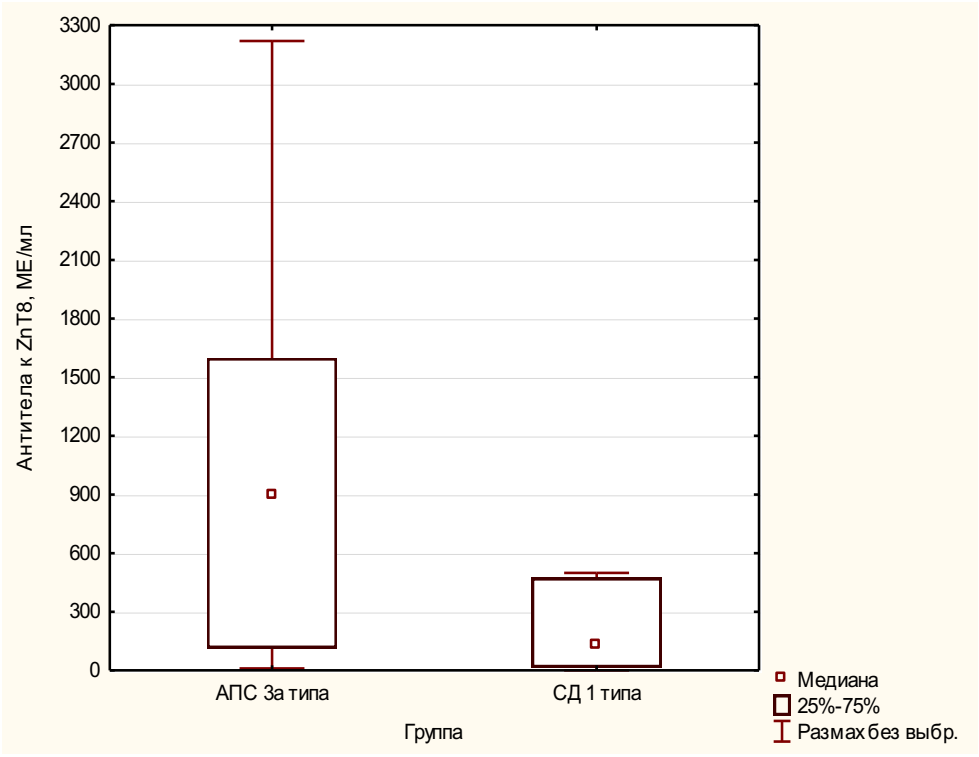


Рисунок 1 – Уровни антител к ZnT8 у пациентов с АПС 3-го типа и СД 1-го типа со стажем заболевания менее 3 лет

В результате сравнительного анализа титра антител к GAD у пациентов в зависимости от стажа диабета выявлена противоположная закономерность. У детей, болеющих диабетом менее 3 лет, не выявлено статистически значимых отличий между основной группой и группой сравнения (66,5 (17,7–334,2) МЕ/мл и 29,9 (5,7–169,1) МЕ/мл соответственно, p>0,05). В свою очередь, у пациентов со стажем СД более 3 лет и сопутствующими аутоиммунными тиреопатиями отмечено значительно более высокое содержание антител к GAD (47,5 (5,3–247,0) МЕ/мл), чем у сверстников с изолированным СД 1-го типа (6,8 (0,0–35,3) МЕ/мл), p=0,0066 (рисунок 2).

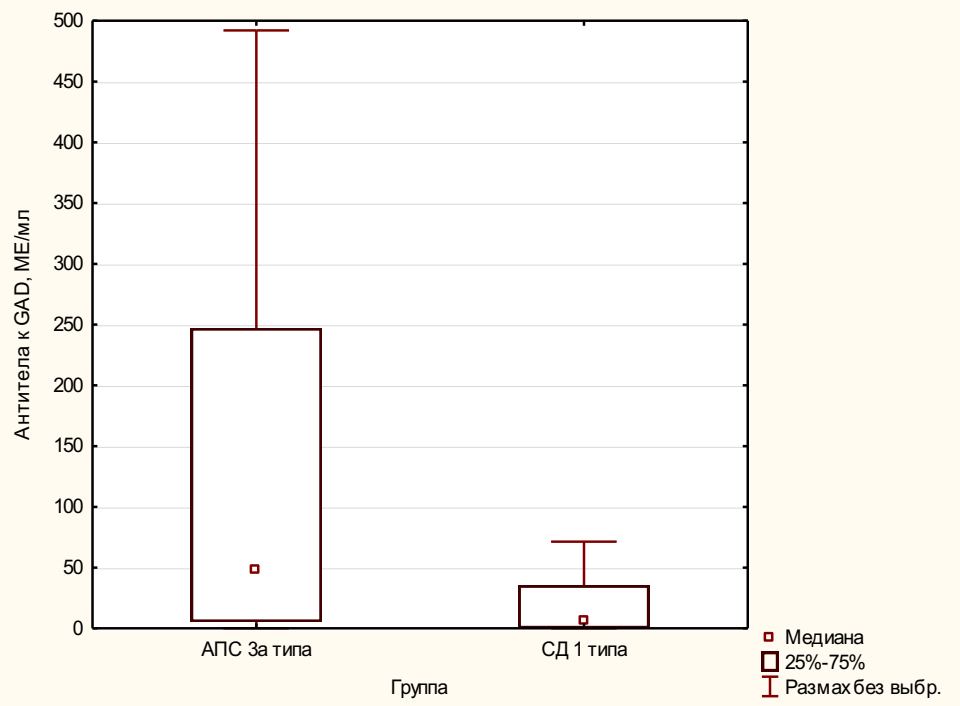


Рисунок 2 – Уровни антител к GAD у пациентов с АПС 3а типа и СД 1-го типа со стажем заболевания более 3 лет

Таким образом, установлено, что высокий уровень антител к ZnT8 ассоциирован с сопутствующими аутоиммунными тиреопатиями у детей с малым стажем СД 1-го типа (менее 3 лет), а персистенция высокого титра антител к GAD — у пациентов с длительностью заболевания более 3 лет.

Точные причины ассоциации аутоантител к GAD и ZnT8 с АИТЗ у пациентов с СД 1-го типа остаются неясными. Учитывая наличие данных об экспрессии GAD и ZnT8 в щитовидной железе, можно предположить, что наличие антител к указанным антигенам у пациентов с АПС 3а типа может являться не только маркером СД 1-го типа, но и отражать иммунную реакцию тиреоидной ткани [3, 6]. Кроме того, у пациентов с сочетанием СД 1-го типа и АИТЗ выявлена более высокая поликлональность в распознавании эпитопов GAD и распространенность наличия двух и более подклассов IgG антител к GAD по сравнению с лицами с изолированным СД 1-го типа. Таким образом, повышенная выработка антител к GAD у пациентов с АПС 3а типа может быть связана с активацией поликлонального ответа В-лимфоцитов на данный антиген в щитовидной железе [3].

С помощью ROC-кривых получены отсекающие значения уровня антител к ZnT8 для детей со стажем СД 1-го типа до 3 лет (460 МЕ/мл) и антител к GAD для пациентов, болеющих диабетом более 3 лет (43 МЕ/мл) для формирования групп с высоким риском сопутствующих аутоиммунных тиреопатий (таблица 4).

Таблица 4 – Доля (%) пациентов с высокими титрами антител к ZnT8 и GAD в зависимости от стажа СД в исследуемых группах

№	Критерий	АПС 3а типа, %	СД 1-го типа, %	ОШ, 95% ДИ	Статистическая значимость, p
1	Стаж СД 1-го типа ≤ 3 лет, уровень антител к ZnT8 > 460 МЕ/мл	68,2	26,2	6,03 [1,95–18,70]	0,00270
2	Стаж СД 1-го типа > 3 лет, уровень антител к GAD > 43 МЕ/мл	54,5	17,3	5,73 [1,90–17,31]	0,00200
3	Совокупность критериев 1 и 2 пунктов	61,4	21,3	5,88 [2,69–12,85]	<0,00001

Полученные нами результаты схожи с данными французского исследования L. Marchand, где установлено, что большинство детей с впервые выявленным СД 1-го типа и положительными антителами к ТПО имели титры ZnT8A > 500 МЕ/мл [7]. В результате сравнительного анализа распространенности разных видов островковых антител статистически значимой разницы между группами не установлено (таблица 5). Однако у пациентов с АПС 3-го типа отмечена значительно более высокая частота наличия множественных (3 и более) позитивных антител к островковым антигенам (64,3 %) по сравнению с группой СД 1-го типа (34,1 %), p=0,0022, ОШ 3,48 [1,6–7,54].

Таблица 5 — Доля (%) пациентов с положительными антителами к островковым антигенам и с разным количеством видов антител в исследуемых группах

Параметр	АПС 3а типа, %	СД 1-го типа, %	Статистическая значимость отличий, p
Антитела к GAD	81,8	66,7	0,1044
Антитела к ZnT8	84,4	75,8	0,2756
Антитела к IA-2	63,6	57,1	0,5757
Антитела к инсулину	19,0	18,0	1,0000
0 положительных антител	4,8	7,1	1,0000
1–2 положительных антитела	31,0	58,8	0,0045
3–4 положительных антитела	64,3	34,1	0,0022

При этом у мальчиков обнаружена более сильная ассоциация множественных позитивных островковых антител с АИТЗ (ОШ 5,42 [1,53–19,17], p=0,0088), чем у девочек (ОШ 2,75 [1,00–7,57], p=0,0509). Данная закономерность согласуется с результатами B. Jonsdottir и др., которые подчеркивали, что, хотя аутоиммунные тиреопатии чаще встречаются у девочек с СД 1-го типа, у мальчиков они в большей степени связаны с островковым аутоиммунитетом [5].

Заключение. Установлено, что у детей с СД 1-го типа разные маркеры островкового аутоиммунитета ассоциированы с АИТЗ в зависимости от стажа заболевания.

Среди пациентов с малой длительностью СД (< 3 лет) в группу повышенной вероятности развития аутоиммунных тиреопатий можно выделить детей с содержанием антител к ZnT8 > 460 МЕ/мл. У детей со стажем СД > 3 лет маркером вероятного развития АИТЗ является персистенция высокого титра антител к GAD > 43 МЕ/мл. Выявлена ассоциация множественных положительных антител к островковым антигенам с тиреоидным аутоиммунитетом у пациентов с СД 1-го типа. Перечисленные критерии могут быть использованы для выделения групп высокого риска формирования АПС 3а типа среди детей с СД 1-го типа.

Список цитированных источников

1. Ogarek, N. Thyroid diseases — ally or enemy of type 1 diabetes in children and adolescents? / N. Ogarek, A. Mrówka, P. Jarosz-Chobot // Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 117–122.

2. Thyroid and Islet Autoantibodies Predict Autoimmune Thyroid Disease at Type 1 Diabetes Diagnosis / B. Jonsdottir [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102, № 4. – P. 1277–1285.

3. Kawasaki, E. Anti-Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes / E. Kawasaki // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 12.

4. Childhood thyroid autoimmunity and relation to islet autoantibodies in children at risk for type 1 diabetes in the diabetes prediction in skåne (DiPiS) study / B. Jonsdottir [et al.] // Autoimmunity. – 2018. – Vol. 51, № 5. – P. 228–237.

5. The longitudinal loss of islet autoantibody responses from diagnosis of type 1 diabetes occurs progressively over follow-up and is determined by low autoantibody titres, early-onset, and genetic variants / C. L. Williams [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2022. – Vol. 210, № 2. – P. 151–162.

6. Analysis of diabetes-associated autoantibodies in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases / M. Rydzewska [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2019. – Vol. 32, № 4. – P. 355–361.

7. Very high titres of ZnT8 autoantibodies at type 1 diabetes onset and presence of autoantibodies related to other autoimmune disorders / L. Marchand [et al.] // Diabetes & Metabolism. – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 73–74.

Association of insular autoimmunity markers with autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes mellitus

Volkava N. V.[1], Solntsava A. V.[1], Dashkevich E. I.[2]
[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;
[2]10th City Clinical Hospital Minsk, Republic of Belarus

The article provides an analysis of the relationship of antibodies to islet antigens: (glutamate decarboxylase (GAD), zinc transporter 8 (ZnT8), islet antigen-2 (IA-2A) and insulin) with autoimmune thyroid diseases in children with type 1 diabetes (T1DM). We found that distinct islet antibodies are associated with thyroid pathology in patients with different T1DM duration. Among patients with T1DM duration less than 3 years, a high (> 460.0 IU/ml) level of ZnT8 antibodies was prognostic in relation to autoimmune thyropathies, and in patients with T1DM duration more than 3 years — the persistence of GAD antibodies > 43.0 IU/ml. The association of multiple (3 or more) positive antibodies to islet antigens with thyroid autoimmunity was revealed. These criteria can be used in identifying high-risk groups of autoimmune polyglandular syndrome type 3a among children with T1DM.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, autoimmune thyroid diseases, islet antibodies.

Поступила 05.06.2024

УДК 577.21:[577.213.7:578.2'21]

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДНК TORQUE TENO VIRUS

Воропаев Е. В.[1], Осипкина О. В.[1], Воропаева А. В.[2], Рымко А. Н.[3], Акалович С. Т.[3], Мицура В. М.[1,2], Шевченко Н. И.[2]

[1]Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь,
[2]Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь,
[3]ООО «АртБиоТех», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Torque teno virus (TTV) — безоболочечный, одноцепочечный ДНК-вирус принадлежащий к семейству Anelloviridae. Согласно литературным данным, широко распространен среди населения, частота встречаемости варьирует в разных популяциях и географических регионах. Не доказана связь TTV ни с одним конкретным заболеванием человека, существует предположение, что этот вирус является одним из основных компонентов человеческого вирома. В последние годы растет число исследований, в которых TTV изучается как маркер иммунного статуса человека среди различных групп пациентов с ослабленным иммунитетом. Процесс изучения особенностей вируса осложнен отсутствием стандартизованных методов обнаружения. Разработанный метод мультиплексной ПЦР в реальном времени с использованием оригинальных специально подобранных олигонуклеотидных праймеров и молекулярных зондов, состава реакционной смеси и программы амплификации позволяет проводить выявление и количественное определение ДНК TTV человека в образцах биологического материала.

Ключевые слова: Torque teno virus, количественная оценка, полимеразная цепная реакция, лабораторная диагностика.

Введение. Семейство вирусов Anelloviridae (Анелловирусы) инфицирует широкий спектр видов млекопитающих. У человека были идентифицированы три рода этого вирусного семейства: Alphatorquevirus, Betatorquevirus и Gammatorquevirus, которые включают 26, 38 и 15 видов соответственно, каждый из которых обладает генетическим разнообразием [1]. Капсид этих вирусов икосаэдрический, нуклеокапсид не имеет липидной оболочки, геном представляет собой кольцевую одноцепочечную ДНК с отрицательной полярностью размером от ~2,0 до 3,9 килобаз (кб), а общий диаметр частиц составляет около 18–30 нм [2]. TTV относится к Alphatorquevirus. Таксономия Anelloviridae регулярно обновляется, согласно Международному комитету по таксономии вирусов, все названия видов приводят в биномиальном формате, таким образом, Alphatorquevirus homin 1 — новое название вида Torque teno virus 1.

Анелловирусы являются одними из самых распространенных человеческих вирусов, считаются частью человеческого вирома. Частота выявления варьирует в разных регионах и группах населения, тем не менее, в некоторых исследованиях обнаружение TTV достигает 80 % и выше [3]. Показано содержание Anelloviridae в различных биологических тканях и жидкостях, таких как кровь, слюна, моча, желчь, соскобы слизистой носоглотки, биоптаты печени, лимфоузлы, костный мозг и так далее, что обусловливает разные пути передачи вирусов, включая парентеральный, половой, вертикальный и, возможно, фекально-оральный.

Роль TTV в развитии тех или иных заболеваний до сих пор является предметом дискуссий. Ввиду широкой его распространенности, в том числе и среди здоровых людей, существует вероятность коинфекции с другими вирусами, ряд исследований посвящены изучению этого вопроса. В последние годы растет число работ, в которых TTV изучается как маркер иммунного статуса человека среди различных групп пациентов с ослабленным иммунитетом. Например, в последнее десятилетие проведено немало исследований по использованию неинвазивных биомаркеров при трансплантации почек и печени, и TTV был использован в качестве биомаркера иммуносупрессии, поскольку количество копий вируса в периферической крови может отражать интенсивность иммуносупрессии [4, 5]. При проведении такого рода исследований большое значение имеет не только выявление вируса, но и количественная оценка вирусной нагрузки.

TTV выявляют с помощью разных форматов ПЦР: стандартная, гнездовая ПЦР (nested-PCR), ПЦР в реальном времени (real-time PCR), однако методы выявления не стандартизированы. Вследствие высокой генетической гетерогенности генома TTV выявление зависит от использованных праймеров, биологического материала. Как правило, при изучении TTV исследователи вынуждены разрабатывать и использовать собственные тест-системы (in-house тест-системы) для выявления данного вируса и его количественной оценки, работы в этом направлении ведутся и в Республике Беларусь [6].

При разработке таких тест-систем нужно учитывать ряд требований, таких как выбор биологического материала, его отбор и хранение; экстракция нуклеиновых кислот; подбор праймеров, зондов, контролей и калибраторов; условия проведения ПЦР; определение эффективности анализа (эффективность амплификации, коэффициент корреляции, предел обнаружения и так далее). Так, при подборе праймеров для выявления TTV необходимо учесть, что геном TTV состоит из кодирующего и некодирующего регионов (UTR). Кодирующий регион включает несколько открытых рамок считывания и является вариабельным, поэтому его использование для проведения ПЦР приводит к снижению частоты выявления, в отличие от более стабильного некодирующего. Для увеличения аффинности к мишени и биостабильности в праймерах и зондах для ПЦР применяют LNA-модификации (locked nucleic acid). LNA-модификации, увеличивая температуру плавления олигонуклеотида на 2–4 °C, улучшают эффективность гибридизации с мишенью за счет формирования фиксированной конформации углеводного фрагмента, образованного метиленовым мостиком между атомом кислорода в 2'-положении и углеродом в 4'-положении.

Несмотря на быстрое накопление знаний о TTV и других анелловирусах, многие вопросы остаются нерешенными, а их значение для здоровья человека остается неизвестным. Распространено мнение о непатогенности Anelloviridae, одним из подтверждений которого является факт их высокой представленности в вироме человека, широкого распространения, «вездесущести». Однако патогенность некоторых вирусов была доказана спустя продолжительное время после их открытия, и такая вероятность существует и в отношении TTV [7].

Цель работы – разработать метод для выявления и количественного определения ДНК TTV человека в биологическом материале на основе ПЦР и в реальном времени.

Материалы и методы. Исследования проводились на базе научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

В качестве биологического материала для отработки метода использовали лейкоцитарную массу периферической крови пациентов, находившихся на стационарном лечении в гематологическом отделении (ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь) по поводу злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной ткани (коды МКБ-10: С90–С92). Участники исследования (N=21, 38 % мужчин, медиана возраста [Q1; Q3] [min; max] 64 года [42; 73] [19; 87]) являлись жителями Гомеля или Гомельской области, были информированы о целях исследования и предстоящих процедурах (получено информированное письменное согласие).

Для выявления и количественного определения ДНК TTV человека использован метод, основанный на ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией, во время которой флуоресцентно-меченые олигонуклеотидные зонды гибридизуются с комплементарным участком амплифицируемой ДНК-мишени, что приводит к нарастанию интенсивности флуоресценции. Накопление специфического продукта амплификации регистрируют путем измерения интенсивности флуоресцентного сигнала.

Выявление и определение количества ДНК TTV включало 2 этапа: экстракцию ДНК из образцов биологического материала и мультиплекс-ПЦР (одновременная амплификация) консервативного некодирующего участка ДНК TTV и участка ДНК β-глобинового гена человека, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля, что позволяет контролировать адекватность взятия биологического материала, его хранения, экстракции и амплификации. β-глобиновый ген является участком генома человека, должен присутствовать в образце в количестве, эквивалентном количеству клеток (10^3–10^5 геномов).

Экстракцию нуклеиновых кислот из образцов биологического материала проводили с использованием набора реагентов «РИБО-преп» («Амплисенс» ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация) согласно инструкции производителя.

Дизайн праймеров и зондов проводили с использованием программ для подбора и анализа олигонуклеотидных праймеров Primer-BLAST (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast), Primer3Plus (https://www.primer3plus.com/index.html). Синтез праймеров и зондов осуществлен в ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь).

Нуклеотидная последовательность праймеров и TaqMan-зонда для выявления ДНК TTV:

ttv-прямой-5'-CC[+G]AATG[+G][+C]TGAGTT-3' ([+N] — LNA-модификация),

ttv-обратный-5'-GCCCCttGACtBCGGt-3',

ttv-зонд-HEX-CGGCACCCGCCCT-MGB.

Нуклеотидная последовательность праймеров и TaqMan-зонда для выявления участка ДНК β-глобинового гена человека:

β-глобин-F-5'-TGCACGTGGATCCTGAGAACT-3',

β-глобин-R-5'-AATTCTTTGCCAAAGTGATGGG-3',

β-глобин-зонд-5'-FAM-CACCCACCCCAGCAAGGACACTG-BHQ1-3'.

В качестве положительного контроля и для проведения количественной оценки использованы ДНК-калибраторы (К1, К2, К3, К4, К5) — синтетические фрагменты, содержащие вставки 5-UTR области ДНК TTV и участка ДНК β-глобинового гена человека, с разными концентрациями (К1 — 10^3 копий/мл, К2 — 10^4 копий/мл, К3 — 10^5 копий/мл, К4 — 10^6 копий/мл, К5 — 10^7 копий/мл). ДНК-калибраторы используются для построения калибровочной прямой для обеих ПЦР: амплификации участка ДНК TTV и участка ДНК β-глобинового гена, а также в качестве положительных контролей.

Проведение реакции амплификации, анализ и учет результатов проводили при помощи амлификатора Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия).

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 12.0. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка, описательная статистика данных, распределение которых не соответствовало нормальному, приведена в виде медианы и размаха (минимальное и максимальное значения, интерквартильный размах).

Результаты и их обсуждение. Сконструирована in-house тест-система в формате мультиплекс для референсного и таргетного участков ДНК, использованы реагенты производства ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь). С учетом использования оригинальных олигонуклеотидов проведен подбор условий амплификации мультиплексной ПЦР.

Программа апмлификации: денатурация 1 цикл — 95 °С, 15 мин; 45 циклов (95°С — 5 с,

63°C — 10 с, 67°C — 10 с), каналы детекции HEX/Yellow (TTV) и FAM/Green (β-глобин). Состав амплификационной смеси (общий объем — 30 мкл): деионизированная вода, 3х премикс ArtMix ДНК-полимераза, 25 мМ dНТФ, праймеры и TaqMan-зонды для выявления ДНК TTV и β-глобинового гена человека, ДНК анализируемого образца. В каждую постановку включали анализируемые образцы, калибраторы и отрицательный контрольный образец.

В качестве отрицательного контрольного образца использован буферный раствор, не содержащий искомые ДНК, прошедший все этапы пробоподготовки.

Полученные данные (кривые накопления флуоресцентного сигнала) анализировали с помощью программного обеспечения используемого амлификатора, установка настроек проведена в соответствии с инструкцией. Интерпретация построена на основании наличия или отсутствия пересечения кривой флуоресценции с пороговой линией (значение Ct). Данные считаются валидными, если получены правильные результаты для контролей (представлены в таблице 1).

Таблица 1 — Результаты для контролей

Контроль	Контролируемый этап анализа	Значение порогового цикла (Ct) по каналу FAM/Green	Значение порогового цикла (Ct) по каналу HEX/Yellow
К1, К2, К3, К4, К5	ПЦР, экстракция	Определено	Определено
К-	ПЦР, экстракция	Отсутствует	Отсутствует

Для калибраторов К1, К2, К3, К4, К5 должны детектироваться характерные кинетические кривые по каждому из каналов (FAM/Green и HEX/Yellow). Кривые накопления флуоресцентного сигнала калибраторов по каналам FAM/Green и HEX/Yellow приведены для примера на рисунках 1 и 2.

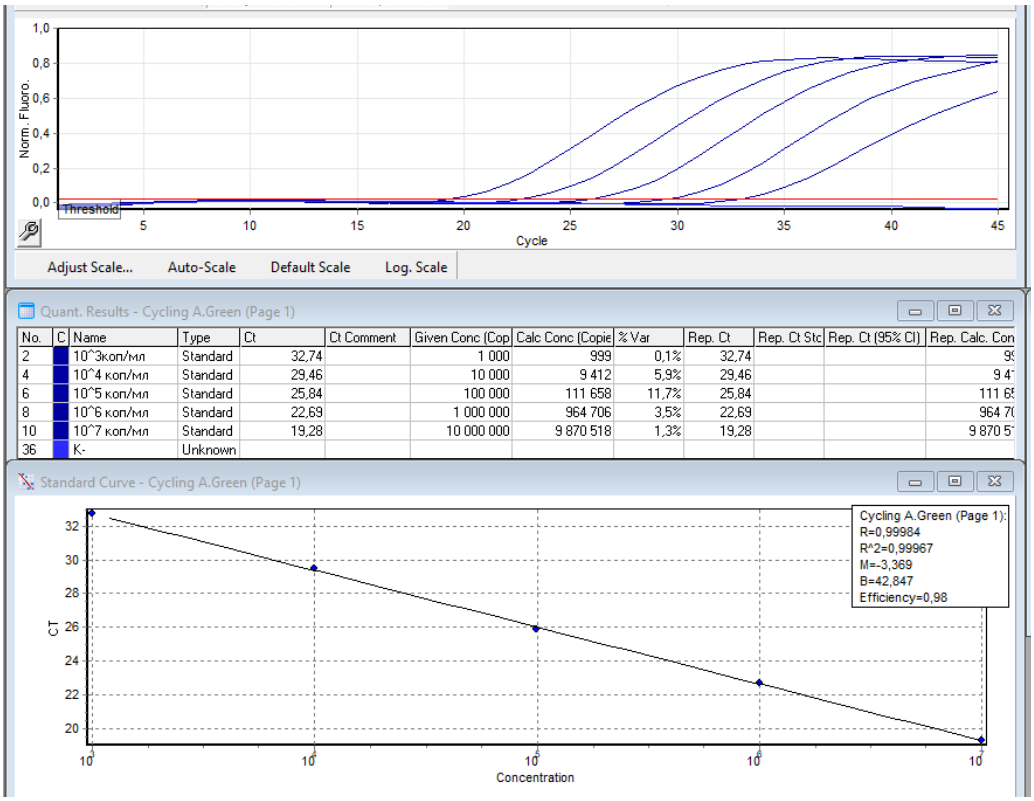
Отсутствие характерной кинетической кривой по каналу FAM/Green (канал ВКО) является свидетельством ингибирования ПЦР или недостаточного количества биоматериала (ложноотрицательный результат). Наличие характерных кинетических кривых хотя бы по одному из детектируемых каналов в отрицательном контрольном образце свидетельствует о загрязнении реакционной смеси или расходных материалов и некорректности постановки (ложноположительный результат). При несоответствии результатов для контролей проводят повторное исследование для всех образцов, начиная со стадии экстракции.

Для построения калибровочной прямой вносят концентрации калибраторов, проводят оценку наклона, величины амплификации (E) и коэффициента корреляции (R^2), оптимальные значения составляют — 3,322, 1 (100 %) и 0,99, соответственно.

При получении значений параметров, близких к оптимальным, можно использовать количественные значения для расчета вирусной нагрузки ДНК TTV в биологических образцах. Калибровочные прямые для анализа по каждому из каналов (FAM/Green и HEX/Yellow) приведены для примера на рисунках 1 и 2.

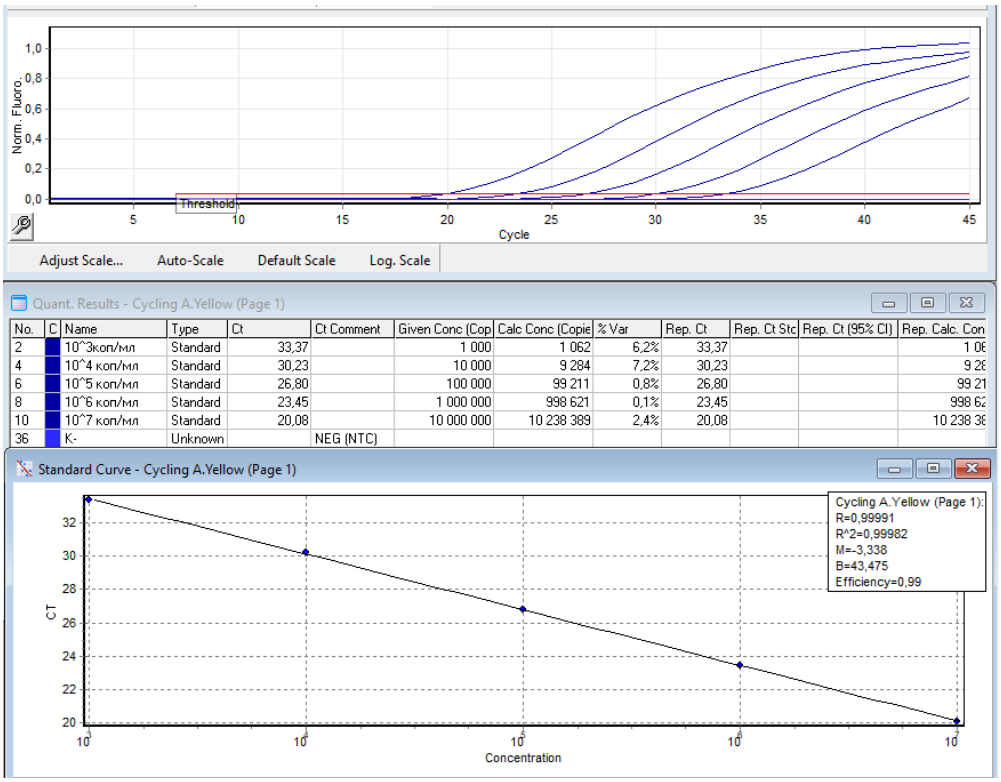
Аналитическая специфичность разработанных олигонуклеотидов и зондов определена in silico с помощью программного приложения BLAST (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/).

Аналитическая чувствительность метода — наименьшее количество вещества (LOD — limit of detection, предел детекции), которое можно выявить с уровнем достоверности 95 % без точного количественного определения, оценена с использованием серии разведений и составила 500 копий/мл.



No.	C	Name	Type	Ct	Ct Comment	Given Conc (Cop	Calc Conc (Copie	% Var	Rep. Ct	Rep. Ct Stc	Rep. Ct (95% CI)	Rep. Calc. Con
2		10^3коп/мл	Standard	32,74		1 000	999	0,1%	32,74			9
4		10^4 коп/мл	Standard	29,46		10 000	9 412	5,9%	29,46			9 4
6		10^5 коп/мл	Standard	25,84		100 000	111 658	11,7%	25,84			111 6
8		10^6 коп/мл	Standard	22,69		1 000 000	964 706	3,5%	22,69			964 7
10		10^7 коп/мл	Standard	19,28		10 000 000	9 870 518	1,3%	19,28			9 870 5
36		K-	Unknown									

Рисунок 1 – Кривые накопления флуоресцентного сигнала калибраторов (К1 — 10^3 копий/мл, К2 — 10^4 копий/мл, К3 — 10^5 копий/мл, К4 — 10^6 копий/мл, К5 — 10^7 копий/мл) и калибровочная прямая, анализ по каналу FAM/Green



No.	C	Name	Type	Ct	Ct Comment	Given Conc (Cop	Calc Conc (Copie	% Var	Rep. Ct	Rep. Ct Stc	Rep. Ct (95% CI)	Rep. Calc. Con
2		10^3коп/мл	Standard	33,37		1 000	1 062	6,2%	33,37			1 0
4		10^4 коп/мл	Standard	30,23		10 000	9 284	7,2%	30,23			9 2
6		10^5 коп/мл	Standard	26,80		100 000	99 211	0,8%	26,80			99 21
8		10^6 коп/мл	Standard	23,45		1 000 000	998 621	0,1%	23,45			998 6
10		10^7 коп/мл	Standard	20,08		10 000 000	10 238 389	2,4%	20,08			10 238 3
36		K-	Unknown		NEG (NTC)							

Рисунок 2 – Кривые накопления флуоресцентного сигнала калибраторов (К1 — 10^3 копий/мл, К2 — 10^4 копий/мл, К3 — 10^5 копий/мл, К4 — 10^6 копий/мл, К5 — 10^7 копий/мл) и калибровочная прямая, анализ по каналу HEX/Yellow

Для количественного теста расчет концентрации выражен в формате «логарифм копий ДНК искомого вируса на стандартное количество клеток человека (10^5)», который широко используется при количественной оценке ДНК вирусов в пробах ДНК при экстракции тотальной ДНК из цельной крови, лейкоцитов крови, биоптатов (приведен в инструкциях по применению наборов, например «АмплиСенс», Российская Федерация). Коэффициент пересчета: 10^5 клеток = 2×10^5 геномов человека.

Формула для расчета вирусной нагрузки TTV:

$$\lg \text{копий ДНК TTV} / 10^5 \text{ клеток} = \lg \frac{\text{число копий ДНК TTV в ПЦР-пробе}}{\text{число копий ДНК β-глобина в ПЦР-пробе}} \cdot 2 \cdot 10^5$$

В результате проведения мультиплекс-ПЦР определены наличие ДНК TTV и его вирусная нагрузка в образцах биологического материала (лейкоцитах крови) у пациентов группы исследования. ДНК TTV выявлена у 81 % (17) пациентов группы исследования, медианное значение (median [Q1; Q3] [min; max]) вирусной нагрузки lg (копий ДНК TTV/10^5 клеток) в лейкоцитах крови составило 3,04 [2,23; 4,47] [1,67; 8,75]).

Заключение. Подобраны оригинальные праймеры и TaqMan-зонды, сконструирована in-house тест-система в формате мультиплекс для референсного и таргетного участков ДНК, подобран состав реакционной смеси, программа амплификации, алгоритм учета и анализа данных для выявления и количественного определения ДНК TTV человека. Разработанный метод мультиплексной ПЦР в реальном времени с использованием оригинальных специально подобранных олигонуклеотидных праймеров и молекулярных зондов, состава реакционной смеси и программы амплификации позволяет проводить выявление и количественное определение ДНК TTV человека в образцах биологического материала.

Список цитированных источников

1. Virus Taxonomy: 2023 Release International Committee on Taxonomy of Viruses [Electronic resource]. – Mode of access: https://ictv.global/taxonomy. – Date of access: 20.08.2024.

2. The mysterious anelloviruses: investigating its role in human diseases / M. Sabbaghian [et al.] // BMC Microbiol. – 2024. – Vol. 24. – Art. 40.

3. TTV and other anelloviruses: The astonishingly wide spread of a viral infection / P. G. Spezia [et al.] // Asp. Mol. Med. – 2023. – Vol. 1.

4. Gupta, G. Biomarkers in Kidney Transplantation: A Rapidly Evolving Landscape / G. Gupta, A. Athreya, A. Kataria // Transplantation. – 2024. – July 18.

5. Mrzljak, A. Torque teno virus in liver diseases and after liver transplantation / A. Mrzljak, T. Vilibic-Cavlek // World J. Transplant. – 2020. – Vol. 10, N 11. – P. 291–296.

6. Тест-система для проведения ПЦР в режиме реального времени для обнаружения ДНК TTV в биологическом материале / В. М. Семенов [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2024. – Т. 8, № 1. – С. 36–41.

7. Focosi, D. The Emerging Tool of the Human Anellovirome / D. Focosi, P. G. Spezia, F. Maggi // Viruses. – 2024. – Vol. 16, N 6. – Art. 990.

Molecular genetic method for the quantification of Torque Teno Virus DNA

O. V. Osipkina[1], E. V. Voropaev[1], A. V. Voropaeva[2], A. M. Rymko[3], S. T. Akalovich[3], V. M. Mitsura[2], N. I. Shevchenko[2]

[1]Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

[2] Republican Research Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus.

[3] ArtBioTech LLC, Minsk, Republic of Belarus

Torque teno virus (TTV) is a non-enveloped, single-stranded DNA virus belonging to the family Anelloviridae. According to the literature, it is widespread in the population, with incidence varying in different populations and geographical regions. TTV has not been proven to be associated with any specific human disease; there is a suggestion that this virus is a major component of the human virome. In recent years, a growing number of studies have examined TTV as a marker of human immune status among different groups of immunocompromised patients. The process of studying the features of the virus is complicated by the lack of standards based detection methods. A multiplex real-time-PCR analysis has been developed by using original specially selected oligonucleotide primers and molecular probes, reaction mixture composition and amplification program for the detection and quantitative assessment of human TTV DNA in biological material samples.

Keywords: Torque teno virus, quantification, PCR, laboratory diagnosis.

Поступила 05.06.2024

УДК 612.112.92: [616.233-002.2+616.248]-074-053.2

АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО НЕЙРОТОКСИНА В КРОВИ И МОЧЕ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ БРОНХИАЛЬНЫМИ ОБСТРУКЦИЯМИ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Гаевская Е. А., Ходосовский Н. М.

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

Реферат. Статья посвящена поиску новых биомаркеров, используемых для верификации диагноза бронхиальной астмы. Отсутствие в настоящее время общепринятого метода диагностики у детей дошкольного возраста, а также критериев для определения пациентов в группу риска по развитию БА определяет актуальность проводимых исследований. По имеющимся оценкам, за последние годы число пациентов с астмой составило около 300 миллионов человек, и было зарегистрировано 455 000 случаев смерти. Низкая масса тела при рождении, недоношенность, воздействие табачного дыма и других источников загрязнения воздуха, а также вирусные респираторные инфекции увеличивают риск развития БА. Соответственно, важно определять пациентов в группу риска по развитию астмы и своевременно диагностировать заболевание на ранних этапах развития.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, эозинофильный нейротоксин.

Введение. Согласно обновленному (GINA-2019) определению, БА является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием

респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди, кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с обструкцией дыхательных путей.

Астма является одним из распространенных заболеваний, которое занимает 5-е место в мире после заболеваний сердца, острого нарушения мозгового кровообращения, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Это заболевание, которое значительно снижает качество жизни пациентов и приводит к инвалидности, к развитию жизнеугрожающих состояний, что требует увеличения затрат ресурсов здравоохранения. По данным ВОЗ, около 300 миллионов человек в мире страдает астмой. По эпидемиологическим исследованиям в общей популяции БА болеет до 10 % детей и около 3–4 % взрослых [1]. В 2023 г. в Республике Беларусь зафиксировано 73 219 случаев БА у взрослых, при этом 4 326 случаев — впервые установленные в течение года [0]. БА включена в Глобальный план действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, а также в принятую Организацией Объединенных Наций Повестку дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. Основными составляющими программы помощи пациентам с БА в Республике Беларусь являются: обучение пациентов и медицинских работников современным принципам диагностики и лечения астмы; обеспечение пациентов необходимыми современными лекарствами; составление для каждого пациента плана лечения как при стабильном состоянии, так и при обострении болезни; проведение эпидемиологических исследований в стране для выяснения истинной картины распространения астмы и положения дел с эффективностью диагностических и лечебных мер [0].

Немаловажным вопросом является проблема астмы у детей. Обычно заболевание развивается в раннем возрасте. Часто приступы бронхиальной обструкции индуцированы вирусной инфекцией и являются достаточно распространенным и рецидивирующим состоянием у детей до 6 лет [0]. Еще одна часть детей из группы часто болеющих имеют симптомы, похожие на астму, у которых в анамнезе отмечается затяжной кашель после перенесенной острой респираторной инфекции. В данном случае при проведении дифференциальной диагностики большую роль играет лабораторная и инструментальная диагностика астмы, которая у детей дошкольного возраста имеет свои особенности. Спирометрия и пикфлоуметрия не используются у детей до 6 лет в связи с невозможностью правильно выполнять инструкции. Уровень сенсибилизации к ингаляционным аллергенам в начале заболевания может быть ниже пороговых значений, необходимых для детекции с помощью методов иммуноблоттинга и даже иммунохемилюминесценции, а также при проведении прик-тестов.

Несмотря на отсутствие единых подходов к диагностике БА в раннем возрасте, лечение должно быть своевременным и должно быть направлено на устранение аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов, снижение гиперреактивности бронхов, устранение бронхиальной обструкции и предупреждение структурной перестройки стенки бронхов на начальных этапах развития заболевания. Вследствие недостаточной диагностики в раннем возрасте и неадекватной терапии БА представляет собой серьезную проблему здравоохранения во всем мире. Вышеперечисленные факты определяют необходимость поиска ранних методов диагностики аллергической природы заболеваний органов дыхания [0].

Внимание научного сообщества сейчас обращено к специфическим белкам, продуцируемым эозинофилами. В гранулах эозинофилов содержатся биологически активные белки, такие как эозинофильная пероксидаза, большой основной белок, эозинофильный катионный белок и эозинофильный нейротоксин (ЭН). По мнению многих авторов, по уровню ЭН можно судить об активности эозинофильного воспаления, а в некоторых случаях даже прогнозировать течение воспалительного процесса [0]. ЭН может определяться во многих средах: сыворотка крови, мокрота, бронхоальвеолярная жидкость, буккальные и назальные соскобы, моча и каловые массы. Показано, что у пациентов с БА отмечаются повышенные уровни ЭН. Причем высокий уровень тесно связан с более тяжелым течением заболевания, а ЭН рассматривается как наиболее точный биомаркер для диагностики, лечения и мониторинга астмы [0].

Цель работы – провести сравнительный анализ содержания ЭН в крови у детей с рецидивирующими бронхиальными обструкциями (РБО) и у пациентов с БА, а также сравнительный анализ ЭН в крови и моче у детей с БА.

Материалы и методы. Для участия в исследовании был включен 61 ребенок в возрасте от 1 до 18 лет. Дети разделены на 2 группы. В группу 1 были включены дети с РБО (n=32), в группу 2 — дети с уточнённым диагнозом БА (n=29).

Материалы для исследования: венозная кровь, моча.

Определение концентраций ЭН в сыворотке крови и в моче методом иммуноферментного анализа проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет». Забор крови из вены проводился в первой половине дня в пробирки с ЭДТА. Сыворотка хранилась в эппендорфах при t = –24 °С. Моча собиралась в пластиковые контейнеры, после чего хранилась в холодильнике при температуре +4 °С. С момента сбора в течение 3–4 ч пробы мочи доставлялись в лабораторию, где их замораживали в эппендорфах для длительного хранения при температуре — 24 °С.

Поскольку объем разовой порции выделенной мочи был неизвестен, результаты содержания ЭН в моче представлены с пересчетом на креатинин (мкг/ммоль Cr). Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10. Количественные переменные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q_1; Q_3]). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) частотами. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости $p \leq 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. Определена возрастная структура обследуемых групп. Медиана возраста детей 1-й группы составила — 10 лет [4; 12], для 2-й группы — 12 лет [5; 15]. Среди всех обследуемых детей до 10 лет было 48 % (n=29), старше 10 лет — 52 % (n=32). Однако детей в возрасте до 10 лет было больше в первой группе 69 % (n=22), в то время как во второй преобладали дети старше 10 лет — 76 % (n=22), что согласуется с литературными данными о возрастных периодах манифестации БА (рисунок 1) [0].

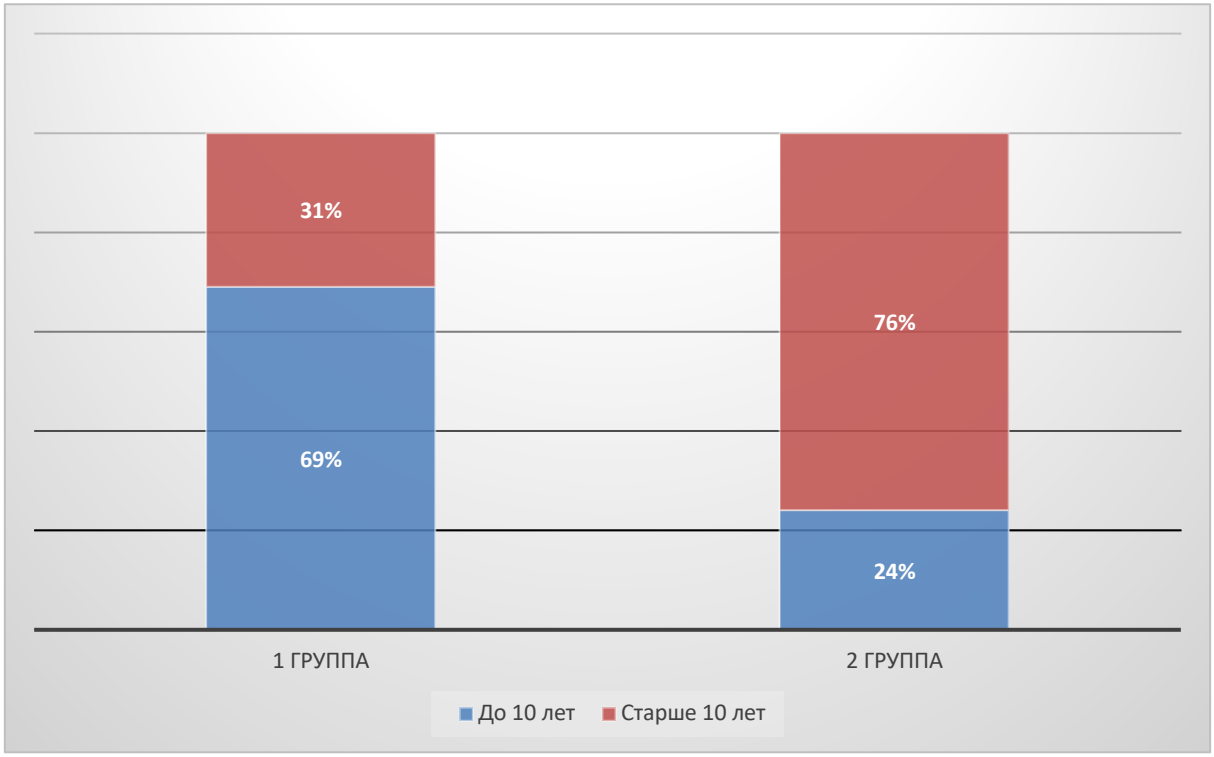


Рисунок 1 – Возрастная структура обследуемых групп

Соответственно, в 1-й группе преобладали дети с длительностью заболевания от начала появления симптомов не более 5 лет, во 2-й группе было больше детей с относительно длительным анамнезом — более 5 лет. В исследуемых группах статистически значимых гендерных различий не выявлено ($p > 0{,}05$).

Подавляющее число детей (81–86 %) было в периоде ремиссии или в межприступном периоде в обеих группах. Во 2-й группе триггерами бронхиальных обструкций у 56 % обследуемых детей были неаллергенные триггеры (физическая нагрузка, острые респираторные инфекции), а аллергенные (пыльца сезонноцветущих растений, аллергены домашних животных, клещ домашней

пыли) имели значимость у 44 % детей. В 1-й группе примерно у такого же числа детей в качестве триггера были неаллергенные стимулы (59 %), но только у 22 % была определена сенсибилизация к респираторным аллергенам, 19 % пациентов в анамнезе имели пищевую аллергию или триггеры обострений были не определены. Полученные данные свидетельствуют о том, что на ранних этапах у детей основными триггерами, вызывающими обострение и симптомы бронхиальной обструкции, являются вирусные инфекции, а сенсибилизация к респираторным аллергенам появляется позднее по мере увеличения длительности заболевания. Выявленные особенности сопоставимы с литературными данными [0]. По физическому развитию: межквартильный размах показателя z-score для индекса массы тела в 1-й группе был в пределах нормальных значений, во 2-й группе процент детей с избыточной массой тела был выше.

Существенной разницы в группах по видам вскармливания на первом году жизни также не выявлено (рисунок 2).

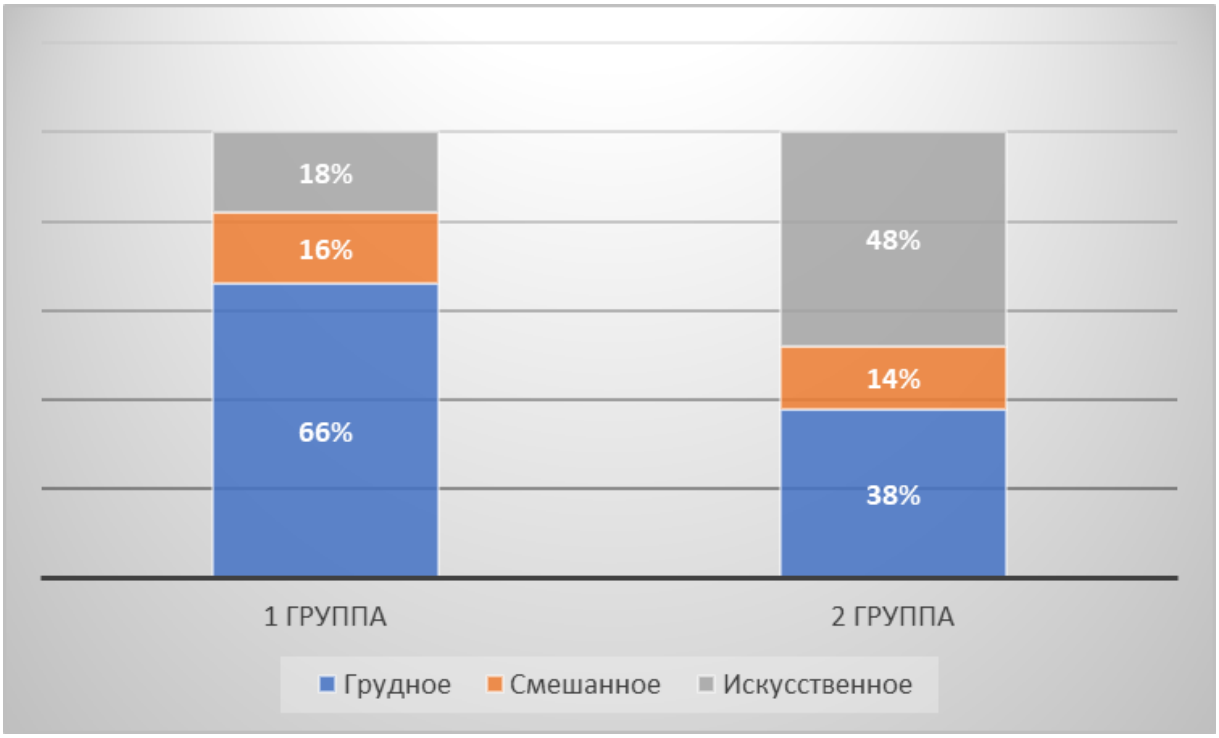


Рисунок 2 – Виды вскармливания на 1-м году жизни у обследуемых пациентов

В обеих группах в подавляющем большинстве случаев (62–66 %) наследственность по аллергическим заболеваниям была не отягощена, только треть пациентов в обеих группах имели отягощенную наследственность по аллергическим заболеваниям.

Также выполнен сравнительный анализ уровня ЭН в крови и моче. В группе детей с РБО медиана концентрации ЭН составила 4,7 [2,82; 5,63] нг/мл; у детей с БА — 5,91 [3,4; 13,66] нг/мл. У части детей 2-й группы (n=15) дополнительно определяли ЭН в моче. Медианный возраст выборки составил 12 [11; 14] лет, количество девочек — 7 пациентов (47 %) значимо не отличалось от количества мальчиков — 8 (53 %).

Группа была репрезентативной.

С помощью корреляционного анализа по Спирмену была обнаружена прямая положительная корреляционная связь средней силы между концентрацией ЭН в крови и его концентрацией в моче (r=0,57; p=0,05) (рисунок 3).

Это подтверждает правомочность использования в рутинной практике в качестве биоматериала не только крови, но и мочи, что особенно актуально в педиатрии [0].

Проведена сравнительная характеристика содержания ЭН в крови в группе пациентов с РБО и в группе с БА, также проведен анализ влияния внешних факторов на изучаемый показатель.

Концентрация ЭН у детей в группе с БА была выше (p=0,06) с тенденцией к достоверности, чем в группе детей с РБО (рисунок 4).

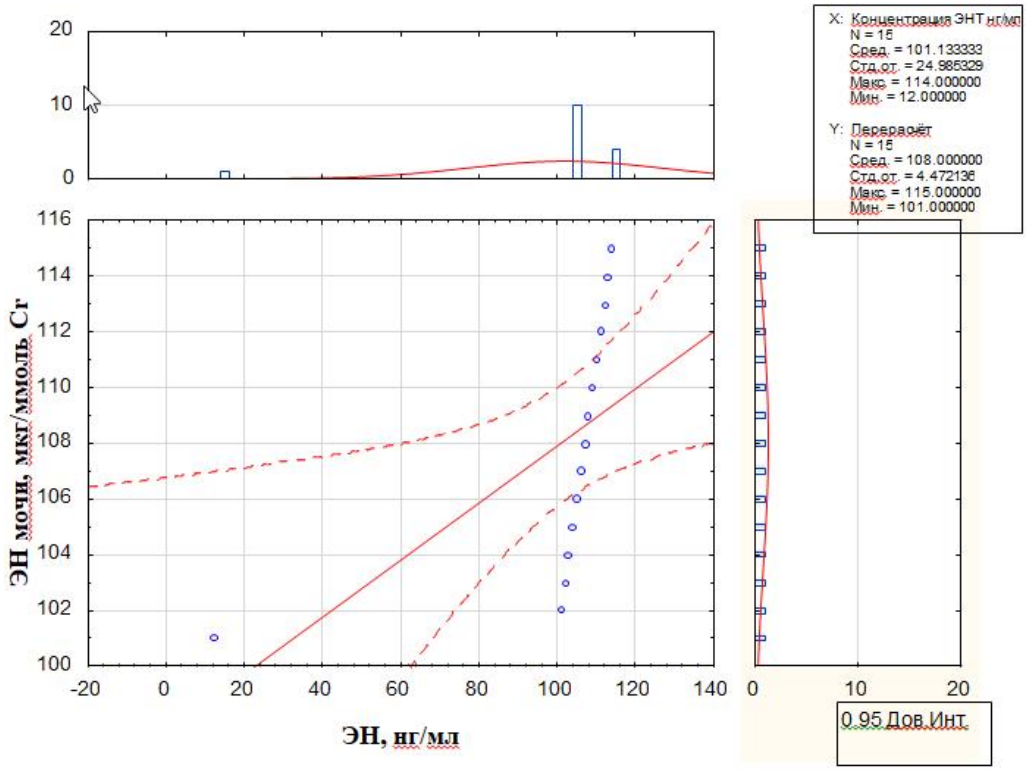


Рисунок 3 – Корреляция концентрации ЭН в крови и моче

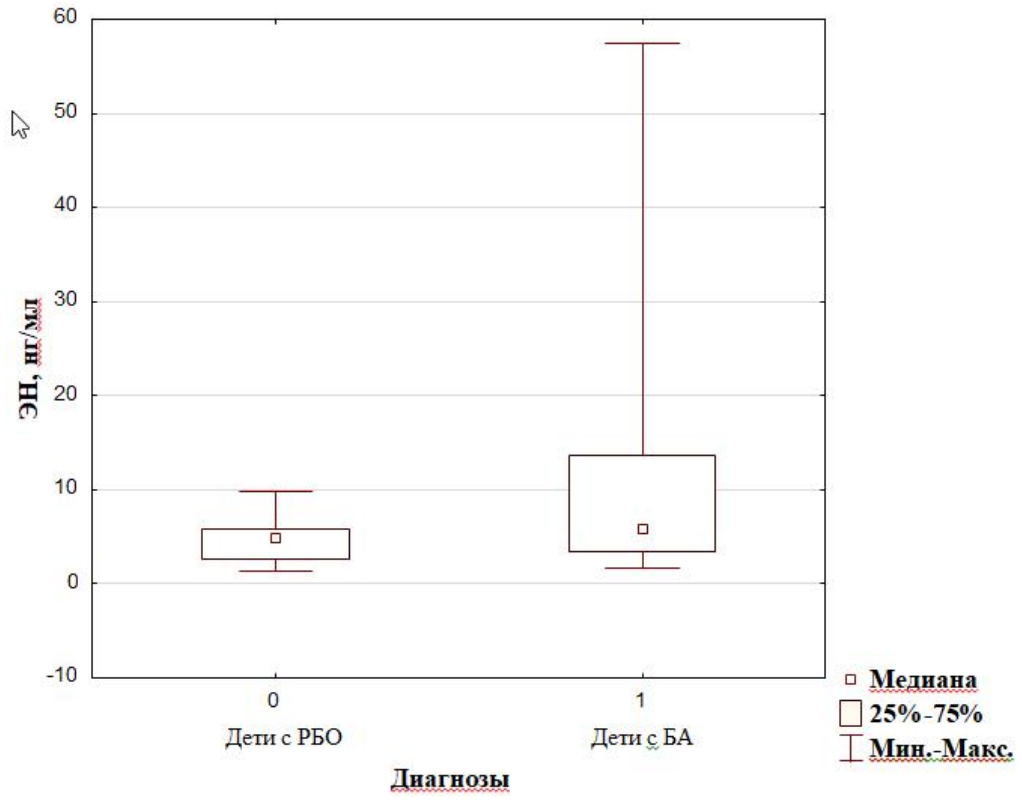


Рисунок 4 – Содержание ЭН в крови у детей с РБО и у детей с БА

Концентрация ЭН не зависела от пола и физического развития детей.

В дальнейшем мы проанализировали содержание ЭН в крови у детей вне зависимости от диагноза в возрастной группе до 10 лет (n=29) и в возрастной группе старше 10 лет (n=32) и оказалось, что в возрастной группе до 10 лет медиана была значительно ниже (4,2 [2,42; 5,39] нг/мл), чем у детей старшего возраста (5,94 [3,54; 12,33] нг/мл) (p=0,003).

Важно отметить, что медиана концентраций ЭН у детей с длительностью заболевания менее 2 лет (n=10) составила 1,7 [1,5; 2,2] нг/мл, от 2 до 5 лет (n=25) — 4,1 [3,1; 4,9] нг/мл, более 5 лет (n=26) — 9,1 [6,0; 15,4] нг/мл. Обнаружена слабая прямая положительная корреляционная связь между длительностью заболевания и концентрацией ЭН в крови (r=0,25; p=0,05). Соответственно, чем длительнее период заболевания, тем выше концентрация ЭН в сыворотке крови. Вероятно, поэтому концентрация ЭН отличалась у детей в возрастных группах до 10 лет и старше.

В зависимости от фазы заболевания в общей выборке концентрация ЭН не отличалась. Однако у детей с РБО медиана концентрации ЭН была выше (p=0,028) в фазу обострения заболевания (18,5 [13,6; 33,5] нг/мл), чем в фазу ремиссии (4,6 [2,7; 5,9] нг/мл) (рисунок 5).

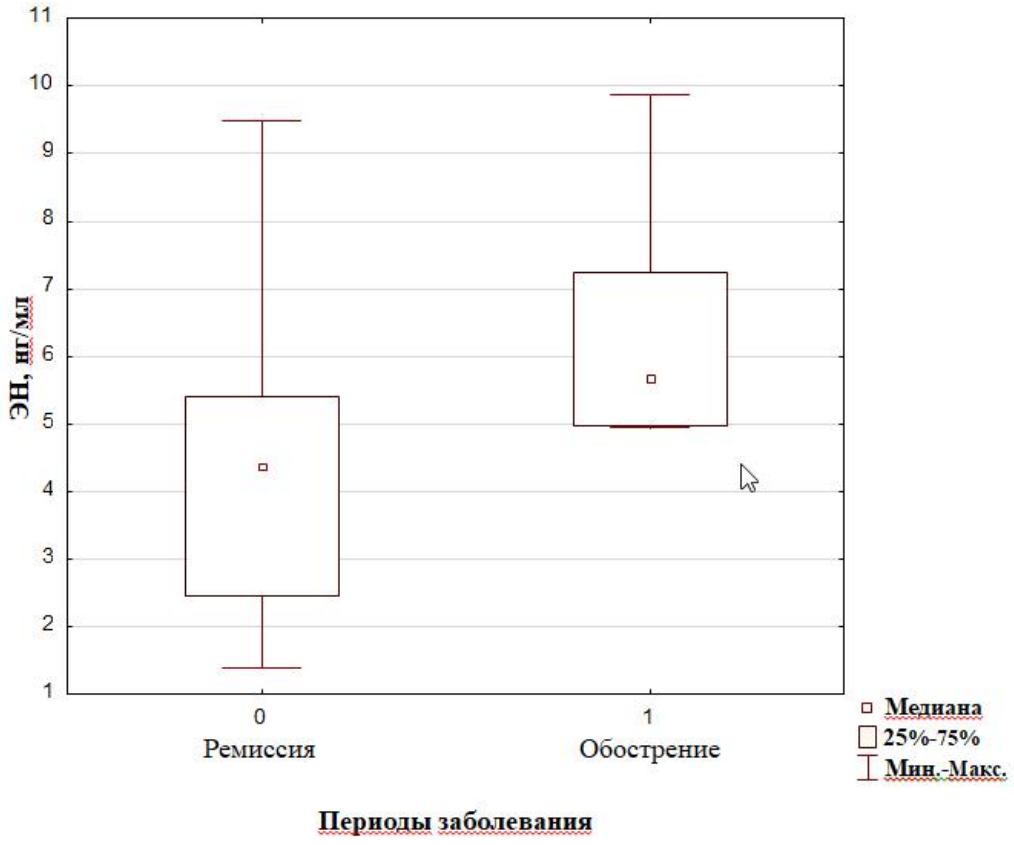


Рисунок 5 – Содержание ЭН в крови в группе детей с РБО в период ремиссии и в период обострения заболевания

В то время как у детей с диагнозом БА концентрация ЭН в различные фазы болезни не отличалась, что, вероятно, обусловлено тем, что дети получали базисное лечение, контролирующее уровень эозинофильного воспаления, в отличие от детей 1-й группы.

Существенной разницы в содержании ЭН в крови в зависимости от вида триггера бронхиальных обструкций и отягощенности семейного анамнеза по аллергии не было выявлено.

В группе детей с длительностью грудного вскармливания до 5 месяцев на первом году жизни содержание ЭН в крови на момент обследования было ниже, чем в группе детей с меньшей длительностью грудного вскармливания или другими видами питания на первом году жизни. Медиана концентрации ЭН у детей, находящихся на грудном вскармливании — 4,1 [2,6; 5,5] нг/мл, на смешанном вскармливании — 5,9 [4,9; 7,3] нг\мл,

на искусственном вскармливании — 6 [3,8; 10,7] нг/мл.

Заключение. На основании полученных данных выявлено: концентрация ЭН у детей в группе с БА выше, чем в группе детей с РБО. Таким образом, увеличение в динамике содержания ЭН у детей с РБО может стать основанием для отбора детей в группу риска развития БА и может использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия. Чем длительнее период заболевания, тем выше концентрация ЭН в сыворотке крови, что подтверждает предыдущий вывод. Уровень ЭН у детей с РБО выше в фазу обострения (p=0,05), что важно знать для правильной организации диагностического процесса и анализа динамики ЭН за определенный период времени. Пол, физическое развитие, семейный аллергоанамнез, а также вид триггера не влияли на концентрацию ЭН. Описана прямая положительная корреляционная связь между концентрацией ЭН в крови и его концентрацией в моче (r=0,57; p=0,05), что подтверждает правомочность использования в рутинной практике в качестве биоматериала не только крови, но и мочи, что особенно актуально в педиатрии. Учитывая полученные результаты, ЭН можно использовать в качестве биомаркера для определения детей в группу риска развития БА.

Список цитированных источников

1. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. – 2020. – Vol. 396. – P. 1204–1222.

2. Проблема бронхиальной астмы в Беларуси [Электронный ресурс] /Министерство Здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа : https://minzdrav.gov.by/. – Дата доступа : 30.07.2024.

3. WHO. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories: non serial Publication. World Health Organization, 2020.

4. Update on virus-induced asthma exacerbations / F. Urbani [et al.] // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2023. – Vol. 19 (10). – P. 1259–1272.

5. Prevalence estimates and risk factors for early childhood wheeze across Europe: the EuroPrevall birth cohort / A. Selby [et al.] // Thorax. – 2018. –Vol. 73 (11). – P. 1049–1061.

6. Increase in eosinophil-derived neurotoxin level in school children with allergic disease / Chang-Keun Kim [et al.] // Asia Pac Allergy. – 2022. – Vol. 12 (3). – P. 1–9.

7. Eosinophil-derived neurotoxin: a biologically and analytically attractive asthma biomarker / B. Rutten [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16 (2). – P. 1–12.

8. From preschool wheezing to asthma: Immunological determinants / K. Laubhahn [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2023. – Vol. 34 (10). – P. 1–9.

9. The enigma of eosinophil degranulation / T. Fettrelet [et al.] // Published online. – 2021. – Vol. 22 (13). – P. 1–19.

10. Urine eosinophil-derived neurotoxin: a potential marker of activity in select eosinophilic disorders / M. A. Makiya [et al.] // Allergy. –2023. – Vol. 78 (1). – P. 258–269.

Analysis of eosinophilic neurotoxin concentration in blood and urine in children with recurrent bronchial obstruction and bronchial asthma

Hayeuskaya E. A., Khodosovski N. M.
Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

The article is devoted to the search for new biomarkers used to verify the diagnosis of bronchial asthma. The current lack of a generally accepted diagnostic method for preschool children, as well as criteria for selecting patients at risk for the development of bronchial asthma, determines the relevance of the ongoing research.

Keywords: children, bronchial asthma, eosinophilic neurotoxin.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.728.2-031.74-007.17-053.2-07-08

К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ РАЗВИТИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ ПРИ РАЗНОМ ПРЕДЛЕЖАНИИ ПЛОДА И СРОКЕ ГЕСТАЦИИ

Герасименко А. М., Руденок В. В.

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

Реферат. С использованием классификации R. Graf (1984) изучены ультрасонограммы 4018 тазобедренных суставов 2009 детей первого года жизни, родившихся при разном предлежании плода и сроке гестации. Проведен анализ чувствительности и специфичности ультрасонографических угловых величин. Установлены достоверные различия в частоте встречаемости дисплазии тазобедренных суставов у детей с разным гестационным возрастом и предлежанием плода. Доказано наличие задержки созревания анатомических структур тазобедренного сустава у детей с первой степенью недоношенности в первые три месяца жизни ребенка.

Ключевые слова: тазобедренный сустав, дисплазия тазобедренного сустава, ультрасонография, предлежание плода, срок гестации.

Введение. Дисплазия тазобедренного сустава является одной из наиболее часто встречающихся ортопедических патологий детей первых шести месяцев жизни. Диспластические тазобедренные суставы не являются полноценными с анатомо-биомеханических позиций, поэтому к нарушению хрупкого компенсаторного равновесия могут привести даже минимальные экзогенные и эндогенные факторы (низкие температуры, инфекционные агенты, чрезмерная физическая нагрузка) [1]. Наиболее тяжелым последствием дисплазии тазобедренного сустава является ранний диспластический коксартроз, с исходом в эндопротезирование тазобедренного сустава в последующем. При этом ее диагностика затруднена, так, на данный момент не известно ни одного патогномоничного симптома. Исходя из этого, ключом к пониманию вопросов ранней диагностики заболевания является адекватная оценка формирования анатомических структур сустава в родильных домах и при патронаже ребенка в течение первых шести месяцев жизни.

В Республике Беларусь для исследования тазобедренных суставов детей первого года жизни наиболее часто применяется ультрасонографическое исследование. Основные преимущества данного метода заключаются в неинвазивности, доступности, отсутствии лучевой нагрузки, возможности использования неограниченое число раз и возможности визуализации компонентов сустава, невидимых на рентгенограмме (например, Y-образного хряща) [2, 3, 4].

Родоначальником ультрасонографической анатомии тазобедренного сустава является австрийский врач R. Graf [5]. Он проанализировал данные ультрасонограмм сустава и сопоставил их с данными рентгенографии. Полученные результаты легли в основу его методики оценки формирования тазобедренного сустава. Несмотря на то, что в настоящее время существует несколько ультрасонографических методик (H. T. Harcke, 1984; S. Suzuki, 1987; T. Terjesen, 1989), наиболее часто используется именно метод R. Graf.

На развитие тазобедренного сустава детей первых шести месяцев жизни могут влиять такие факторы, как гестационный возраст, предлежание плода при рождении, пол ребенка. У недоношенных детей суставные поверхности недоразвиты. Вертлужная впадина может быть овальной или круглой формы. Более половины ее дна занимают связка бедра и немногочисленные участки жировой ткани. Задний край, в отличие от доношенных детей, оссифицирован недостаточно, верхнезадний квадрант хрящевой. У детей, родившихся при тазовом предлежании, значительно чаще наблюдаются предподвывих, подвывих и полный вывих бедра. К данным патологиям могут приводить как нарушения эмбрионального формирования структур тазобедренного сустава (деформирующее давление и гормональная слабость связок), так и родовые травмы [6].

Существуют различные теории формирования дисплазии тазобедренного сустава:

1. Травматическая теория, ее сторонники считают причиной врожденного вывиха бедра травму беременной матки (большая психическая травма, потрясение).

2. Механическая теория, согласно которой в результате маловодия возникает более сильное воздействие матки на конечности плода, находящиеся в вынужденном положении приведения и сгибания.

3. Воспалительная теория возникновения дисплазии тазобедренного сустава, согласно которой вывих наступает в результате синовита тазобедренного сустава.

4. Паралитическая теория, которая рассматривает вывих как следствие внутриутробно перенесенного полиомиелита.

5. Теория о пороке первичной закладки, согласно которой патология возникает в результате первичных зародышевых изменений под воздействием тератогенных факторов — механических, физических, химических, алиментарных, патологически повлиявших на развитие эмбриона на начальных сроках беременности (до 8–12-й недели). Подтверждение этой теории многие авторы видят в нередкой комбинации врожденного вывиха бедра с врожденными деформациями скелета и патологией нервной системы.

Одним из главных этиологических факторов считаются тератогенные вредности. У большинства матерей, родивших детей с патологией тазобедренного сустава, в период беременности отмечались токсикозы беременности и нефропатия, сопровождающиеся нарушением белкового и солевого обмена, соматические, эндокринные и экстрагенитальные заболевания.

Кроме того, из анамнеза выявлялись влияние ионизирующего облучения, воздействие физических и химических агентов на производстве и в быту, погрешности питания (дефицит витаминов и минеральных веществ), а также инфекционные и вирусные заболевания. Немаловажное значение имеют здоровье родителей, особенно матери до зачатия, и наследственность.

Цель работы – изучение влияния срока гестации и предлежания плода на развитие тазобедренного сустава в первый год жизни ребенка.

Материалы и методы. С использованием методики R. Graf проанализированы ультрасонограммы 4018 тазобедренных суставов 2009 детей первого года жизни. При головном предлежании родились 1833 ребенка, при тазовом — 176. Родились доношенными 1868 детей; гестационный возраст 141 ребенка составил от 35 до 36 недель.

Суть методики заключается в проведении линий через анатомические структуры сустава и измерении углов между ними. Основная линия проходит между наружным отделом крыла подвздошной кости и малой ягодичной мышцы. Линия хрящевой крыши — это линия, которая проводится от края хрящевой крыши через хрящевую пластинку вертлужной впадины (лимбус). Линия костной крыши проводится от нижнего края подвздошной кости до верхнего края вертлужной впадины. Угол α – угол между линией костной крыши и основной линией. Угол β — угол между линией хрящевой крыши и основной линией (рисунок 1).

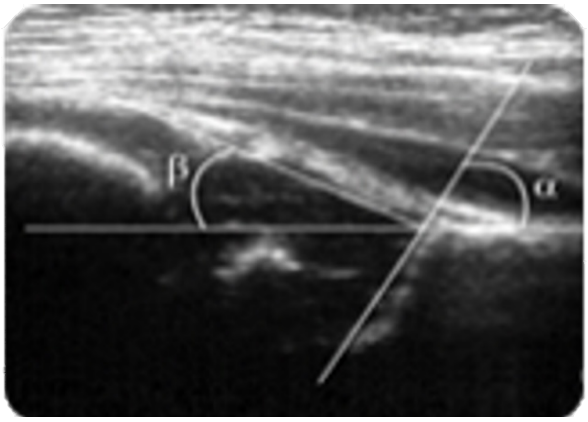


Рисунок 1 – Ультрасонограмма тазобедренного сустава с линиями сустава и обозначенными углами α и β

В соответствии с данной методикой выделяют 10 типов тазобедренных суставов, однако в настоящем исследовании предлагается актуализированная классификация строения тазобедренных суставов и типы 1А, 1В, 2А, 2В, 2С, 3А, 4. С анатомо-морфометрических позиций абсолютно нормальными типами строения тазобедренных суставов являются типы 1А и 1В. Суставы данных типов не требуют ортопедической коррекции. Сустав типа 2А является физиологически незрелым, однако рассматривается как вариант нормы для недоношенных детей. Выставляется данный диагноз детям до трех месяцев жизни и при отсутствии ортопедической коррекции и лечебной физической культуры может перейти в тип 2В (истинное замедление оссификации у детей старше трех месяцев жизни). К типу 2С относят ТБС в состоянии предвывиха (головка бедренной кости нестабильна). При типе сустава 3А головка бедра эксцентрична, происходит деформация хрящевой части из-за длительного давления на структуру (подвывих бедра). Тип 4 характеризуется симптомом «пустой вертлужной

впадины», так как головка бедренной кости находится вне полости сустава (вывих бедра).

Угловые величины, характеристика костного выступа, хрящевой крыши и костного формирования вертлужной впадины для каждого ультразвукового типа тазобедренных суставов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика типов тазобедренных суставов по R. Graf

Тип тазобедренного сустава	Костное формирование вертлужной впадины	Костный выступ	Хрящевая крыша	Угол α, °	Угол β, °
1A (зрелый)	Хорошее	Острый	Покрывает головку, тонкая, узкая	>60	<55
1B (зрелый)	Хорошее	Умеренно-закругленный	Покрывает головку, короткая, утолщенная	>60	<55
2A (дефицит созревания до 3 месяцев)	Удовлетворительное	Закругленный	Перекрывает головку	50–59	>55
2B (истинное замедление оссификации старше 3 месяцев)	Недостаточное	Закругленный	Перекрывает головку, укорочена	50–59	>55
2C (критический тазобедренный сустав независимо от возраста)	Значительно недостаточное	Закругленный	Еще перекрывает головку, укорочена	43–49	70–77
3A	Плохое	Плоский	Диспластична, частично перекрывает головку	<43	>77
4	Плохое	Плоский	Нет контакта между головкой и костью	<43	>77

Статистическая обработка проводилась с использованием Microsoft Excel 2016 и пакета программного обеспечения Statsoft Statistica 10.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования выявлено 7 типов тазобедренного сустава (таблица 2).

Таблица 2 – Варианты типов формирования тазобедренных суставов по R. Graf

Тип формирования сустава	Количество наблюдений	% от общего количества
1A	698	34,74
1B	51	2,54
2A	952	47,39
2B	269	13,39
2C	30	1,49
3A	4	0,20
04	5	0,25

Решение о верификации диагноза принималось на основе оценки анатомо-морфометрического состояния тазобедренного сустава и параметров угловых величин по данным ультрасонографии.

Анализ показателей угла β (правый тазобедренный сустав, левый тазобедренный сустав) выявил, что специфичность составляет Speleft = 98,30 и Speright = 97,82, а чувствительность — Senleft = 85,10 и Senright = 87,69;

площадь под кривой ROC анализа составила 0,92 (слева) и 0,93 (справа).

При оценке показателей и координат ROC-кривой прогностическая ценность положительных результатов угла β составила +PVLeft = 99,9; +PVRight = 99,9; отрицательных результатов — –PVLeft = 25,8; –PVRight = 25,8.

Анализ показателей угла α (правый тазобедренный сустав, левый тазобедренный сустав) показал, что специфичность составляет Speleft = 99,27 и Speright = 99,27, а чувствительность — Senleft = 92,62 и Senright = 93,61; площадь под кривой ROC-анализа составила 0,95 (слева) и 0,96 (справа).

При оценке показателей и координат ROC-кривой прогностическая ценность положительных результатов угла α составила +PVLeft = 99,9; +PVRight = 99,9; отрицательных результатов — –PVLeft = 25,8, –PVRight = 25,8.

Данные свидетельствуют о возможности своевременной диагностики патологии и верификации диагноза.

У детей с нормальным сроком гестации частота встречаемости типа 1A составила 36,88 %; 1B — 3,21 %; 2A — 45,13 %; 2B — 13,17 %; 2C — 1,18 %; 3A — 0,16 %; 4 — 0,27 %. Типы 2D и 3B не выявлены. Частота дисплазии тазобедренного сустава составила 1,61 %.

У детей с укороченным сроком гестации частота встречаемости типа 1A составила 9,22 %; 1B — 1,42 %; 2A — 74,47 %; 2B — 9,22 %; 2C — 5,67 %; 3A — 0,71 %. Типы 2D, 3B и 4 не выявлены. Частота дисплазии тазобедренного сустава составила 6,38 %.

У детей, родившихся при головном предлежании плода, частота встречаемости типа 1A составила 36,99 %; 1B — 3,22 %; 2A — 46,26 %; 2B — 13,04 %; 2C — 0,44 %; 4 — 0,05 %. Типы 2D, 3A и 3B не выявлены. Частота дисплазии тазобедренного сустава составила 0,49 %.

У детей, родившихся при тазовом предлежании плода, частота встречаемости типа 1A составила 13,64 %; 1B — 1,14 %; 2A — 56,82 %; 2B — 11,36 %; 2C — 12,50 %; 3A — 2,27 %; 4 — 2,27 %. Типы 2D и 3B не выявлены. Частота дисплазии тазобедренного сустава составила 17,05 %.

Различия в частоте встречаемости дисплазии тазобедренного сустава у детей с разным предлежанием плода являются статистически значимыми (χ^2=231,182; p<0,001), как и между доношенными и недоношенными детьми (χ^2=15,716; p<0,001).

По современным представлениям дисплазия тазобедренного сустава при тазовом предлежании плода может возникать вследствие деформирующего давления на сустав и гормональной слабости связок [7].

Частота встречаемости типа 2A достоверно выше у детей до трех месяцев постнатальной жизни с укороченным сроком гестации (χ^2=45,286; p<0,001), а частота встречаемости типа 1A достоверно ниже (χ^2=44,138; p<0,001), что свидетельствует о замедлении оссификации костных структур тазобедренного сустава у детей с первой степенью недоношенности в первые три месяца жизни ребенка.

Заключение. Полученные в результате исследования результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Ультрасонография является высокоинформативным и достоверным методом оценки состояния анатомических компонентов тазобедренного сустава.

2. Определены варианты строения тазобедренного сустава у детей первых шести месяцев жизни с разным гестационным возрастом и предлежанием плода.

3. Установлена частота встречаемости дисплазии тазобедренного сустава в популяции детей первых шести месяцев жизни.

4. У детей, родившихся при тазовом предлежании, частота дисплазии тазобедренного сустава достоверно выше, чем у детей, родившихся при головном предлежании.

5. У детей с первой степенью недоношенности частота встречаемости дисплазии тазобедренных суставов и суставов типа 2A достоверно выше, а типа 1A достоверно ниже, чем у доношенных детей, что указывает на дефицит созревания анатомических структур сустава у детей с первой степенью недоношенности в первые три месяца жизни ребенка.

Список цитированных источников

1. Джураев, А. М. Диагностика остеопении и остеопороза у детей с врожденными вывихами бедра / А. М. Джураев, Ш. У. Усмонов, Г. Р. Зуфаров // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 2. – С. 94–95.

2. Алешкевич, А. И. Методика ультразвуковой диагностики врожденного вывиха тазобедренного сустава у детей / А. И. Алешкевич, Р. М. Норко // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и

практики : сб. науч. тр. : в 2 т. / Белорус. гос. мед. ун-т ; ред. А. В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2011. – Т. 2. – С. 159.

3. Nandhagopal, T. Developmental dysplasia of the hip / T. Nandhagopal, F. L. de Cicco // StatPearls Publishing. 2023.

4. Зеличенок, И. Г. Ультразвуковая диагностика дисплазии тазобедренного сустава у детей первого года жизни / И. Г. Зеличенок // Вестн. Санкт-Петерб. ун-та. Сер. 11. Медицина. – 2008. – № 1. – С. 162–164.

5. Graf, R. Hip ultrasonography. Basic principles and current aspects / R. Graf // Orthopade. – 1997. – Vol. 26, № 1. – P. 14–24.

6. Кралина, С. Э. Лечение врожденного вывиха бедра у детей от 6 месяцев до 3-х лет : автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.22 / С. Э. Кралина ; Центр науч.-исслед. ин-т травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – Москва, 2002. – 23 с.

7. Radiological outcomes of overhead traction therapy for developmental dysplasia of the hip in non-ambulatory children / M. K. Wasko [et al.] // Ortop. Traumatol. Rehabil. – 2017. – Vol. 19, N 2. – P. 127–136.

On the issue of the developmental features of the hip joint in children of the first year of life born at different fetal presentation and gestational age

Herasimenka A. M., Roudenok V. V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Using the classification of R. Graf (1984), ultrasonograms of 4018 hip joints of 2009 children of the first year of life, born with different fetal presentations and gestational ages, were studied. The sensitivity and specificity of ultrasonographic angular values were analyzed. Significant differences have been established in the incidence of hip dysplasia in children with different gestational age and fetal presentation. It has been proven that there is a delay in the maturation of the anatomical structures of the hip joint in children with the first degree of prematurity in the first three months of life.

Keywords: hip joint, developmental dysplasia of the hip, ultrasonography, fetal presentation, gestational age.

Поступила 05.06.2024

УДК 616-058-036.865-053.2-616.352-008.222

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА ДЕТЕЙ С НЕДЕРЖАНИЕМ КАЛА

Голикова К. В.[1], Голикова В. В.[2], Дорошенко И. Т.[1], Ильюхин П. А.[2], Короткий А. А.[2]

[1]ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», район д. Юхновка, Республика Беларусь
[2]Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Клинико-экспертное исследование 62 детей-инвалидов с недержанием кала позволило сгруппировать признаки инвалидности с учетом патогенеза заболеваний, выделяя органическую и неорганическую природу. Выявлено, что недержание кала органической природы (83,9 %, ДИ: 72,8–91,0) приводит к нарушениям функций выделения (p=0,048) и ограничению способности

к ведущей возрастной деятельности (p<0,041), а неорганической (16,1 %, ДИ: 9,0–27,2) — к нарушениям психических функций (p<0,024) и ограничению способности к самообслуживанию, способности к ведущей возрастной деятельности и способности контролировать свое поведение (p<0,001). С увеличением частоты недержания кала у детей возрастает нуждаемость в мероприятиях медицинской реабилитации и медицинской абилитации (r=0,22, p=0,046). Был разработан метод оценки ограничений жизнедеятельности у детей с анальной инконтиненцией и энкопрезом, проявляющимися недержанием кала.

Ключевые слова: дети-инвалиды, недержание кала, ограничение категорий жизнедеятельности, анальная инконтиненция, энкопрез.

Введение. Недержание кала у ребенка представляет, помимо медицинской, большую социальную проблему. Императивные позывы, несформированность навыков опрятности по удержанию кала в соответствии с возрастными нормами развития, каломазание, создающие соответствующий запах от ребенка, являются самыми неприятными в этическом и социальном плане симптомами. Инвалидность в детском возрасте обусловливает комплекс серьезных проблем медицинского, социального, экономического, психолого-педагогического характера, что приводит к стойкому нарушению процесса социализации и социальной адаптации представителей подрастающего поколения, сохраняя тенденцию к поступательному росту и снижая качество жизни детей. Исследование детской инвалидности является актуальной научной проблемой на современном этапе развития общества для создания научной основы поддержки и возвращения к нормальной жизни ребенка с инвалидностью и его семьи [1].

Цель работы – разработать метод оценки ограничений жизнедеятельности у детей с недержанием кала.

Материалы и методы. Исследование проводилось в несколько этапов, включающих:

1. Ретроспективный анализ медицинской документации на 25 детей с недержанием кала с целью выделения основных нозологических форм, приводящих к инвалидности, проходивших медико-социальную экспертизу в медико-реабилитационных экспертных комиссиях г. Минска и Минской области за период 2019–2021 гг., а также Республиканском научно-практическом центре медицинской экспертизы и реабилитации. К недержанию кала у исследуемых детей ретроспективной группы в 92 % (ДИ: 75,0–97,8) случаев приводили врожденные пороки органов пищеварения (p<0,001) и в 8 % (ДИ: 2,2–25,0) — врожденные пороки спинного мозга.

2. Проспективное клинико-экспертное исследование 62 детей-инвалидов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет с недержанием кала органической природы, классифицируемым как анальная инконтиненция (83,9 %, ДИ: 72,8–91,0), и неорганической природы — энкопрезом (16,1 %, ДИ: 9,0–27,2). Одной из основных патологий, приводящих к недержанию кала у детей, является органическое поражение кишечника (57,4 %, ДИ: 43,3–70,5), что доказывает его ведущую роль в формировании нормального акта дефекации. Выявлено, что недержание кала органической природы приводит к нарушениям функций выделения (p<0,048) и ограничению способности к ведущей возрастной деятельности (p<0,041), а неорганической — нарушениям психических функций (p<0,024) и ограничению способности к самообслуживанию, способности к ведущей возрастной деятельности и способности контролировать свое поведение (p<0,001). В социальной реабилитации и абилитации нуждался 51 (82,3 %, 95% ДИ: 74,0–90,0) ребенок, при этом в социально-педагогической поддержке — 35 (56,4 %, 95% ДИ: 44,1–68,1), психологической помощи — 24 (38,7 %, 95% ДИ: 27,6–51,1) ребенка, в создании специальных условий для получения образования — 28 (45,2 %, 95% ДИ: 33,4–57,5) детей. С увеличением частоты недержания кала у детей возрастает нуждаемость в мероприятиях медицинской реабилитации и медицинской абилитации (r=0,22, p=0,046).

Оценка основных категорий жизнедеятельности у детей проводилась в соответствии с нормативными правовыми документами, регламентирующими проведение медико-социальной экспертизы в Республике Беларусь. У детей оцениваются следующие категории жизнедеятельности: способность к самостоятельному передвижению, к самообслуживанию, к общению, к ориентации, к обучению, к ведущей возрастной деятельности (лица в возрасте до 14 лет), к трудовой деятельности (лица в возрасте старше 14 лет) и способность контролировать свое поведение.

Результаты и их обсуждение. В рамках работы создан метод оценки ограничений жизнедеятельности у детей с недержанием кала. Данный метод показан детям в возрасте до 18 лет с недержанием кала, проявляющимся:

– анальной инконтиненцией вследствие доброкачественных новообразованиий соединительной и других мягких тканей (тератома крестцово-копчиковой области) (D21 — код в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра), синдрома конского хвоста (G95), других болезней спинного мозга (G83.4), спинномозговой грыжи (Q05), других врожденных аномалий спинного мозга (Q06), язвенного колита (К51), синдрома раздраженного кишечника (К58), других болезней заднего прохода и прямой кишки (К62), стеноза заднего прохода и прямой кишки (К62.4), болезней заднего прохода и прямой кишки неуточненных (К62.9), врожденного отсутствия, атрезии и стеноза толстой кишки (Q42), других врожденных аномалий толстой кишки (Q43), болезни Гиршпрунга, аганглионоза, врожденного (аганглиозного) мегаколона (Q43.1), других врожденных функциональных аномалий ободочной кишки (Q43.2);

– анальной псевдоинконтиненцией вследствие хронического запора (К59.0);

– энкопрезом неорганической природы (F98.1).

Важно, что степень выраженности ограничения категорий жизнедеятельности, являющаяся основанием для решения вопроса об установлении инвалидности, у данных детей оценивается на основании результатов экспертно-реабилитационной диагностики, включающей следующие блоки:

1. Сбор и оценка жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни пациента:

– сбор и оценка сведений о наличии перинатальной патологии, травм, оперативных вмешательств, эндокринных заболеваний, заболеваний нервной системы и др., сведений о длительности недержания кала, первых проявлениях недержания кала;

– сведений о сформированности навыков опрятности по удержанию кала (дефекации) до того, как развилось недержание кала, и сопоставление с долженствующим возрастным сроком формирования данного навыка;

– сведений о частоте и характере симптомов недержания кала (время суток, наличие причины (переполненность кишечника, особенности питания и др.), позывов к дефекации, болевого синдрома, необходимость применения режима принудительной дефекации, нуждаемость в напоминании и др.), а также о наличии способности осуществлять дефекацию и гигиенические процедуры по ее завершению способом, приемлемым в окружающем социуме, и в соответствии с возрастом, в том числе самостоятельно пользоваться горшком (туалетом);

– сведений о лице, осуществляющим уход за ребенком, социально-бытовой среде в семье с целью уточнения, являются ли симптомы недержания кала проявлением заболевания или недостаточного ухода;

– оценка результатов оказания медицинской помощи, включая медицинскую реабилитацию и абилитацию в амбулаторных и стационарных условиях, хирургического лечения, в том числе реконструктивных операций, сроков и качества (в полном объеме, частично, невыполнения с детализацией причины и др.) их выполнения, эффективности;

– изучение и анализ медицинских и иных документов (история развития ребенка, эпикризы, психолого-педагогическая характеристика и др.), позволяющих объективизировать жалобы, кратность и характер симптомов недержания кала, частоту обращений за медицинской помощью, отражающих выполнение рекомендаций по лечению, медицинской реабилитации и абилитации и т. д.

2. Комплексный медицинский осмотр:

– исследование и оценка соматического статуса и анализ соматометрических показателей, отражающих уровень физического развития;

– визуальное исследование и оценка состояния кожных покровов (гиперемия, раздражение, мацерация, загрязнения каловыми массами и др.) перианальной области, области промежности, ягодиц, бедер;

– исследование и оценка психологической сферы и неврологического статуса, особенностей психомоторного развития (у детей в возрасте до 3 лет);

– объективный осмотр и оценка состояния анального сфинктера (сомкнут или не сомкнут; выпадение прямой кишки; наличие трещин, гиперемии, рубцов и др.), в том числе анального рефлекса у детей в возрасте с 3 лет, результатов пальцевого ректального исследования;

– объективный осмотр и оценка состояния передней брюшной стенки (форма, симметричность живота и др.) и поясничной области, пальпации области живота (поверхностная, глубокая) и перкуссии органов брюшной полости;

– оценка характера и частоты стула (количество, кратность, консистенция, цвет, примесь крови, слизи и др.), в том числе с оценкой стула по Бристольской шкале у детей в возрасте с 1 года;

– оценка симптомов недержания кала (стойкие/преходящие) с учетом факторов,

усугубляющих недержание (наличие недержания кала во время ночного/дневного сна, связь недержания кала с физической нагрузкой, психоэмоциональным перенапряжением, приемом пищи или лекарственных средств и др.), учитывая возможность компенсации с помощью технических средств социальной реабилитации, лекарственных средств, консервативных методов лечения и др.

3. Анализ результатов проведенных исследований:

– при анальной инконтиненции — анализ результатов клинико-лабораторных и клинико-инструментальных исследований: общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (по показаниям), копрограммы (объем, консистенция, посторонние включения и т.д.), ультразвукового исследования органов брюшной полости и малого таза (по показаниям), магнитно-резонансной томографии и (или) компьютерной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника (при первичном направлении на медико-социальную экспертизу), электромиографии (по показаниям), колоноскопии (по показаниям), ректороманоскопии (по показаниям); анализ данных медицинского осмотра педиатра (врача общей практики), детского невролога (врача-невролога), детского хирурга с оценкой данных пальцевого ректального исследования (по показаниям с согласия законного представителя ребенка в возрасте до 18 лет и самого ребенка в возрасте старше 14 лет), нейрохирурга (по показаниям);

– при энкопрезе — анализ результатов клинико-лабораторных и клинико-инструментальных исследований: общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (по показаниям), копрограммы (объем, консистенция, посторонние включения и т. д.), ультразвукового исследования органов брюшной полости и малого таза (при первичном направлении на медико-социальную экспертизу), магнитно-резонансной томографии и (или) компьютерной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника (по показаниям при первичном направлении на медико-социальную экспертизу), электромиографии (по показаниям), ректороманоскопии (по показаниям), электроэнцефалографии (по показаниям); анализ данных медицинского осмотра врачей-специалистов — педиатра (врача общей практики), психиатра детского (психиатра-нарколога) с оценкой результатов психологической диагностики, детского невролога (невролога) (по показаниям), детского хирурга с оценкой данных пальцевого ректального исследования (по показаниям с согласия законного представителя ребенка в возрасте до 18 лет и самого ребенка в возрасте старше 14 лет).

4. Оценка степени выраженности нарушений функций выделения и нарушений психических функций (незначительные, легкие, умеренные, выраженные, резко выраженные). Дополнительно необходимо оценивать другие функции организма (нарушения функций обмена веществ и метаболизма и др.), являющиеся причиной возникновения недержания кала или отражающие его последствия для организма.

5. Оценка категорий жизнедеятельности ребенка, которая осуществляется через понятие «функциональный класс» (ФК), где ФК0 характеризует незначительное нарушение или его отсутствие, что соответствует 0-4 %, ФК1 — легкое (5–25 %), ФК2 — умеренное (26–50 %), ФК3 — выраженное (51–75 %), ФК4 — резко выраженное (76–100 %).

6. Оценка степени выраженности нарушений функций организма и степени ограничения жизнедеятельности осуществляется с учетом:

– возрастных особенностей формирования навыка опрятности;

– компенсации техническими средствами социальной реабилитации (бандаж для больных с искусственным анусом, приставка к унитазу, приспособление для туалета для детей, стомийное оснащение и др.), подгузниками (впитывающими трусиками) с учетом временного периода их ежедневного использования по возрасту (до 3 лет), впитывающими простынями (пеленками), гигиеническими прокладками и другими средствами;

– компенсации при помощи консервативных методов лечения (стимуляция моторики толстой кишки, выполнение клизмы с целью снижения нагрузки на прямую кишку и др.), мероприятий физической медицинской реабилитации, медицинской абилитации (физиотерапия, упражнения по укреплению мышц тазового дна, анальных сфинктеров и др.), психотерапии (поведенческая психотерапия — тренировка с целью выработки навыка акта дефекации в определенное время, в социально приемлемом месте и др.), диетотерапии (исключение употребления продуктов, вызывающих диарею или послабляющих стул, ограничение количества добавочных волокон с ограниченным употреблением жидкости и др.), рефлексотерапии;

– компенсации лекарственными средствами (средства, снижающие моторную функцию желудочно-кишечного тракта, пробиотики, ферменты, витамины, нейропротекторные средства, анксиолитические средства и др.);

– необходимости в хирургическом лечении, в том числе в реконструктивной операции (сфинктеропластика, имплантация искусственного или магнитного анального сфинктера, колоили энтеростомирование пациента и др.), и возможности его применения в соответствии с состоянием здоровья ребенка и его возрастом.

Для упрощения процесса медико-социальной оценки ограничений жизнедеятельности нами созданы критерии оценки ограничений жизнедеятельности у детей с недержанием кала при анальной инконтиненции вследствие поражения терминального отдела спинного мозга; анальной инконтиненции вследствие врожденных аномалий или травматического повреждения прямой и (или) толстой кишки, аноректальной области, в том числе после хирургического лечения, неспецифических заболеваний кишечника и при энкопрезе.

Анальная инконтиненция вследствие поражения терминального отдела спинного мозга характерна для следующих нозологий: доброкачественные новообразования соединительной и других мягких тканей (тератома крестцово-копчиковой области) (D21), синдром конского хвоста (G83.4), другие болезни спинного мозга (G95), спинномозговая грыжа (неполное закрытие позвоночного канала) (Q05), другие врожденные аномалии спинного мозга (Q06) вследствие отсутствия или снижения анального рефлекса, расстройства чувствительности в области промежности, нарушения тонуса наружного анального сфинктера, истинное недержание кала в случае поражения в области S_3–S_5 сегментов мозгового конуса.

Незначительные нарушения функций выделения у данных пациентов диагностируются при наличии следующих клинико-функциональных данных: выделение калового содержимого, пачкающего нижнее белье, но не верхнюю одежду (каломазание) не чаще 1 раза в неделю; сохранность чувства позыва на дефекацию; регулярный произвольный акт дефекации; отсутствие нарушения тонуса анального сфинктера, и анальный рефлекс не изменен, что приводит к ограничению категорий жизнедеятельности (способность к самообслуживанию — ФК0), к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 3 до 14 лет) — ФК0.

Легкие нарушения функций выделения характеризуются выделением калового содержимого, пачкающего нижнее белье, но не верхнюю одежду, не чаще двух раз в неделю, учащающимся при физическом и психоэмоциональном перенапряжении и др., необходимостью в гигиенической прокладке для участия в подвижных играх (соревнованиях и др.); регулярным произвольным актом дефекации; наличием регулярных неотложных позывов и (или) периодических (1–2 раза в месяц) потерь контроля над актом дефекации (непроизвольный акт дефекации); отсутствием нарушения тонуса анального сфинктера. Анальный рефлекс не изменен. При этом возникают ограничения следующих категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК0, ФК1; к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 3 до 14 лет) — ФК0, ФК1, у детей, находящихся в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания, и детей с выделением мочи в любых местах, в том числе не предназначенных для этой цели, — ФК1.

Умеренные нарушения функций выделения рассматриваются в зависимости от выделения калового содержимого (тип кала 5, 6 или 7 по Бристольской шкале), пачкающего нижнее белье и верхнюю одежду, чаще двух раз в неделю, но не каждый день. Они характеризуются необходимостью в использовании гигиенических прокладок при выполнении бытовой и возрастной деятельности; наличием регулярных неотложных позывов и (или) периодической (более 2 раз в месяц) потери контроля над актом дефекации (непроизвольный акт дефекации); недостаточностью анального сфинктера I степени — сфинктер сомкнут неплотно. Анальный рефлекс снижен. Наличие умеренных нарушений функций выделения приводит к ограничению способности к самообслуживанию — ФК2 — и к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 3 до 14 лет) — ФК2.

Выраженные нарушения функций выделения рассматриваются в зависимости от ежедневного выделения калового содержимого (тип кала 5, 6 или 7 по Бристольской шкале), пачкающего нижнее белье и верхнюю одежду. Они характеризуются необходимостью в регулярном использовании подгузников (впитывающих трусиков); недостаточностью анального сфинктера II степени; мацерацией кожных покровов перианальной области и области промежности. Кожные покровы ягодиц и промежности испачканы фекалиями, анальный рефлекс резко снижен. Выраженные нарушения функций выделения у детей приводят к ограничению таких категорий жизнедеятельности, как способность к самообслуживанию — ФК3, способность к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК3.

Резко выраженные нарушения функций выделения характеризуются ежедневной, постоянной непроизвольной дефекацией (тип кала 5, 6

или 7 по Бристольской шкале), не поддающейся контролю пациента; необходимостью в постоянном использовании подгузников (впитывающих трусиков), впитывающих пеленок (простыней); недостаточностью анального сфинктера III степени (анальный сфинктер не смокнут, зияние анального отверстия); мацерацией кожных покровов перианальной области и области промежности. Анальный рефлекс отсутствует. Кожные покровы ягодиц, бедер и промежности испачканы фекалиями. Произвольный акт дефекации отсутствует. Резко выраженные нарушения функций выделения приводят к ограничению категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК4, способность к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК3.

Анальная инконтиненция вследствие врожденных аномалий или травматического повреждения прямой и (или) толстой кишки, аноректальной области, в том числе после хирургического лечения, неспецифических заболеваний кишечника характерна для следующих нозологий: язвенный колит (К51), синдром раздраженного кишечника (К58), другие болезни заднего прохода и прямой кишки (К62), стеноз заднего прохода и прямой кишки (стриктура заднего прохода/сфинктера (К62.4), болезнь заднего прохода и прямой кишки неуточненная (К62.9), врожденное отсутствие, атрезия и стеноз толстой кишки (Q42), другие врожденные аномалии кишечника (Q43), болезнь Гиршпрунга, аганглионоз, врожденный (аганглиозный) мегаколон (Q43.1), другие врожденные функциональные аномалии ободочной кишки (Q43.2) вследствие нарушения функции всасывания жидкости в толстой кишке, синдрома короткой кишки и (или) хронического воспаления кишечника, склонности к хронической диарее, дефекация преимущественно жидкими каловыми массами (тип кала 5, 6, 7 по Бристольской шкале).

Незначительные нарушения функций выделения у данных пациентов диагностируются при наличии следующих клинико-функциональных данных: выделение калового содержимого по типу «ректального плевка» (выделение слизистого характера, практически без каловых масс) не чаще 2 раз в неделю; физиологический нерегулярный акт дефекации; периодически возникающее чувство позыва на дефекацию, что приводит к ограничению категории жизнедеятельности (способность к самообслуживанию — ФК0).

Легкие нарушения функций выделения характеризуются наличием выделения калового содержимого (тип кала 5, 6 или 7 по Бристольской шкале), пачкающего нижнее белье, но не верхнюю одежду, не чаще двух раз в неделю, учащающимся при двигательной активности, физическом напряжении и др.; необходимостью в использовании гигиенической прокладки для участия в подвижных играх (соревнованиях и др.); наличием регулярных неотложных позывов и (или) периодических (1–2 раза в месяц) потерь контроля над актом дефекации (непроизвольный акт дефекации). При этом возникает ограничение категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК0, ФК1, к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 3 до 14 лет) — ФК0, ФК1, у детей, находящихся в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания, и детей с выделением мочи в любых местах, в том числе не предназначенных для этой цели, — ФК1.

Умеренные нарушения функций выделения рассматриваются в зависимости от выделений калового содержимого (тип кала 5, 6 или 7 по Бристольской шкале), пачкающего нижнее белье и верхнюю одежду, если не использовать гигиеническую прокладку, чаще двух раз в неделю, но не каждый день. Они характеризуются периодической произвольной дефекацией каловыми массами типа 3, 4 по Бристольской шкале; гиперемией или мацерацией перианальной кожи и кожи промежности. Наличие умеренных нарушений функций выделения приводит к ограничению способности к самообслуживанию — ФК2 — и способности к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 3 до 14 лет) — ФК2.

Выраженные нарушения функций выделения рассматриваются в зависимости от типа калового содержимого и возникают в следующих случаях:

1. Ежедневное выделение калового содержимого (тип кала 6 или 7 по Бристольской шкале), пачкающего нижнее белье и верхнюю одежду, если не использовать подгузники (впитывающие трусики). Произвольная дефекация осуществляется только каловыми массами типов 5, 6 или 7 по Бристольской шкале до 5 раз и более в сутки. Утрата контроля над удержанием газов. Мацерация кожных покровов перианальной области и промежности. Кожные покровы ягодиц и промежности испачканы фекалиями. Дефицит массы тела от долженствующей (50-го перцентиля массы тела к фактическому росту) более 10 % или низкое и очень низкое физическое развитие.

2. Наличие стомы или необходимость использования катетера для контроля и поддержания анальной континенции.

Наличие выраженных нарушений функций выделения приводит у детей к ограничению таких категорий жизнедеятельности, как способность к самообслуживанию — ФК3, к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК3.

Резко выраженные нарушения функций выделения характеризуются ежедневной, постоянной «утечкой» калового содержимого (тип кала 6 или 7 по Бристольской шкале), не поддающейся контролю пациента; необходимостью в постоянном использовании подгузников (впитывающих трусиков), впитывающих пеленок (простыней); мацерацией кожных покровов перианальной области и промежности; дефицитом массы тела от долженствующей (50-го перцентиля массы тела к фактическому росту) более 10 % или низким и очень низким физическим развитием. Кожные покровы ягодиц и промежности испачканы фекалиями Наличие резко выраженных нарушений функций выделения приводит к ограничению категорий жизнедеятельности: способности к самообслуживанию — ФК4, к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК3.

Энкопрез — постоянное или непостоянное расстройство, характеризующееся непроизвольным или частично осознанным выделением кала, носящее неорганический характер (отсутствие аномалий и заболеваний нижнего отдела кишечника, спинного мозга), у лиц в возрасте старше 5 лет.

Первичный энкопрез — это продолжение физиологического акта непроизвольного выделения кала, вторичный энкопрез — возникновение непроизвольного выделения кала после выработки навыка опрятности по удержанию кала не ранее чем через год.

Установлено, что при энкопрезе неорганической природы у детей происходит нарушение психических функций.

Незначительные нарушения психических функций рассматриваются при наличии непроизвольного выделения кала (тип кала 3–5 по Бристольской шкале) при физическом или психоэмоциональном напряжении, психотравмирующей ситуации в дневное время суток с частотой 1–2 раза в неделю. Ограничения категорий жизнедеятельности не возникает.

Легкие нарушения психических функций характеризуются непроизвольным выделением кала (тип кала 3–5 по Бристольской шкале) при играх, физическом или психоэмоциональном напряжении, психотравмирующей ситуации или без причины в дневное время суток с частотой 3–4 раза в неделю. Легкие нарушения психических функций приводят к ограничению категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК0, контролировать свое поведение — ФК0, ФК1, ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК0, ФК1, у детей, находящихся в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания, и детей с выделением мочи в любых местах, в том числе не предназначенных для этой цели, — ФК1.

Умеренные нарушения психических функций обусловлены однократным в течение суток непроизвольным или частично осознанным выделением кала (тип кала 3–5 по Бристольской шкале), в том числе при наличии индифферентного отношения пациента к ситуации, с частотой не реже 5 раз в неделю. Умеренные нарушения психических функций приводят к ограничению категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК1, способность контролировать свое поведение — ФК1, ФК22, способность к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК1, ФК2, у детей, находящихся в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания, и детей с выделением мочи в любых местах, в том числе не предназначенных для этой цели, — ФК1.

Выраженные нарушения психических функций характеризуются ежедневным неоднократным непроизвольным или частично осознанным выделением кала (любого типа кала по Бристольской шкале), в том числе при наличии индифферентного отношения пациента к ситуации, в любых местах, в том числе не предназначенных для этой цели; гиперемией или мацерацией кожных покровов перианальной области; стойким запахом кала от пациента; необходимостью в использовании подгузников (впитывающих трусиков), во время сна — впитывающих пеленок (простыней). Выраженные нарушения психических функций приводят к ограничению категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК2, способность контролировать свое поведение — ФК2, способность к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК2.

К резко выраженным нарушениям психических функций не применимо. Ограничения категорий жизнедеятельности при резко выраженных нарушениях психических функций не оцениваются.

Заключение. Метод оценки ограничений жизнедеятельности у детей с недержанием кала, включающий клинико-функциональные характеристики нарушений функций выделения у лиц с

анальной инконтиненцией вследствие поражения терминального отдела спинного мозга, анальной инконтиненцией вследствие врожденных аномалий или травматического повреждения прямой и (или) толстой кишки, аноректальной области, в том числе после хирургического лечения, неспецифических заболеваний кишечника и клинико-функциональные характеристики нарушений психических функций у лиц с энкопрезом, а также ограничений категорий жизнедеятельности при них, позволил научно обосновать и усовершенствовать процесс проведения медико-социальной экспертизы детям с недержанием кала.

Список цитированных источников

1. Афонькина, Ю. А. Детская инвалидность как комплексная проблема современности / Ю. А. Афонькина, А. С. Лапина // Психология. – 2019. – С. 287–289.

Medical and social examination of children with fecal intensity

Golikova K. V.[1], Golikova V. V.[2], Doroshenko I. T.[1], Ilyukhin P. A.[2], Korotkiy A. A.[2]

[1] National science and practice center of medical assessment and rehabilitation, Yukhnovka village erea, Republic of Belarus

[2] Institute for advanced training and retraining of healthcare personnel, Belarusian state medical university, Minsk, Republic of Belarus

A clinical expert study of 46 disabled children with fecal incontinence made it possible to group signs of disability taking into account the pathogenesis of diseases, distinguishing between organic and inorganic nature. It was revealed that the establishment of the category «disabled child» in persons with fecal incontinence of an organic nature leads to disturbances in excretory functions ($p<0.048$), and inorganic incontinence leads to disturbances in mental functions ($p<0.024$). A method has been developed to assess life limitations in children with fecal incontinence.

Keywords: disabled children, fecal incontinence, restriction of categories of vital activity, anal incontinence, encopresis.

Поступила 05.06.2024

УДК 618.39-039.41:[616.1 /.9:611.018.23]-07

АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ

Грудницкая Е. Н., Сиваков А. А., Жуковец Т. А.

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

Реферат. В одноцентровом наблюдательном рандомизированном контролируемом исследовании с участием 56 женщин с привычным выкидышем (ПВ) (основная группа) и 102 репродуктивно здоровых женщин (группа сравнения) проведен анализ акушерско-гинекологического, соматического анамнеза и выполнено исследование свободного гидроксипролина, лизина и пролина в сыворотке крови с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием. Установлено, что женщины с ПВ статистически значимо чаще имеют соматические заболевания ($p<0,05$) и у них статистически значимо выше в сыворотке крови уровень свободных аминокислот, отражающих процессы катаболизма коллагена ($p<0,05$). Сделан вывод о том, что пациентам с ПВ на этапе прегравидарной подготовкb к беременности рекомендуется проводить диагностику наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани и при ее выявлении — мероприятия по медицинской профилактике.

Ключевые слова: свободный гидроксипролин, лизин, пролин, привычный выкидыш.

Введение. Проблема невынашивания беременности занимает важное место в современном акушерстве в силу своей медицинской и социальной значимости. ПВ способствует нарушению репродуктивного, социального и психологического благополучия женщин, ухудшению демографической ситуации в стране. В Республике Беларусь регистрируется снижение общей рождаемости и числа женщин репродуктивного возраста. Так, в период с 2018 по 2021 гг. произошло снижение общей рождаемости с 9,9 до 8,1 ‰ [1]. По данным государственного статистического комитета, количество женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) в процентном отношении остается постоянным и составляет 43,3 % от общей численности женщин, но снижается в абсолютных цифрах: в 2019 г. — 2 154 800, в 2021 — 2 145 400 [2]. В условиях низкой рождаемости и снижения количества женщин репродуктивного возраста положительный исход каждой беременности является приоритетной задачей при оказании акушерско-гинекологической помощи населению Республики Беларусь. При прогнозируемом дальнейшем снижении численности населения Республики Беларусь сохранение здоровья женщин и увеличение рождаемости становятся обязательным условием обеспечения национальной безопасности страны. Выявление имеющихся резервов для снижения предотвратимых потерь — одна из первостепенных задач здравоохранения. Снижение случаев ПВ представляет собой сегодня ценный ресурс для повышения рождаемости.

Цель работы – определить уровень свободного гидроксипролина, лизина и пролина у женщин с ПВ на этапе прегравидарной подготовки для повышения эффективности медицинской профилактики невынашивания беременности.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое наблюдательное рандомизированное контролируемое исследование с участием 156 женщин, обратившихся в женскую консультацию для прегравидарной подготовки. Исследование выполнено в 2022–2023 гг. на клинической базе Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» и научно-исследовательской лаборатории Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Разработать метод медицинской профилактики самопроизвольного

аборта и преждевременных родов у беременных с дисплазией соединительной ткани» государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина» (ГР № 20220318). Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено комитетом по этике государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Пациенты подписали информированное согласие на участие в научном исследовании и публикацию полученных данных.

Критерии включения: в исследование включены женщины репродуктивного возраста, запланировавшие беременность. Критерии включения в группу с ПВ: наличие у женщины двух или более самопроизвольных прерываний беременности от момента зачатия до 21 недели и 6 дней беременности, произошедших подряд или если между выкидышами происходили своевременные роды [3].

Критерии невключения: беременность на момент обращения; возраст младше 18 и старше 49 лет; тяжелая экстрагенитальная патология; наличие инфекций, передающихся половым путем; ВИЧ-инфицированные беременные; отказ от подписания информированного согласия. Критерии невключения в группу с ПВ: внематочные беременности, случаи трофобластической болезни, неудачи имплантации в протоколах ЭКО [4].

Критерии исключения: отказ от ответов на вопросы, осмотра или инструментального обследования, присутствие факторов, которые увеличивали риск для субъекта, или препятствовали полному выполнению условий исследования, или препятствовали его завершению.

Основные показатели исследования: акушерско-гинекологический и соматический анамнез, свободный гидроксипролин, пролин, лизин в сыворотке крови. Дополнительные показатели исследования: дополнительные показатели исследования получить не предполагали.

Для получения сыворотки крови, кровь (5 мл) забирали из вены утром (между 7 и 9 часами) натощак (через 8–12 ч после последнего приема пищи) путем венепункции локтевой вены, сыворотка хранилась в специальных пробирках в замороженном состоянии в рефрижераторе (t=–70 °С).

Для определения аминокислот в сыворотке крови использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ /МС). Испытуемые образцы извлекали из морозильной камеры и размораживали естественным путем выдерживания их при комнатной температуре в течении 30 мин. Размороженные образцы гомогенизировали путем перемешивания содержимого пробирок на «Вортексе» при максимальной скорости вращения в течении 5–7 с в пробирку Эппендорфа помещали 0,2 мл гомогенизата. Туда же добавляли 0,8 мл метанола.

Смесь гомогенизировали на «Вортексе» при максимальной скорости вращения в течение 5–7 с. Затем пробирки помещали на 30 мин в морозильную камеру холодильника. По истечении заданного времени пробирки извлекали из морозильной камеры и как можно быстрее, не допуская их нагревания, выполняли центрифугирование — 5 мин при скорости вращения ротора 13 000 об. /мин. Прозрачный надосадочный слой переносили в хроматографические виалы и закрывали крышками. Приготовленные растворы хранили при температуре 5–8 °С. Срок хранения — 1 сутки. Хроматографирование проводили на приборе Agilent Technologies серии 1200.

Для каждой аминокислоты с помощью программного обеспечения QQQ Quantitative Analysis были построены 5-точечные калибровочные кривые в пределах ожидаемых физиологических концентраций от 1,5 до 347 мкМоль /л.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft, США), Microsoft Office, Excel 2016, MedCalc 15.8 (MedCalc Software, Бельгия). Соответствие нормальному распределению количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественных показателей данные представлены в виде среднего значения (M), среднеквадратического отклонения (SD), при распределении, отличном от нормального, — в формате медианы (Me), интерквартильного интервала (Q1; Q3), качественные показатели представлены в виде частоты %. Сравнение количественных данных двух независимых групп проводили с помощью теста Манна–Уитни. Бинарные количественные данные сравнивали при помощи точного критерия Фишера. При проверке гипотез статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Формирование выборки исследования представлено на рисунке.



Рисунок – Дизайн исследования
Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE)

Результаты и их обсуждение. Все обследованные респонденты были белорусской национальности. Средний возраст пациентов с ПВ (основная группа) составил 31,5 (4,2) лет, репродуктивно здоровых женщин (группа сравнения) — 32,6 (3,5) лет (p=0,927).

Высшее образование имели 59,3 % (32 /54) женщин основной группы и 45,1 % (46 /102) обследованных из группы сравнения (p=0,13).

Данные гинекологического анамнеза представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты данных гинекологического анамнеза пациентов исследуемых групп

Данные анамнеза	Основная группа (N=54)	Группа сравнения (N=102)	p
Menarche (лет) M (SD)	13,0 (1,6)	13,4 (1,4)	=0,54
Менструальный цикл (дни), % (n)			
< 24	7,4 (4)	6,9 (7)	=1,00
24–38	81,5 (44)	87,3 (89)	=0,35
> 38	11,1 (6)	5,8 (6)	=0,34
Менструации (объем), % (n)			
Скудные (< 10 мл /сут)	11,1 (6)	5,8 (6)	=0,34

Окончание табл. 1

Умеренные (10–80 мл /сут) Обильные (> 80 мл /сут)	48,2 (26) 40,7 (22)	50,0 (51) 44,2 (45)	=0,88 =0,40
Способ контрацепции, % (n)			
Барьерные методы	70,4 (38)	65,7 (67)	=0,59
Комбинированные гормональные контрацептивы	22,2 (12)	18,6 (19)	=0,67
Внутриматочные системы	0 (0)	4,9 (5)	=0,17
Прерванный половой акт	7,4 (4)	10,8 (11)	=0,58
Coitarche (лет) M (SD)	19,0 (2,5)	18,1 (1,7)	=0,49
Количество половых партнеров, Me (Q1; Q3)	2 (1; 3)	3 (2; 5)	=0,42

Примечание – таблица составлена авторами; N — объем выборки, % — доля пациентов с анализируемым признаком, n — количество индивидуумов с анализируемым признаком, используемые статистические методы: тест Манна–Уитни, точный критерий Фишера.

Полученные результаты демонстрируют, что в группе женщин с ПВ menarche соответствовал таковому у репродуктивно здоровых женщин. У большинства обследуемых пациентов из обеих групп менструальный цикл соответствовал 24–38 дням, по объему менструации были умеренными или обильными. Женщины из обеих групп в качестве средств контрацепции с одинаковой частотой выбирали барьерные методы и комбинированные оральные контрацептивы. Внутриматочные системы и прерванный половой акт чаще предпочитали репродуктивно здоровые женщины, также в этой группе возраст начала половой жизни был меньше на 1 год, а количество половых партнеров — выше. Исследуемые группы были сопоставимы по исходной клинико-анамнестической характеристике, при всех сравнениях статистически значимых различий выявлено не было (p>0,05).

Мы сравнили результаты данных исходов беременности у женщин из обеих групп и представили их в таблице 2.

Таблица 2 – Данные акушерского анамнеза пациентов исследуемых групп

Данные анамнеза	Основная группа (N=54)	Группа сравнения (N=102)	p
Роды в анамнезе, % (n)			
Одни	13,0 (7)	8,8 (9)	=0,420
Двое	0 (0)	77,5 (79)	=0,000
> двух	0 (0)	13,7 (14)	=0,002
Оперативные	3,7 (2)	16,7 (17)	=0,020
Преждевременные	0 (0)	0 (0)	=0,000
Аборты в анамнезе, % (n)			
Самопроизвольный	70,4 (38)	5,8 (6)	=0,000
Погибшее плодное яйцо	29,6 (16)	2,9 (3)	=0,000
Артифициальный	0 (0)	44,1 (45)	=0,000

Примечание – таблица составлена авторами; N — объем выборки, % — доля пациентов с анализируемым признаком, n — количество индивидуумов с анализируемым признаком, используемые статистические методы: тест Манна–Уитни, точный критерий Фишера.

Результаты исходов беременностей у пациентов исследуемых групп имели статистически значимые различия по большинству признаков. В основной группе статистически значимо чаще происходили самопроизвольные аборты (70,4 % (38 /54)) и гибель плодного яйца (29,6 % (16 /54)), чем в группе сравнения (5,8 % (6 /102) и 2,9 % (3 /102), p=0,00). У женщин из группы сравнения, напротив, статистически значимо чаще беременности заканчивались родами в срок (таблица 2). Данные различия обусловлены критериями включения в исследуемые группы, в основную группу вошли женщины с двумя и более самопроизвольными прерываниями беременности, а в группу сравнения — женщины, имевшие двое и более родов в анамнезе.

При анализе соматической патологии установлено, что женщины с ПВ статистически значимо чаще имели хронические заболевания органов зрения, лор органов, позвоночника, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и мочевыводящей системы ($p<0,05$).

Статистически значимых различий не выявлено при оценке таких заболеваний, как артериальная гипертензия и гипотиреоз ($p>0,05$). Соматические заболевания пациентов обследуемой когорты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Соматический анамнез пациентов исследуемых групп

Заболевание	Группа основная (N=54) % (n)	Группа сравнения (N=102) % (n)	p
Миопия	38,9 (21)	7,8 (8)	=0,000
Хронический тонзиллит	25,9 (14)	4,9 (5)	=0,000
Гипотиреоз	5,6 (3)	4,9 (5)	=1,000
Пролапс митрального клапана	22,2 (12)	2,9 (3)	=0,000
Перегиб желчного пузыря	33,3 (18)	8,8 (9)	=0,000
Нефроптоз	27,8 (15)	7,8 (8)	=0,002
Сколиотическая деформация позвоночника	33,3 (18)	4,9 (5)	=0,000
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	31,5 (17)	5,9 (6)	=0,000
Артериальная гипертензия	3,7 (2)	0 (0)	=0,120
Железодефицитная анемия	16,7 (9)	0 (0)	=0,000

Примечание – таблица составлена авторами; N — объем выборки, % — доля пациентов с анализируемым признаком, n — количество индивидуумов с анализируемым признаком, используемые статистические методы: для межгрупповых сравнений применяли тест Манна–Уитни.

При различных патологических процессах и заболеваниях в организме может меняться содержание гидроксипролина в сыворотке крови. Гидроксипролин относится к аминокислотам и входит в состав белка коллагена соединительной ткани. Он синтезируется из пролина при участии аскорбиновой кислоты и молекул кислорода внутри фибробласта. Обнаружение повышенных концентраций гидроксипролина в сыворотке крови свидетельствует о преобладании катаболических процессов соединительной ткани. Степень изменения метаболизма соединительной ткани может быть оценена по уровню гидроксипролина. Гидроксипролин свободный или связанный с белком определяется в сыворотке крови и моче. Повышение концентраций связанного гидроксипролина указывает на активность процессов синтеза коллагена, тогда как изменение содержания свободного гидроксипролина свидетельствует об активности катаболизма коллагена [5].

Лизин относится к незаменимым аминокислотам, входящим в состав многих белков и обеспечивающим сшивание пептидов коллагена. Эта аминокислота не синтезируется в организме, а поступает в него с пищей. В структуре коллагена лизин обеспечивает соединение трех спиральных полипептидов, что обеспечивает его стабильность и прочность. Рост тела, регенерация тканей, синтез антител, гормонов и ферментов происходит при достаточном поступлении лизина с пищей. Недостаток лизина приводит к снижению мышечной массы, кальцификации костной ткани, ферментативным нарушениям, частым приступам головной боли, потере аппетита, нарушению концентрации внимания, раздражительности, повышенной утомляемости [6].

Пролин — аминокислота, которая входит в состав белков. Эта аминокислота синтезируется в организме, ее предшественником является глутаминовая кислота. Максимальная концентрация пролина обнаружена в коллагене. Пространственное расположение пролина обеспечивает жесткость структуры пептидной цепи коллагена. Из пролина синтезируется гидроксипролин при содействии аскорбиновой кислоты. Молекула коллагена, состоящая из трех спиралей и обладающая повышенной прочностью, формируется путем чередования участков аминокислот пролина и гидроксипролина [6].

У женщин наблюдаемых групп мы сравнили показатели свободного гидроксипролина, лизина и пролина в сыворотке крови. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели катаболизма коллагена у женщин исследуемых групп, мкМоль /л

Аминокислота	Группа основная (n=54)	Группа сравнения (n=102)	p
Гидроксипролин	9 (6; 13)	6 (4; 7)	=0,0000
Пролин	172 (131; 193)	141 (124; 162)	=0,0023
Лизин	150 (124; 171)	142 (139; 155)	=0,0360

Примечание – таблица составлена авторами; N — объем выборки, % — доля пациентов с анализируемым признаком, n — количество индивидуумов с анализируемым признаком, используемые статистические методы: для межгрупповых сравнений применяли тест Манна–Уитни.

Полученные нами данные показателей катаболизма коллагена демонстрируют статистически значимое преобладание свободных аминокислот в сыворотке крови у женщин с ПВ ($p<0,05$). Известно, что основу миометрия составляют гладкомышечные клетки, однако наличие большого числа соединительнотканных перегородок между мышечными пучками и сосудами приводит к тому, что процентное содержание миоцитов в матке колеблется от 42 до 85 % [7]. В литературе имеются данные, что при нарушении сосудистого компонента в строме эндометрия за счет снижения образования коллагена IV типа, матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 формируется несоответствие структуры эндометрия фазе менструального цикла, вследствие чего создаются предпосылки к осложнениям имплантации, инвазии эмбриона, формированию хориона и плаценты и, как следствие, недонашиванию беременности [8].

Заключение. Совокупность результатов проведенного исследования свидетельствует в пользу того, что пациенты с ПВ статистически значимо чаще страдают от соматической патологии и у них в сыворотке крови статистически значимо выше уровень свободных аминокислот, участвующих в обмене коллагена. Эти данные диктуют необходимость определения у данной группы женщин наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани и проведения у них на этапе прегравидарной подготовки мероприятий по медицинской профилактике выявленной патологии.

Список цитированных источников

1. Роль государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в организации медицинской помощи матерям и детям : сб. науч. тр. / С. А. Васильев [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – 2022. – Выпуск 15. – С. 24–32.

2. Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://belstat.gov.by. Дата доступа: 29.04.2024.

3. Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии: клинический протокол: утв. постановлением Мин-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 17 от 19.02.2018. Режим доступа: https://minzdrav.gov.by. Дата доступа: 29.04.2024.

4. ESHRE Guideline Group on RPL / R. B. Atik [et al.] // ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum. Reprod. Open. 2023. 2023 (1) : hoad002.

5. Клиническое значение гидроксипролина в диагностике соединительнотканной дисплазии / Н. М. Русланова [и др.] // Сборник статей VI Международной (76 Всероссийской) научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – 2021. – С. 369 -374.

6. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. / Д. Нельсон, М. Кокс ; пер. с англ. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва : Лаборатория знаний, 2022 – Т. 1 : Основы биохимии, строение и катализ. – 703 с.

7. Воскресенский, С. Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория / С. Л. Воскресенский. – Минск : ПолиБиг, 1996. – 186 с.

8. Шестакова, О. В. Сравнительная оценка состояния здоровья супружеских пар с бесплодием на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О. В. Шестакова, Ф. К. Тетелютина // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 41–47.

Analysis of somatic morbidity and indicators of collagen catabolism in women with habitual miscarriage

Grudnitskaya E. N., Sivakov A. A., Zhukovets T. A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

In a single-center observational randomized controlled trial involving 56 women with habitual miscarriage (PV) (the main group) and 102 reproductively healthy women (the comparison group), an analysis of obstetric-gynecological, somatic anamnesis was performed and a study of free gyroxyproline, lysine and proline in blood serum was performed using the method of high-performance liquid chromatography in combination with massby spectrometric detection. It was found that women with PV are statistically significantly more likely to have somatic diseases, $p<0.05$, and they have a statistically significantly higher serum level of free amino acids reflecting the processes of collagen catabolism, $p<0.05$. It is concluded that patients with PV at the stage of pre-pregnancy preparation are recommended to diagnose the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia and, when it is detected, medical prevention measures.

Keywords: free hydroxyproline, lysine, proline, habitual miscarriage.

Поступила 05.06.2024

УДК 617.736-053.9-073-085:611.018.74

ВЛИЯНИЕ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРОТИВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ НА ДИНАМИКУ БИОМАРКЕРОВ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ

Гудиевская И. Г.[1], Далидович А. А.[1], Марченко Л. Н.[1], Терешенко О. В.[1]

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

Реферат. Биомаркеры оптической когерентной томографии (ОКТ-биомаркеры) сетчатки являются эффективным инструментом для диагностики и контроля неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД). Терапия антагонистами фактора роста эндотелия сосудов (анти-ФРЭС терапия) эффективна в снижении количества отслоек НЭС/РПЭ, однако на фоне лонгитюдной терапии наблюдается увеличение частоты встречаемости стадий дисковидного и фиброзного рубца, географической атрофии и других признаков прогрессирования нВМД. Диагностированный тип макулярной неоваскуляризации (МНВ) — терапевтически консервативный признак, что особенно характерно для второго и третьего типа неоваскуляризации, наиболее агрессивных форм, ассоциированных с развитием рубцов и дегенерацией макулы.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, фактор роста эндотелия сосудов, биомаркеры, хориоидальная (макулярная) неоваскуляризация.

Введение. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД), или макулодистрофия, — прогрессирующее хроническое заболевание центральной области сетчатки и ведущая причина потери зрения во всем мире [1]. Выделяют две формы заболевания: неоваскулярная (экссудативная или влажная) и сухая (неэкссудативная) [2].

Основным патологическим механизмом ВМД является макулярная и/или хориоидальная неоваскуляризация (МНВ/ХНВ) — рост

новообразованных кровеносных сосудов из хориоидеи в субретинальное пространство. В зависимости от проницаемости и расположения новообразованных сосудов относительно РПЭ выделяют три типа МНВ/ХНВ: пигментно-эпителиальный, или первый тип МНВ; преретинальный пигментно-эпителиальный, или второй тип МНВ ретинальная ангиоматозная пролиферация, или третий тип неоваскуляризации [3].

Для диагностики и наблюдения за заболеваниями глаз используют оптическую когерентную томографию (ОКТ) — бесконтактную визуализацию микроструктурного уровня сетчатки, диска зрительного нерва, роговицы и угла передней камеры с использованием инфракрасного света. Современные томографы в спектральной области и с функцией ангиографии позволяют получать снимки макулы и ее сосудистой структуры в высоком разрешении, оценивать количественные и качественные показатели дегенеративных процессов, так называемые ОКТ-биомаркеры. В случае нВМД, к качественным ОКТ-биомаркерам относят:

1) отслойку НЭС или РПЭ от прилежащих тканей;

2) друзообразование — отложение гиперрефлективных гиалиново-липофусциновых гранул под РПЭ;

3) активность ХНВ — интенсивность и скорость роста новых сосудов сетчатки;

4) скрытую ХНВ — неоваскуляризация располагается под РПЭ;

5) классическую ХНВ — прорастание сосудов хориоидеи в субретинальное пространство;

6) ретинальную ангиоматозную пролиферацию (РАП) — образование анастомозов между хориоидальным и ретинальным кровотоками сетчатки;

7) полипоидную хориоидальную васкулопатию (ПХВ) — во внутренних слоях хориоидеи развивается сеть расширенных сосудов с концевыми аневризматическими дилатациями (полипами);

8) фиброзный рубец — разрастание соединительной ткани на месте неоваскулярного очага в сетчатке;

9) дисковидный рубец — очаг характерной туморозной формы;

10) ГА — потеря участков РПЭ;

11) субфовеальную атрофию/фиброз, приводящие к разрыву РПЭ;

12) кистозную дегенерацию — образование внутри или под сетчаткой мелких полостей с нечеткими границами;

13) отсутствие/истончение РПЭ/сетчатки.

Для лечения нВМД широко используется метод интравитреальной анти-ФРЭС терапии [4]. Он направлен на ограничение ангиогенеза и проницаемости сосудов, что приводит к уменьшению отека и экссудативных процессов в области макулы, снижает вероятность прогрессирования заболевания и способствует сохранению зрительных функций. Анти-ФРЭС терапия отражается на ангиографических показателях и структурных характеристиках сетчатки, выявляемых на ОКТ.

Цель работы – оценить эффект долговременной (пятилетней) анти-ФРЭС-терапии на динамику ОКТ-биомаркеров нВМД у пациентов с различными типами неоваскуляризации.

Материалы и методы. Исследование выполнено на клинической базе кафедры глазных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». В нерандомизированное, одноцентровое, контролируемое, проспективное клиническое исследование было включено 133 глаза (мужчин — 32 %, женщин — 68 %) 80 пациентов с нВМД, находившихся на лечении в кабинете ретинальной патологии УЗ «3-я городская клиническая больница» г. Минска с января 2019 г. по декабрь 2023 г. Средний возраст пациентов составил 70,3 лет ± 6,9 года. В течение пяти лет регулярно инъекции бевацизумаба (Авастина) выполняли в 46 глаз, афлиберцепта (Эйлеа) — в 27 глаз, различные анти-ФРЭС препараты (афлиберцепт, бевацизумаб, ранибизумаб или бролуцизумаб) — в 60 глаз. Для популяционной оценки частоты встречаемости ОКТ-биомаркеров у людей сопоставимого возраста, но без диагностированной нВМД был использован метод спорадического контроля. Группа сравнения включала 42 человека (80 глаз), средний возраст которых на момент начала исследования составил 68 лет.

Оценку эффективности анти-ФРЭС терапии проводили по динамике 13 структурных и ангиографических показателей макулы, полученных с использованием оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (REVO 80, Optopol Technology).

Для статистической обработки и интерпретации данных были применены следующие методики анализа: описательная статистика, непараметрические критерии, главные линейные модели (Factorial ANOVA), корреляционный и

регрессионный анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 и MS Excel.

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ распространенности различных типов МНВ при постановке диагноза нВМД (2019) и после пяти лет терапии и наблюдения (2023). С использованием ОКТ был определен тип неоваскуляризации у 80 пациентов (всего 133 глаза). У 7 пациентов была выявлена переходная стадия влажной ВМД с активной фазой друзообразования и неустановленной формой МНВ/ХНВ. У 2 пациентов (всего 3 глаза) была обнаружена ПХВ, причем у одного пациента она сочеталась с другой формой МНВ на парном глазу.

При постановке диагноза самым распространенным типом неоваскуляризации была скрытая форма — она была выявлена у 45 пациентов (59 глаз): у 14 пациентов этот тип локализации новообразованных сосудов имелся в обоих глазах, у 16 эта форма МНВ была представлена только в одном глазу (во втором макулярная патология отсутствовала), а у 15 в парном глазу был диагностирован другой тип неоваскуляризации (13 в сочетании с классической формой, 2 — с РАП). Классическая ХНВ (второй тип) была диагностирована у 39 пациентов (49 глаз): у 10 человек в парных глазах, у 14 только в одном, у 15 в парном глазу был выявлен другой тип неоваскуляризации (13 в сочетании со скрытой формой, 2 — с РАП). Третий тип нВМД, характеризующийся РАП, был выявлен у 12 пациентов (15 глаз).

После пятилетней анти-ФРЭС терапии в 5 глазах (4 пациентов) отмечена регрессия скрытой ХНВ, в 6 глазах (5 пациентов) произошел переход оккультной формы неоваскуляризации в классическую. У одного пациента с диагностированной скрытой ХНВ в одном глазу со временем патологические изменения возникли и в парном глазу. Таким образом, за пять лет число глаз со скрытой ХНВ сократилось с 59 до 48 глаз. Увеличение частоты встречаемости классической формы МНВ (с 49 до 54 глаз) было обусловлено главным образом разрастанием ее из оккультной формы. Регресс данной формы ангиогенеза отмечен в двух глазах. РАП оказалась наиболее стабильным вариантом неоваскуляризации.

У большинства пациентов с этой формой МНВ значимых изменений в течение пяти лет не было отмечено.

В пятилетний период наблюдения анти-ФРЭС терапия, направленная на замедление темпов распространения неоваскуляризации, сопровождалась возникновением или развитием других патологических состояний макулы, определяемых как ОКТ-биомаркеры. В связи с этим установлена диагностическая ценность предложенного набора признаков и оценены их взаимосвязь и динамика.

Для сопоставления двух исследуемых групп в дотерапевтический и посттерапевтический периоды использовали Z-тест (таблица 1), устанавливающий статистическую значимость различий, наблюдаемых между долями или процентами значений категориальных признаков. На этапе включения в исследование (2019) в группе пациентов наблюдали все тринадцать признаков дегенерации макулы, при этом низкие частоты встречаемости (> 5 %) отмечены только для показателей далеко зашедшей стадии нВМД — дисковидных рубцов и разрывов РПЭ, а также редкой для белорусской популяции ПХВ. По вышеперечисленным биомаркерам различия между группами были незначимыми. В группе сравнения изредка встречались друзы сетчатки (диаметром < 63 микрон).

Через пять лет (2023 г., посттерапевтический период) в группе с неоваскулярной макулярной дегенерацией статистически значимо увеличилось количество случаев с дисковидными рубцами и субфовеальной атрофией/фиброзом с разрывом РПЭ, при этом распространенность ПХВ осталась неизменной. Известно, что ПХВ чаще встречается у представителей негроидной и монголоидной рас, но также может встречаться у европеоидов [5].

Вопрос об эффективности анти-ФРЭС терапии в отношении ПХВ неоднозначен: некоторые исследования указывают на высокую эффективность ранибизумаба при ПХВ [6], в то время как в других отмечены высокая частота рецидивов ПХВ после инъекций анти-ФРЭС препаратов и сохранение активности полипоидно измененных сосудов, несмотря на лечение [7].

Таким образом, ПХВ не может быть использована как ОКТ-биомаркер эффективности анти-ФРЭС терапии в нашем исследовании в отношении нВМД в связи с отсутствием динамики ПХВ по данным ОКТ в анализируемой группе.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика ОКТ-параметров макулы у пациентов с нВМД и группы сравнения в двух временных точках исследования

ОКТ-биомаркер	2019 (дотерапевтический)				2023 (послетерапевтический)			
	f (%)		Z-тест		*f (%)*		Z-тест	
	нВМД	Сравнение	Z	p	нВМД	Сравнение	Z	p
Отслойка НЭС/РПЭ	72,94	0,00	9,66	0,00	57,65	0,00	7,74	0,00
Стадия друзообразования	81,07	3,33	10,88	0,00	65,29	3,33	8,23	0,00
Активность ХНВ	72,94	0,00	9,66	0,00	62,35	0,00	8,31	0,00
Скрытая ХНВ	37,06	0,00	5,51	0,00	30,59	0,00	4,86	0,00
Классическая ХНВ	31,18	0,00	5,00	0,00	34,12	0,00	5,22	0,00
РАП	8,82	0,00	2,38	0,02	8,24	0,00	2,29	0,02
ПХВ	1,18	0,00	0,83	0,40	1,18	0,00	0,83	0,40
Стадия фиброзного рубца	22,94	0,00	4,06	0,00	33,53	0,00	5,16	0,00
Стадия дисковидного рубца	4,12	0,00	1,59	0,11	13,53	0,00	2,99	0,00
ГА	7,06	0,00	2,11	0,04	14,71	0,00	3,14	0,00
Субфовеальная атрофия/дегенерация с разрывом РПЭ	3,53	0,00	1,47	0,14	8,24	0,00	2,29	0,02
Кистозная дегенерация	7,65	0,00	2,20	0,03	20,12	0,00	3,75	0,00
Отслойка/истончение РПЭ	8,24	0,00	2,29	0,02	18,34	0,00	3,56	0,00

Сравнение состояния макулы пациентов с нВМД в двух контрольных точках исследования показало, что после проведения анти-ФРЭС терапии в анализируемой группе достоверно снизилось количество ОКТ-биомаркеров: отслойка НЭС/РПЭ (p=0,005), друзообразование (p=0,002), активность ХНВ (p=0,04). Однако увеличилась доля пациентов с фиброзными (p=0,03) и дисковидными (p=0,0009) рубцами макулы, кистозной дегенерацией (p=0,001), отслойками/истончениями РПЭ (p=0,009). Таким образом, долговременная анти-ФРЭС терапия показала себя эффективной в снижении активности неоваскуляризации, но такие маркеры заболевания как рубцевание, атрофия, дегенерация на фоне терапии прогрессировали.

В 2019 г. у 27 из 80 участников исследования нВМД диагностировали только в одном из глаз, терапию которого поддерживали на протяжении пяти лет. В тот же временной промежуток оценивали ОКТ-показатели «интактного» глаза для разделения эффекта терапии и естественных процессов прогрессирования заболевания. Для поиска таких зависимостей использовали двухфакторный дисперсионный анализ, оценивающий значимость различий встречаемости ОКТ-биомаркеров в группах: терапия (наличие/отсутствие интравитреальных инъекций); прогрессирование заболевания (дотерапевтическое/посттерапевтическое измерение) и их совокупности. В связи с разницей дисперсий в группах была выбрана регрессионная модель Factorial-ANOVA (таблица 2). Результаты представлены на рисунке 1.

Встречаемость макулярных друз, ПХВ, очагов ГА, отсутствия/истончения РПЭ не зависит ни от наличия/отсутствия анти-ФРЭС терапии, ни от времени прогрессирования заболевания. Как в случае глаз, получавших лечение, так и интактных глаз общая частота встречаемости данных ОКТ-маркеров увеличилась к 2023 г., однако эти изменения не имели статистической значимости. Исходя из рекомендаций применения анти-ФРЭС терапии и данных дисперсионного анализа, ее возможности в предотвращении прогрессирования данных патологических изменений макулы ограничены.

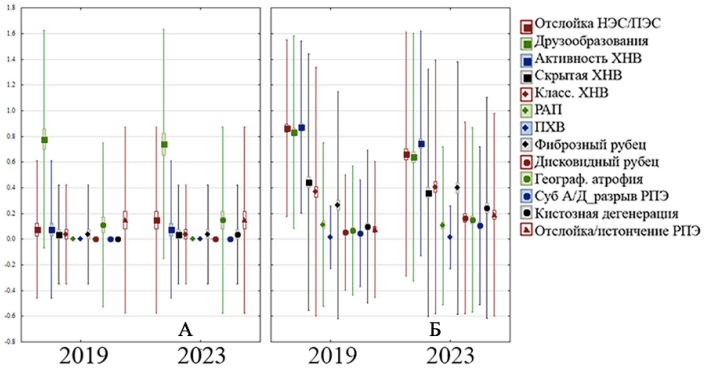


Рисунок 1 — График разброса частот встречаемости ОКТ-биомаркеров у пациентов с нВМД в интактных (А) глазах и глазах, получавших анти-ФРЭС терапию (Б)
▪ — среднее арифметическое; ▒ — ошибка среднего арифметического;
| —стандартное отклонение × 2.

Таблица 2 — Двухфакторный дисперсионный анализ встречаемости ОКТ-биомаркеров в глазах пациентов с нВМД

ОКТ-маркер	Фактор	SS	DF	MS	p	ОКТ-маркер	Фактор	SS	DF	MS	p
Отслойка НЭС/РПЭ	Терапия	19,08	1	19,08	0,00	Фиброзный рубец	Терапия	3,87	1	3,87	0,00
	Прогресс	0,19	1	0,19	0,28		Прогресс	0,21	1	0,21	0,30
	Терапия*прогресс	0,86	1	0,86	0,02		Терапия*прогресс	0,21	1	0,21	0,30
	Ошибка	50,60	316	0,16			Ошибка	59,60	316	0,19	
Стадия друз	Терапия	0,02	1	0,02	0,72	Дисковидный рубец	Терапия	0,53	1	0,53	0,01
	Прогресс	0,60	1	0,60	0,07		Прогресс	0,14	1	0,14	0,18
	Терапия*прогресс	0,28	1	0,28	0,22		Терапия*прогресс	0,14	1	0,14	0,18
	Ошибка	58,86	316	0,19			Ошибка	24,99	316	0,08	
Активность ХНВ	Терапия	24,20	1	24,20	0,00	ГА	Терапия	0,02	1	0,02	0,66
	Прогресс	0,18	1	0,18	0,25		Прогресс	0,16	1	0,16	0,20
	Терапия*прогресс	0,18	1	0,18	0,25		Терапия*прогресс	0,02	1	0,02	0,63
	Ошибка	43,84	316	0,14			Ошибка	31,46	316	0,10	
Скрытая ХНВ	Терапия	5,99	1	5,99	0,00	Субфовеальная атрофия/фиброз с разрывом РПЭ	Терапия	0,25	1	0,25	0,04
	Прогресс	0,08	1	0,08	0,54		Прогресс	0,04	1	0,04	0,40
	Терапия*прогресс	0,08	1	0,08	0,54		Терапия*прогресс	0,04	1	0,04	0,40
	Ошибка	65,43	316	0,21			Ошибка	18,26	316	0,06	
Классическая ХНВ	Терапия	5,50	1	5,50	0,00	Кистозная дегенерация	Терапия	1,03	1	1,03	0,00
	Прогресс	0,02	1	0,02	0,78		Прогресс	0,37	1	0,37	0,08
	Терапия*прогресс	0,02	1	0,02	0,78		Терапия*прогресс	0,13	1	0,13	0,29
	Ошибка	64,95	316	0,21			Ошибка	36,93	315	0,12	
РАП	Терапия	0,53	1	0,53	0,01	Отсутствие/истончение РПЭ	Терапия	0,01	1	0,01	0,75
	Прогресс	0,00	1	0,00	0,93		Прогресс	0,15	1	0,15	0,26
	Терапия*прогресс	0,00	1	0,00	0,93		Терапия*прогресс	0,15	1	0,15	0,26
	Ошибка	25,83	316	0,08			Ошибка	36,33	315	0,12	
ПХВ	Терапия	0,01	1	0,01	0,37						
	Прогресс	0,00	1	0,00	1,00						
	Терапия*прогресс	0,00	1	0,00	1,00						
	Ошибка	3,94	316	0,01							

Исходя из результатов двухфакторного дисперсионного анализа, самым чувствительным к анти-ФРЭС терапии ОКТ-биомаркером является наличие отслойки нейросенсорного или пигментного эпителия сетчатки (p=0,02). За пятилетний период общее количество патологических изменений в глазах группы сравнения возросло с 7 % до 15 %, а в глазах, получавших анти-ФРЭС препараты, оно снизилось с 86 % до 67 %. Для остальных ОКТ-биомаркеров такая зависимость не выявлена, что может быть обусловлено как ограниченным объемом выборки, так и их недостаточной специфичностью по отношению к мишеням анти-ФРЭС терапии.

Для оценки взаимосвязи между частотами встречаемости ОКТ-параметров у пациентов с нВМД в двух контрольных точках (2019 и 2023 гг.) использовали непараметрический корреляционный анализ (таблица 3).

Таблица 3 — Коэффициенты корреляции Спирмана между ОКТ-биомаркерами сетчатки (над диагональю — данные 2019 г., под диагональю — данные 2023 г.)

2023 / 2019	Отслойка НЭС/РПЭ	Стадия друз	Активность ХНВ	Скрытая ХНВ	Классическая ХНВ	РАП	ПХВ	Фиброзный рубец	Дисковидный рубец	ГА	Субфовеальная атрофия/дегенерация с разрывом РПЭ	Кистозная дегенерация	Отслойка/истончение РПЭ
Отслойка НЭС/РПЭ		0,13	0,89*	0,29*	0,26*	0,15	0,07	0,16*	–0,08	–0,20*	0,12	0,18*	–0,16
Стадия друз	0,07		0,13	0,18	–0,15	–0,02	0,05	–0,14	–0,22*	0,01	–0,08	–0,04	–0,15
Активность ХНВ	0,60*	0,07		0,32*	0,31*	0,14	0,07	0,19*	–0,08	–0,15	0,12	0,18*	–0,22
Скрытая ХНВ	0,05	0,05	0,23*		–0,52*	–0,25*	–0,09	–0,26*	–0,04	–0,12	–0,02	–0,18*	–0,10
Классическая ХНВ	0,30*	–0,03	0,36*	–0,48*		–0,22*	–0,08	0,28*	0,05	0,12	–0,06	0,19*	–0,02
РАП	0,13	–0,15	0,14	–0,21*	–0,22		–0,04	0,24*	0,04	–0,09	0,05	0,22*	–0,02
ПХВ	0,10	0,08	0,09	–0,07	–0,08	–0,03		0,21*	–0,02	–0,03	0,57*	–0,03	–0,03
Фиброзный рубец	0,21*	–0,12	0,30*	–0,16*	0,37*	0,15	–0,08		–0,04	0,07	0,21*	0,33*	0,10
Дисковидный рубец	0,09	–0,17*	0,08	–0,15	0,05	0,26*	0,28*	–0,25*		0,17	0,12	0,16*	0,26*
ГА	–0,21*	–0,03	–0,01	–0,05	0,14	–0,07	–0,05	0,03	0,04		–0,06	0,00	0,25*
Субфовеальная атрофия/дегенерация с разрывом РПЭ	0,18*	–0,24*	0,19*	–0,21*	0,15	0,22*	0,36*	0,15	0,20*	0,06		0,18*	–0,06
Кистозная дегенерация	0,19*	–0,15	0,20*	–0,17*	0,21*	0,33*	–0,06	0,16*	0,29*	–0,04	0,28*		0,15
Отслойка/истончение РПЭ	–0,22*	–0,04	–0,18*	–0,10	0,03	–0,08	–0,05	0,04	0,06	0,22*	–0,15	0,01	

Наличие одной формы макулярной хориоидальной неоваскуляризации не предполагает отсутствие другого типа МНВ. В связи с этим наблюдаются отрицательные корреляции между признаками скрытая ХНВ, классическая ХНВ и РАП. Взаимодействия между остальными ОКТ-биомаркерами, одновременно присутствующими в сетчатке пациента, должны определяться общим или смежным происхождением, а в точке посттерапевтического контроля еще и влиянием анти-ФРЭС терапии. Установлено, что структура и направление корреляционных связей между признаками до и после проведения анти-ФРЭС терапии сохраняются, однако часто меняются сила и статистическая значимость выявленных зависимостей.

На стадии включения в исследование случаи отслойки НЭС/РПЭ положительно коррелируют с активностью ХНВ, скрытой и классической ХНВ, фиброзом и кистозной дегенерацией, при этом наличие отслоек РПЭ/НЭС препятствует развитию ГА и отсутствию/истончению РПЭ. Анализ корреляционных взаимоотношений отслоек РПЭ/НЭС, сохранившихся после проведения анти-ФРЭС терапии или закрепившихся в процессе развития нВМД, показал, что такая форма дегенерации часто приводит к субфовеальной атрофии/дегенерации РПЭ, но не ассоциирована со скрытой ХНВ. Макулярные друзы и ГА — признаки, относительно независимые от других ОКТ-маркеров. ГА отрицательно коррелирует с отслойками НЭС/РПЭ, что прежде всего обусловлено различием патогенеза этих ОКТ-признаков. На стадии выявления заболевания показана достоверная отрицательная корреляция между отложениями липофусцина (друзами) и наличием дисковидных рубцов, и эта зависимость сохраняется в процессе терапии/прогрессирования. В посттерапевтический период наличие макулярных друз препятствует субфовеальным разрывам дегенерации с разрывом РПЭ. В двух контрольных точках активность ХНВ была напрямую ассоциирована с диагностированной классической или скрытой формами ХНВ, фиброзом и кистозной дегенерацией макулы. Скрытая форма ХНВ отрицательно коррелирует с фиброзными процессами и кистозной дегенерацией макулы, но может приводить к развитию разрывов РПЭ в результате атрофии и дегенерации. Классическая форма неоваскуляризации, как и РАП, наоборот, ассоциирована с фиброзом и кистами. Собственно, кистозная дегенерация часто встречается совместно с различными вариантами рубцевания сетчатки как до, так и после проведения терапии. На стадии посттерапевтического контроля для показателя «субфовеальная атрофия/дегенерация с разрывом РПЭ» возросли как общая частота выявления, так и количество статистически значимых связей с другими ОКТ-биомаркерами. Признак положительно ассоциирован с отслойками НЭС/РПЭ, рубцеванием и более редкими формами неоваскуляризации (РАП и ПХВ).

Для оценки связи между наличием ОКТ-маркера на этапе включения в исследование и эффектами терапии/многолетним прогрессированием заболевания провели корреляционный анализ между признаками, диагностированными у пациентов с ВМД в 2019 и 2023 гг. Наличие ОКТ-маркера в сетчатке пациента в 2019 и 2023 гг. достоверно коррелирует, сила связи варьирует от 0,8–0,9 (три формы неоваскуляризации) до 0,5 (варианты рубцевания макулы). Таким образом, исходя из силы и значимости коэффициентов корреляции, тип МНВ, развивающийся в сетчатке пациента во время постановки диагноза, с течением времени редко переходит в другую форму неоваскуляризации (таблица 4). Фиброзные и дисковидные рубцы достаточно часто проявляются как разрастание ткани в области макулы, однако сложно выделить в этом процессе роль анти-ФРЭС терапии и прогрессирования заболевания.

В пятилетней перспективе наличие отслойки НЭС/РПЭ ассоциировано с активностью и всеми формами ХНВ за исключением ПХВ, фиброзом и кистозной дегенерацией, реже с наличием дисковидных рубцов и субфовеальной атрофией и дегенерацией. Отметим также, что диагностированная скрытая ХНВ редко приводит к развитию таких патологий далеко зашедшей ВМД, как рубцы, кисты и субфовеальная атрофия и дегенерация с разрывом РПЭ.

Фиброз, истончение РПЭ чаще являются последствиями развития классической ХНВ. Наличие дисковидных рубцов, субфовеальной атрофии и дегенерации с разрывом РПЭ в 2023 г. коррелируют с диагностированными в 2019 г. типами МНВ/ХНВ.

Таблица 4 — Коэффициенты корреляции Спирмана между ОКТ-биомаркерами, диагностированными в 2019 г., и их наличием в 2023 г.

			2023 (посттерапевтический)											
2019 (дотерапевтический)		Отслойка НЭС/РПЭ	Стадия друз	Активность ХНВ	Скрытая ХНВ	Классическая ХНВ	РАП	ПХВ	Фиброзный рубец	Дисковидный рубец	ГА	Субфовеальная атрофия/дегенерация с разрывом РПЭ	Кистозная дегенерация	Отслойка/истончение РПЭ
	Отслойка НЭС/РПЭ	0,68*	0,37*	0,75*	0,39*	0,44*	0,24*	0,09	0,41*	0,19*	0,09	0,21*	0,39*	0,10
	Стадия друз	0,37*	0,73*	0,47*	0,30*	0,21*	0,13*	0,08	0,16*	0,11	0,19*	0,06	0,21*	0,10
	Активность ХНВ	0,70*	0,36*	0,78*	0,39*	0,47*	0,24*	0,09	0,42*	0,22*	0,12	0,24*	0,39*	0,09
	Скрытая ХНВ	0,25*	0,26*	0,34*	0,83*	–0,19*	–0,16*	–0,06	0,03	–0,07	0,08	–0,12	–0,06	0,00
	Классическая ХНВ	0,35*	0,12	0,39*	–0,29*	0,89*	–0,14*	–0,05	0,40*	0,14*	0,12	0,17*	0,29*	0,17*
	РАП	0,17*	–0,05	0,19*	–0,14*	–0,16*	0,96*	–0,03	0,22*	0,27*	–0,04	0,22*	0,34*	0,00
	ПХВ	0,11	0,10	0,10	–0,05	–0,06	–0,02		–0,05	0,29*	–0,03	0,37*	–0,04	–0,04
	Фиброзный рубец	0,30*	0,01	0,26*	–0,15*	0,37*	0,24*	0,22*	0,46*	0,26*	0,16*	0,44*	0,36*	0,05
	Дисковидный рубец	0,00	–0,02	0,04	–0,03	0,13*	0,06	–0,02	–0,04	0,54*	0,10	0,06	0,07	0,16*
	ГА	–0,08	0,09	0,02	–0,08	0,18*	–0,06	–0,02	0,05	0,12	0,69*	0,10	0,01	0,32*
	Субфовеальная атрофия/дегенерация с разрывом РПЭ	0,14*	–0,05	0,13	–0,02	0,03	0,07	0,57*	0,03	0,22*	0,03	0,53*	0,09	0,02
	Кистозная дегенерация	0,30*	–0,01	0,19*	–0,09	0,21*	0,25*	–0,02	0,13	0,30*	–0,03	0,49*	0,60*	0,07
	Отслойка/истончение РПЭ	0,04	0,04	–0,09	–0,09	0,06	–0,07	–0,02	0,07	0,10	0,21*	–0,07	0,05	0,61*

Заключение. ОКТ-признаки сетчатки — эффективный инструмент диагностики и контроля течения нВМД, что подтверждается сравнением частот встречаемости тринадцати маркеров в основной группе и группе сравнения.

К ОКТ-маркерам начальной стадии макулярной дегенерации можно отнести наличие отслоек НЭС/РПЭ, друзообразование и активность ХНВ. На фоне лонгитюдной (пять лет) анти-ФРЭС терапии прогрессирование заболевания сопровождается увеличением частоты встречаемости стадии дисковидного рубца, ГА, субфовеальной атрофии/дегенерации с разрывом РПЭ, кистозной дегенерации, отслойки/истончения РПЭ.

Анти-ФРЭС терапия пациентов с нВМД сопровождается следующими особенностями динамики типов МНВ:

1) смена преобладающего типа неоваскуляризации со скрытой на классическую форму;

2) склонность скрытой формы МНВ к регрессии и переходу в классическую;

3) устойчивость проявлений РАП.

Проспективный дизайн исследования не позволяет отделить эффекты анти-ФРЭС терапии и естественного прогрессирования нВМД на встречаемость ОКТ-биомаркеров сетчатки. Особенность группы с нВМД — наличие пациентов с асимметричным развитием заболевания, которым интравитреальные инъекции анти-ФРЭС препаратов были проведены только в один глаз. Это позволяет использовать двухфакторный дисперсионный анализ для оценки влияния терапии и времени на исследуемые параметры. Эффект терапии и времени прогрессирования заболевания на частоту встречаемости макулярных друз, ПХВ, очагов ГА, отсутствия/истончения РПЭ показан не был. Возможно, в рамках данного исследования воздействия этих факторов недостаточно для выявления значимого эффекта, либо данные патологии сетчатки подвержены более сильному влиянию генетических или патофизиологических факторов, не связанных с антиангиогенными или хроногенными аспектами. Однако на фоне анти-ФРЭС терапии показано статистически достоверное снижение частоты встречаемости отслоек НЭС/РПЭ, в то время как за период наблюдения в интактных глазах отмечалось увеличение встречаемости патологических изменений.

Корреляции между встречаемостью ОКТ-биомаркеров сетчатки определяются общим или смежным генезом, а также влиянием анти-ФРЭС терапии, при этом структура и направление ассоциации между признаками сохраняются до и после антиангиогенной терапии, но изменяются сила и статистическая значимость выявленных зависимостей. Наличие отслоек НЭС/РПЭ положительно коррелирует с активностью неоваскуляризации, прорастанием сосудов в/под субретинальное пространство (первая и вторая формы МНВ), фиброзом, но препятствует развитию ГА и истончению РПЭ. Из всех типов МНВ скрытая форма наиболее склонна как к регрессии, так и переходу в другие формы. При постановке диагноза и в процессе терапии наличие скрытой МНВ не коррелирует с наличием других изменений макулы — рубцов, дегенераций, друз. Классическая МНВ в процессе развития часто приводит к формированию фиброзных рубцов, кист, субфовеальной дегенерации и истончению РПЭ. В отличие от первой и второй форм МНВ РАП более ассоциирована с формированием дисковидных рубцов и кистами и независима от активного процесса неоваскуляризации.

Диагностированный тип неоваскуляризации — высоко консервативный ОКТ-маркер сетчатки, регресс и переход одной формы МНВ в другую наблюдали достаточно редко, что подтверждается высокими коэффициентами корреляции между наличием признака в сетчатке пациента на этапе постановки диагноза и после лонгитюдной анти-ФРЭС терапии. К наиболее частым изменениям макулярной зоны, развивающимся в процессе прогрессирования заболевания и выявляемых на фоне терапии, стоит отнести фиброзные и дисковидные рубцы, субфовеальную атрофию/истончение сетчатки. Но их связь с лечением или развитием заболевания требует дальнейшего изучения.

Список цитированных источников

1. Age-related macular degeneration / L.S. Lim [et al.] // The Lancet. – 2012. – Vol. 379, N 9827. – P. 1728–1738.

2. Bhutto, I., Lutty G.A. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex / I. Bhutto, G. A. Lutty // Molecular Aspects of Medicine. – 2012. – Vol. 33, N 4. – P. 295–317.

3. OCT Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review / C. Metrangolo [et al.] // Journal of Ophthalmology. – 2021. – Vol. 2. – P. 42–58.

4. Дракон, А. К. Фармакологические и физиотерапевтические методы лечения неэкссудативной формы возрастной макулярной дегенерации / А. К.Дракон, А. В. Журавлев, А. В. Козлов // Вестник офтальмологии. – 2021. – Т. 137, № 5. – С. 262–267.

5. Современные аспекты диагностики и лечения полипоидной хориоидальной васкулопатии / А. В. Дога [и др.] // Офтальмохирургия. – 2017. – № 1. – С. 88–92.

6. Comparison of the effect of ranibizumab and verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy: 12-month LAPTOP study results / A. Oishi [et al.] // American Journal of Ophthalmology. – 2013. – Vol. 156. – P. 644–651.

7. Kang, H. M. Long-term visual outcome and prognostic factors after intravitreal ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy / H. M. Kang, H. J. Koh // American Journal of Ophthalmology. – 2013. – Vol. 156. – P. 652–660.

Influence of long-term therapy with drugs against vascular endothelium growth factor in patients with age-related macular degeneration on the dynamics of optical coherence tomography biomarkers

Hudziyeuskaya I. G., Dalidovich A. A., Marchanka L. N., Tserashenka V. V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is a progressive chronic disease of the central retina. The aim of the study is to evaluate the effect of long-term anti-VEGF therapy on the dynamics of optical coherence tomography (OCT) biomarkers in nAMD patients with different types of macular neovascularization (MNV). An analysis was conducted of the prevalence of different types of MNV at the time of nAMD diagnosis (2019) and after five years of observation and therapy (2023). The degree, direction, and statistical significance of correlational relationships between MNV types and the presence of OCT biomarkers in the retina of nAMD patients were investigated at diagnostic stages (2019) and after therapy (2023).

Keywords: age-related macular degeneration, vascular endothelial growth factor, biomarkers, chorioidal (macular) neovascularization.

Поступила 05.06.2024

УДК 616-053-613.2-053.2:[613.95+316.64

ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАВЫКОВ ПРИЕМА ПИЩИ У ДЕТЕЙ

Дорошенко И. Т., Захарова Н. А., Алферова А. И., Голикова К. В.

ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», район д. Юхновка, Республика Беларусь

Реферат. В ходе работы 173 детям в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, не имеющим ограничения способности к самообслуживанию, проведена оценка сформированности навыков самообслуживания по шкале «Дневная активность ребенка» по PEDI-CAT, которая позволила определить основные сроки формирования различных навыков приема пищи у детей. Было установлено, что для перехода формирующегося навыка приема пищи на следующий уровень владения детям в возрасте до 3 лет требуется 1 год ($p<0,05$), с 3 лет — 2 года ($p=0,018$), с 5 лет — 3 года ($p=0,031$), с 8 лет — 5 лет ($p=0,013$). До года формируются ($p<0,05$) навыки брать пальцами и кушать маленькие или небольшие кусочки еды, к 2 годам — держать и пить из открытой чашки или стакана, держать и есть бутерброд, пить жидкость через соломинку, к 3 годам — кушать ложкой, минимально проливая, к 4 годам — кушать вилкой, минимально роняя, вставлять соломинку в коробку из-под сока, к 7 годам — перемешивать, чтобы смешать ингредиенты, к 8 годам — нарезать твердые фрукты или овощи, к 9 годам — открывать запечатанный пакет с едой, закрывать бутылку с откручивающейся крышкой, к 10 годам — намазать маслом или джемом хлеб, наливать жидкость из коробки в стакан, снимать (открывать) крышку с контейнера для пищевых продуктов и открывать запечатанные картонные коробки с едой, к 11 годам — выливать продукты из чаши (кастрюли) в форму (емкость), к 13 годам — нарезать овощи или мясо вилкой и столовым ножом, чистить картофель или морковь, к 16 годам — использовать консервный нож, чтобы открыть банку.

Ключевые слова: дети, самообслуживание, навыки, прием пищи, PEDI-CAT.

Введение. Навыки самообслуживания — это умения, которым ребенок учится в первую очередь (умение одеваться и раздеваться, ухаживать за собой, пользоваться туалетом, самостоятельно принимать пищу, купаться, умываться и т. п.). Определяя навык как компонент автоматизированного действия, который вырабатывается в ходе неоднократного повторения, стоит отметить, что самообслуживание — это навык, характеризующийся самообслуживанием самого себя собственными силами, без помощи других [1]. Овладение навыками самообслуживания является важным шагом на пути к независимости, который позволяет эффективно решать задачи расширения представлений и знаний детей об окружающем мире, способствовать развитию сенсорного восприятия, речи, мелкой моторики и зрительно-моторной координации, умения выполнять действия по подражанию и словесной инструкции, ориентироваться на образец, соблюдать определенную последовательность действий [2].

Многие исследователи и педагоги считают, что работа по формированию навыка самообслуживания у детей должна вестись по определенным разделам: личная гигиена, одежда, обувь, бытовые навыки, питание — это основные разделы самообслуживания, с которыми ребенок сталкивается каждый день [3]. Возможность осуществлять заботу о себе имеет основополагающее значение для всех аспектов жизни любого индивида. Компетентность в навыках самообслуживания позволяет участвовать в общественной, трудовой жизни, способствует повышению самооценки и уверенности в себе, а процесс освоения ребенком данных навыков представляет собой важную составляющую часть детства [4].

Большая часть исследований навыков самообслуживания в детском возрасте осуществляется педагогами, при этом оценка указанной способности не менее важна и врачами-специалистами, в частности врачами-реабилитологами, которые осуществляют медицинскую реабилитацию (медицинскую абилитацию) детей, имеющих ограничения способности к самообслуживанию вследствие различных заболеваний и травм. Оценка ограничения способности к самообслуживанию при проведении медицинской реабилитации (абилитации) у детей-инвалидов вызывает особые затруднения. Зависимость ребенка от взрослого в повседневной бытовой жизни, в приеме пищи и питье, в приготовлении пищи, мытье и вытирании частей тела, личной гигиене, причесывании, надевании и снятии одежды является неоспоримой. Каждый из данных параметров необходимо оценивать в соответствии с нормальным развитием данного навыка.

Цель работы – выделить основные периоды формирования навыков приема пищи у детей.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 173 ребенка (мальчики — 54,3 %, ДИ: 46,9–61,6; $p \geq 0,05$) в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, не имеющих ограничения способности к самообслуживанию. Всем детям была проведена оценка сформированности навыков самообслуживания по шкале «Дневная активность ребенка по PEDI-CAT (Version 1.3.6)» [5] по основным блокам шкалы: повседневный быт, мытье, одевание и прием пищи. Оценка осуществлялась согласно следующим критериям: может сам (без дополнительной помощи, без дополнительных усилий и затрат времени) — 4 балла; сам с затруднениями (нужна незначительная помощь, дополнительные усилия или время) — 3 балла; сам тяжело (нужно много помощи или усилий или длительные затраты по времени) — 2 балла; сам не может (не умеет, не знает как или слишком мал для этого) — 1 балл. Максимальные баллы свидетельствовали о высокой степени независимости ребенка при осуществлении повседневного быта, гигиенических мероприятий, одевания и приема пищи, минимальные баллы — о низкой степени независимости (высокой степени зависимости) ребенка в процессе самообслуживания. Максимальный общий балл блока приема пищи составляет 80 баллов, минимальный — 20.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием приложения Vassarstats. Применялись следующие методы описательной статистики: для количественных показателей, не подчиняющихся закону Гаусса, вычислялись среднее (M), среднеквадратическое отклонение (σ). Различия между исследуемыми группами учитывались при уровне значимости $p<0,05$. Достоверность различий ранговых показателей определялась по критерию χ^2, а при числе ожидаемого явления менее 10 — с учетом значимости по критерию Фишера, для количественных показателей — с использованием критерия Манна–Уитни (U).

Результаты и их обсуждение. Был проведен анализ сформированности навыков самообслуживания по блоку приема пищи шкалы «Дневная активность ребенка» по PEDI-CAT среди 173 детей различного возраста, не имеющих ограничения способности к самообслуживанию, который позволил установить, что для значимого развития приема пищи ($U=4,5$, $p=0,009$) ребенок после рождения затрачивает 2 года жизни, в

дальнейшем ребенку требуется еще один год жизни для перехода навыка на следующий уровень (U=48,0, p=0,017). С 3 лет для значимого прогрессирования навыков приема пищи (перехода навыка на новый уровень) требуется минимум 2 года жизни (U=41,0, p=0,018), а с возраста 5 лет — 3 года жизни (U=40,5, p=0,031).

При достижении ребенком 8-летнего возраста необходимо 5 лет для значимого совершенствования навыков приема пищи (U=50,0, p=0,013), в дальнейшем навыки приема пищи значимо различаются только у 12-летних и 17-летних детей (U=22,0, p=0,014).

Средние баллы блока навыков приема пищи у 173 детей, не имеющих ограничения способности к самообслуживанию, в зависимости от возраста представлены в таблице.

Таблица – Средние баллы блока навыков приема пищи по разделу «Дневная активность» PEDI-CAT с учетом возраста у 173 детей

Возраст	M±б	Значимость
До 6 месяцев (n=9)	30,7±3,6	$p_{\text{до 6 месяцев–6 месяцев}}$=0,004
С 6 месяцев до 1 года (n=11)	35,6±3,9	$p_{\text{6 месяцев–2 года}}$<0,001
1 год (n=4)	37,3±10,5	$p_{\text{1–2 года}}$=0,009
2 года (n=17)	54,8±5,5	$p_{\text{2–3 года}}$=0,018
3 года (n=12)	60,3±6,2	$p_{\text{3–5 лет}}$=0,018
4 года (n=3)	63,7±5,6	$p_{\text{4–8 лет}}$=0,015
5 лет (n=15)	66,5±6,1	$p_{\text{5–8 лет}}$=0,031
6 лет (n=11)	69,6±7,4	$p_{\text{6–9 лет}}$=0,020
7 лет (n=7)	72,9±7,6	$p_{\text{7–13 лет}}$=0,018
8 лет (n=11)	72,2±5,4	$p_{\text{8–14 лет}}$=0,002
9 лет (n=4)	76,9±1,6	$p_{\text{9–13 лет}}$=0,009
10 лет (n=4)	77,3±2,5	$p_{\text{10–13 лет}}$=0,019
11 лет (n=7)	76,7±5,3	$p_{\text{11–17 лет}}$=0,008
12 лет (n=6)	77,3±2,8	$p_{\text{12–17 лет}}$=0,014
13 лет (n=5)	80,0±0,0	–
14 лет (n=10)	78,8±3,1	–
15 лет (n=5)	79,8±0,4	–
16 лет (n=5)	80,0±0,0	–
17 лет (n=22)	80,0±0,0	–

Формирование отдельных навыков приема пищи по разделу «Дневная активность» PEDI-CAT представлено на рисунке.

Единственный навык с позиции блока приема пищи PEDI-CAT, который ребенок может выполнять легко с рождения, — это глотать протертые/смешанные/процеженные продукты, все иные указанные навыки требуют последовательного развития.

К 6 месяцам ребенок может брать пальцами и кушать маленькие или небольшие кусочки еды (сам тяжело или с трудностями), а за следующие 2 месяца навык совершенствуется (χ^2=3,98, df=1, p=0,046) до уровня «сам выполняет легко». К 8 месяцам ребенок также может с трудностями (с минимальной помощью, или усилиями, или затратами времени) или значительными трудностями (с большим объемом дополнительной помощи, усилий или затрат времени) (χ^2=13,65, df=2, p=0,001 — в сравнении с детьми в возрасте 3–6 месяцев) держать и пить из открытой чашки или стакана и держать и есть бутерброд, а также кушать самостоятельно ложкой (минимально проливая) — со значительными трудностями (χ^2=11,76, df=2, p=0,003 — в сравнении с детьми в возрасте 3–6 месяцев) — и пить жидкость через соломинку — с трудностями или легко (χ^2=6,35, df=3, p=0,042 — в сравнении с детьми в возрасте 3–6 месяцев).

За второй год жизни ребенок учится держать и пить из открытой чашки или стакана, выполняя навык самостоятельно с трудностями или со значительными трудностями (χ^2=16,00, df=3, p=0,001 — в сравнении с детьми в возрасте 8–11 месяцев), кушать самостоятельно ложкой (минимально проливая) — со значительными

трудностями (χ^2=6,66, df=2, p=0,035 — в сравнении с детьми в возрасте 8–11 месяцев), пить жидкость через соломинку — с трудностями или легко (χ^2=8,61, df=3, p=0,035 — в сравнении с детьми в возрасте 8–11 месяцев), вставлять соломинку в коробку из-под сока — со значительными трудностями (χ^2=6,91, df=2, p=0,032 — в сравнении с детьми в возрасте до 1 года), снимать (открывать) крышку с контейнера для пищевых продуктов — со значительными трудностями или не выполняет (χ^2=17,14, df=3, p<0,001 — в сравнении с детьми в возрасте до 1 года).

За третий год жизни ребенок учится уже самостоятельно выполнять такие навыки (в сравнении с детьми в возрасте 1 года), как держать и пить из открытой чашки или стакана (χ^2=11,65, df=2, p<0,001), держать и есть бутерброд (χ^2=11,65, df=2, p=0,003), пить жидкость через соломинку (χ^2=9,39, df=3, p=0,025), а также самостоятельно легко или с минимальными трудностями кушать ложкой (минимально проливая) (χ^2=14,92, df=3, p=0,019), с минимальными с трудностями кушать вилкой (минимально роняя) (χ^2=30,96, df=3, p=0,003) и перемешивать, чтобы смешать ингредиенты (χ^2=11,27, df=3, p=0,010). Идет формирование навыков (в сравнении с детьми в возрасте до 1 года и 1 года) вставлять соломинку в коробку из-под сока (χ^2=30,97, df=2, p<0,001), которые ребенок выполняет с трудностями, снимать (открывать) крышку с контейнера для пищевых продуктов (χ^2=17,14, df=3, p<0,001) — с трудностями или значительными трудностями, наливать жидкость из коробки в стакан (χ^2=20,54, df=3, p<0,001), мазать маслом или джемом хлеб (χ^2=11,92, df=2, p=0,003), выливать продукты из чаши (кастрюли) в форму (емкость) (χ^2=26,98, df=3, p<0,001), закрывать бутылку с откручивающейся крышкой (χ^2=23,53, df=3, p<0,001) — со значительными трудностями в сравнении с детьми в возрасте до 1 года и 1 года.

За четвертый год жизни ребенок учится самостоятельно кушать ложкой, минимально проливая (χ^2=10,35, df=3, p=0,016 — в сравнении с детьми в возрасте 1 года) и самостоятельно или с минимальными трудностями кушать вилкой, минимально роняя (χ^2=12,44, df=3, p=0,006 — в сравнении с детьми в возрасте 1 года). Происходит развитие навыков мазать маслом или джемом хлеб, резать овощи или мясо вилкой и столовым ножом, вставлять соломинку в коробку из-под сока, наливать жидкость из коробки в стакан, перемешивать, чтобы смешать ингредиенты, выливать продукты из чаши (кастрюли) в форму (емкость), открывать запечатанный пакет, закрывать бутылку с откручивающейся крышкой, снимать (открывать) крышку с контейнера для пищевых продуктов, открывать запечатанные картонные коробки с едой. При этом значимого различия указанных навыков у детей 3 и 2 лет не отмечается (p≥0,05), а различия есть только с детьми до года (p<0,001) и 1 года (p<0,05).

За пятый год жизни ребенок совершенствует навыки (в сравнении с детьми в возрасте 2 лет) резать овощи или мясо вилкой и столовым ножом (χ^2=7,49, df=2, p=0,023), хотя навык все еще выполняется со значительными трудностями, а также открывать запечатанные пакеты (χ^2=8,5, df=3, p=0,037) самостоятельно или с трудностями. Развиваются, но не значимо, навыки наливать жидкость из коробки в стакан (χ^2=4,96, df=3, p=0,047 — в сравнении с 1 годом) и перемешивать, чтобы смешать ингредиенты (χ^2=7,00, df=3, p=0,048 — в сравнении с 1 годом), которые ребенок выполняет с трудностями. Еще меньше прогрессируют навыки мазать маслом или джемом хлеб, выливать продукты из чаши (кастрюли) в форму (емкость), снимать (открывать) крышку с контейнера для пищевых продуктов, открывать запечатанные картонные коробки с едой, закрывать бутылку с откручивающейся крышкой, выливать продукты из чаши (кастрюли) в форму (емкость) — значимое (p<0,01) различие имеется только с детьми в возрасте 6–23 месяцев.

Три года жизни занимает формирование следующих навыков, которые уже к 6 годам ребенка должны быть сформированы полностью или выполняться с минимальными трудностями: наливать жидкость из коробки в стакан (χ^2=11,48, df=3, p=0,009 — в сравнении с 2 годами), открывать запечатанный пакет (χ^2=22,42, df=3, p<0,001 — в сравнении с 2 годами), закрывать бутылку с откручивающейся крышкой (χ^2=12,01, df=3, p=0,007 — в сравнении с 2 годами). Выполняются с трудностями нарезка овощей или мяса вилкой и столовым ножом (χ^2=9,26, df=3, p=0,026 — в сравнении с 2 годами), открытие запечатанных картонных коробок с едой (χ^2=12,04, df=3, p=0,007 — в сравнении с 2 годами). Выполняются со значительными трудностями нарезка твердых фруктов или овощей (χ^2=14,19, df=3, p=0,003 — в сравнении с 2 годами). За 4 года к 6 годам ребенок учится самостоятельно или с минимальной помощью, усилиями, затратами времени (с трудностями) перемешивать, чтобы смешать ингредиенты (χ^2=19,0, df=3, p<0,001 — в сравнении с 1 годом) и выливать продукты из чаши (кастрюли) в форму (емкость) (χ^2=14,29, df=3, p=0,003 — в сравнении с 1 годом).

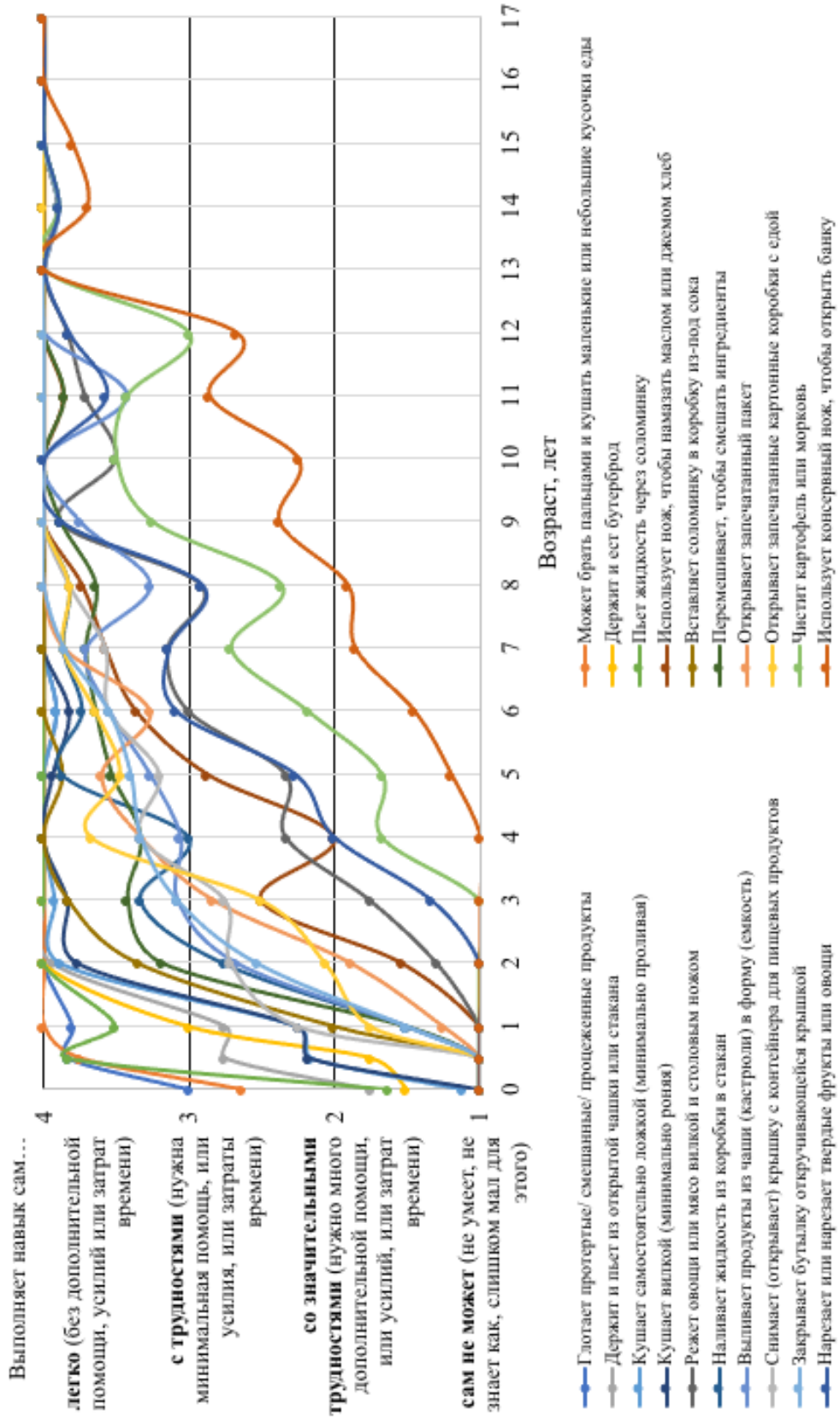


Рисунок – Формирование отдельных навыков приема пищи по разделу «Дневная активность» PEDI-CAT у 173 детей

К 7 годам идет наибольшее совершенствование навыков намазывания маслом или джемом хлеба, нарезки овощей или мяса вилкой и столовым ножом и нарезки твердых фруктов или овощей до выполнения навыка самостоятельно с трудностями, но значимой разницы с детьми на год младше не отмечалось ($p \geq 0,05$). К 8 годам больше всего прогрессирует навык открывания запечатанных пакетов до уровня самостоятельного выполнения ($\chi^2=18,75$, df=3, $p<0,001$ — в сравнении с 2 годами) и чистки картофеля или моркови до уровня со значительными затруднениями ($\chi^2=11,73$, df=3, $p=0,008$ — в сравнении с 3 годами). К 9 годам полностью сформированы навыки открывания запечатанных пакетов ($\chi^2=8,25$, df=2, $p=0,016$ — в сравнении с 6 годами) и закрывания бутылки с откручивающейся крышкой ($\chi^2=9,22$, df=3, $p=0,027$ — в сравнении с 3 годами), к 10 годам — намазывания маслом или джемом хлеба ($\chi^2=12,18$, df=3, $p=0,007$ — в сравнении с 5 годами), наливания жидкости из коробки в стакан ($\chi^2=7,2$, df=2, $p=0,027$ — в сравнении с 4 годами), снимания (открывания) крышки с контейнера для пищевых продуктов и открывания запечатанных картонных коробок с едой ($\chi^2=8,64$, df=3, $p=0,034$ — в сравнении с 5 годами), к 11 годам — выливания продуктов из чаши (кастрюли) в форму (емкость), к 13 годам — нарезки овощей или мяса вилкой и столовым ножом ($\chi^2=10,0$, df=3, $p=0,019$ — в сравнении с 5 годами), чистки картофеля или моркови ($\chi^2=10,0$, df=1, $p=0,026$ — в сравнении с 9 годами), к 16 годам — использования консервного ножа, чтобы открыть банку ($\chi^2=10,37$, df=3, $p=0,016$ — в сравнении с 9 годами).

Заключение. В ходе исследования было установлено, что с возрастом для перехода формирующегося навыка приема пищи на следующий уровень владения детям требуется большее число лет: в возрасте до 3 лет — 1 год ($p<0,05$), с 3 лет — 2 года ($p=0,018$), с 5 лет — 3 года ($p=0,031$), с 8 лет — 5 лет ($p=0,013$). У ребенка до года формируются навыки брать пальцами и кушать маленькие или небольшие кусочки еды ($p=0,046$), к 2 годам — держать и пить из открытой чашки или стакана ($p<0,001$), держать и есть бутерброд ($p=0,003$), пить жидкость через соломинку ($p=0,025$), к 3 годам — самостоятельно кушать ложкой, минимально проливая ($p=0,016$), к 4 годам — кушать вилкой, минимально роняя ($p=0,006$), вставлять соломинку в коробку из-под сока ($p<0,05$), к 7 годам — перемешивать, чтобы смешать ингредиенты ($p<0,001$), к 8 годам — нарезать твердые фрукты или овощи ($p<0,05$), к 9 годам — открывать запечатанный пакет с едой ($p=0,016$), закрывать бутылку с откручивающейся крышкой ($p=0,027$), к 10 годам — намазать маслом или джемом хлеб ($p=0,007$), наливать жидкость из коробки в стакан ($p=0,027$), снимать (открывать) крышку с контейнера для пищевых продуктов и открывать запечатанные картонные коробки с едой ($p=0,034$), к 11 годам — выливать продукты из чаши (кастрюли) в форму (емкость), к 13 годам — нарезать овощи или мясо вилкой и столовым ножом ($p=0,019$), чистить картофель или морковь ($p=0,026$), к 16 годам — использовать консервный нож, чтобы открыть банку ($p=0,016$).

Список цитированных источников

1. Ворошнина, О. Р. Клинико-психолого-педагогическое сопровождение детей с ограниченными возможностями здоровья и их семей в условиях общего (инклюзивного и интегрированного) и специального образования [Электронный ресурс] : учеб. / О. Р. Ворошнина, А. А. Наумов, Т. Э. Токаева. – Пермь : Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет, 2015. – 204 с. – Режим доступа: http://www.iprbookshop.ru/70628.html.

2. Смычёк, В. Б. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки состояния здоровья детей: теория, инструмент, практика / В. Б. Смычёк, В. В. Голикова, А. В. Копыток. – Минск : Колоград, 2021. – 352 с.

3. Роль пластичности головного мозга в функциональной адаптации организма при детском церебральном параличе с поражением рук / А. А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 6. – С. 24–32.

4. Henderson, A. Self-care and hand skill / A. Henderson, C. Pehoski // Hand Function in the Child: Foundations for Remediation. 2nd ed. Philadelphia, PA.: Mosby. – 2006. – P. 193–216.

5. Pedi cat: Pediatric evaluaton of disability inventory computer adaptive test [Electronic resource] / S. M. Haley [et al.]. Mode of access: https://s3.amazonaws.com/pedicat/PEDI-CAT-Manual-1-3-6.pdf. Date of access: 11.05.2022.

Age periods of formation of food eating skills in children

Doroshenko I. T., Zakharova N. A., Alferova A. I., Golikova K. V.
Republican Scientific and Practical Center for Medical Expertise and Rehabilitation, Yukhnovka village area, Republic of Belarus

The article presents the results of a study on the "Daytime Activity" scale according to PEDI-CAT, which made it possible to determine the period for the formation of various eating skills in children: at the age of up to 3 years it takes 1 year to develop a skill ($p<0.05$), from 3 years — 2 years ($p=0.018$), from 5 years — 3 years ($p=0.031$), from 8 years — 5 years ($p=0.013$).

Keywords: children, self-care, skills, eating, PEDI-CAT.

Поступила 05.06.2024

УДК 547.917+576.524+ 616.381-007.274

СПАЕЧНАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ: ХИРУРГИЧЕСКИЙ ПОДХОД И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

[1]Жура А. В., [1]Третьяк С. И., [1]Романович А. В., [1]Баранов Е. В., [2]Жура Л. В., [1]Козлов В. Г.
[1] Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
[2] Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведен анализ результатов лечения 2750 стационарных пациентов УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска с установленным диагнозом «Спаечная кишечная непроходимость». Всего оперативное лечение проведено у 553 пациентов (20,3 %). Большинство хирургических операций (61,1 %) выполнено в период 9–48 ч от поступления пациента при неуспешности консервативного купирования кишечной непроходимости. Доля резекционных вмешательств в группах экстренных, срочных и отсроченных оперативных вмешательств не зависела от времени выполнения хирургического вмешательства, не увеличивалась при более длительном предоперационном периоде, равно как и летальность. Удлинение периода консервативного лечения не приводит к увеличению летальности и количества резекционных вмешательств. После оперативного или консервативного лечения острой спаечной кишечной непроходимости сохраняется высокий риск повторных поступлений и необходимости реопераций, что делает необходимым поиск новых подходов терапии и медицинской профилактики спайкообразования в брюшной полости.

Ключевые слова: брюшинные спайки, кишечная непроходимость, хирургическое лечение, медицинская профилактика спаек.

Введение. Брюшинные спайки — это заболевание, в основе которого лежит образование сращений органов брюшной полости между собой и брюшной стенкой. Самой частой причиной спайкообразования является операционная травма, при этом ожидаемая частота возникновения спаек может достигать 40–60 % после лапаротомии и 15 % после лапароскопических операций. Формирование спаек происходит уже в течение 5–7 суток после повреждения брюшины [1]. Чаще всего внутрибрюшные сращения не имеют клинических проявлений, однако в ряде случаев возникают тяжелые осложнения и симптоматика, ухудшающие качество жизни пациентов. К таким осложнениям, в первую очередь, относится развитие острой спаечной кишечной непроходимости, которая в настоящее время является самой частой причиной механической кишечной непроходимости неопухолевого генеза. Летальность при этом осложнении является одной из самых высоких при острой хирургической патологии и достигает 10 % [2]. Большие трудности перитонеальные спайки вызывают у хирургов при необходимости оперативных вмешательств на органах

брюшной полости. Общепринятое абдоминальное вмешательство может обернуться многочасовой операцией с массивными резекционными вмешательствами и послеоперационными осложнениями [1]. Не до конца ясны длительность консервативной терапии с целью коррекции спаечной кишечной непроходимости, сроки выполнения оперативного вмешательства. Отсутствуют эффективные методы медицинской профилактики повторного спайкообразования в брюшной полости.

Цель работы – определить показания, оптимальные сроки выполнения хирургического вмешательства при острой спаечной кишечной непроходимости, а также оценить результаты применения хирургического и консервативного подходов.

Материалы и методы. Проведено исследование результатов лечения 2750 стационарных пациентов, которые проходили лечение в учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска с установленным диагнозом «Спаечная кишечная непроходимость» в качестве основного заболевания за восьмилетний период. Все пациенты поступали по экстренным показаниям. При лечении пациентов применялась разработанная хирургическая тактика с разделением пациентов на несколько групп в зависимости от необходимости хирургического лечения: экстренные — необходима операция в течение 2–4 ч (1-я группа пациентов), срочные — 5–48 ч (2-я группа пациентов), отсроченные — более 48 ч (3-я группа пациентов). Средний возраст пациентов составил 61 год, мужчин было 854 (31,1 %), женщин — 1896 (68,9 %). Средний койко-день — 4,8 (2,9 без хирургической операции, 11,2 в случае выполнения оперативного вмешательства); общая летальность — 11 человек (0,4 %). Оценивали сроки госпитального лечения, летальность, необходимость и показания к хирургическому лечению, виды оперативного лечения, повторные госпитализации пациентов и их исходы. Достоверность различия качественных признаков в исследуемых группах определяли путем определения критерия соответствия χ^2 и точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение. При изучении этиологической характеристики пациентов установлено, что причиной спаечной болезни у абсолютного большинства пациентов были перенесенные ранее хирургические операции — 98,6 %, при этом только одна хирургическая операция в анамнезе была у 36,5 %, от 2 до 8 хирургических вмешательств — у 63,5 % (в среднем по 2,5 на пациента). Наиболее частыми хирургическими вмешательствами были операции по поводу острой хирургической патологии с перитонитом — 57,5 %; острой гинекологической патологии — 21,2 %; плановые колопроктологические хирургические операции — 9,4 %; травма живота — 3,4 %; другие — 8,5 %. Отдельно стоит упомянуть, что собственно спаечная кишечная непроходимость в анамнезе была отмечена только в 8,4 % случаев.

По литературным данным, внутрибрюшные сращения возникают в результате травмы, в основном операционной, и воспалительных процессов в брюшной полости. По результатам секционных исследований доля поствоспалительных спаек составляет всего 10–30 % [3]. К их числу относятся сращение в результате эндометриоза, перитонита, лучевой терапии и перитонеального диализа. В основном внутрибрюшные спайки образуются в результате перенесенных хирургических операций — открытых и лапароскопических — на органах брюшной полости или после проникающих ранений. Ожидаемая частота спайкообразования после лапаротомии может достигать 40–60 % и около 15 % — после лапароскопических хирургических операций [4].

По данным различных авторов, наиболее частыми причинами, приведшими к возникновению симптоматической спаечной болезни, являются колопроктологические хирургические операции (30–60 %), вмешательства по поводу травм брюшной полости (25–30 %), острого аппендицита (20–25 %), разлитого перитонита (40–50 %), острой гинекологической патологии (до 40 %) [4]. По нашим данным, в общехирургическом стационаре наиболее часто хирург встречается с осложненной спаечной болезнью, возникшей после операций по поводу острой хирургической патологии.

Большинство пациентов (2197, 79,9 %) пролечено консервативными мероприятиями, необходимость в экстренном и срочном оперативном лечении возникла у 553 пациентов (20,3 %). Характеристика оперативных вмешательств представлена в таблице 1. В 16 (2,9 %) случаях хирургическую операцию дополняли назоинтестинальной интубацией тонкой кишки. Послеоперационная летальность в целом составила 1,8 %.

При ведении пациентов в стационаре придерживались следующей лечебно-диагностической тактики: выделяли 1-ю группу пациентов с экстренными показаниями к операции (перитонит, странгуляционная кишечная непроходимость: выраженный некупирующийся болевой синдром и (или) нарушение кровоснабжения кишечника по данным компьютерной

томографической ангиографии). В данном случае пациента подавали сразу на операционный стол для хирургического вмешательства. Выполнены 84 оперативных вмешательства (15,1 % от всех хирургических операций). В этой группе в большинстве случаев выполнено рассечение спаек лапаротомным (72,7 %) или лапароскопическим (12,1 %) доступом. Несмотря на то, что показанием к экстренной операции являлась в основном странгуляция тонкой кишки, процент резекции кишки (14,1 %) достоверно не отличался от такового в других группах ($p>0,05$, χ^2). Умер один пациент.

Таблица 1 – Характеристика оперативных вмешательств

Группа пациентов/время операции	Всего операций, abs/ %	Адгезиолизис, abs/ %	Видеолапароскопический адгезиолизис, abs/ %	Резекция кишки, abs/ %	Обходной анастомоз, abs/ %	Разгрузочная стома, abs/ %
1/1–4 ч	99/100 %	72/72,7 %	12/12,1 %	14/14,1 %	0	1
2а/5–8 ч	79/100 %	56/70,9 %	7/8,9 %	15/19,0 %	1	0
2б/9–48 ч	338/100 %	257/76,0 %	18/5,3 %	52/15,4 %	10/3,0 %	1
3/> 48 ч	37/100 %	29/78,4 %	2	6/16,2 %	0	0
Все группы	553/100 %	414/74,9 %	39/7,1 %	87/15,7 %	11/2,0 %	2

В случаях отсутствия показаний к экстренной операции лечение начинали с выполнения лечебно-диагностического приема и пассажа бариевой смеси по кишечнику. После выполнения комплекса лечебно-диагностических мероприятий поступали дифференцированно: при нарастании болевого синдрома, рвоты, вздутия живота, отсутствии отхождения газов и пассажа бариевой взвеси по кишечнику ставили показания к срочной операции в течение 5–8 ч от поступления пациента (группа пациентов 2а, n=79, 14,4 %). В этой группе пациентов также в большинстве случаев выполнен адгезиолизис (70,9 % открытый и 8,9 % лапароскопический), резекция кишки понадобилась 15 пациентам, умер один пациент.

Если комплекс консервативных мероприятий приводил к частичному улучшению, например снижению болей, отхождению газов, но при сохранении частичной клиники кишечной непроходимости, то при отсутствии перитонита продолжали проведение вышеуказанных консервативных мероприятий. Если при дальнейшем лечении и наблюдении в течение 48 ч полного разрешения непроходимости как клинического, так и рентгенологического не наступало, то таким пациентам выполняли срочные хирургические вмешательства (группа пациентов 2б). Эта группа пациентов была самая большая среди оперированных — 338 человек (61,1 %). Несмотря на относительно позднее выполнение вмешательства некроза кишки не наступало и доля резекций кишечника (n=52, 15,4 %) достоверно не отличалась от таковой при операциях у пациентов группы 1 (1–4 ч) или группы 2а (5–8 ч): p=0,7613 и p=0,4324 соответственно (χ^2). Также не было достоверных различий в летальности: умерло 8 из 338 пациентов (2,4 %), точный критерий Фишера $p>0,05$ при сравнении с группой 1 (1 умерший пациент) и группой 2а (1 умерший пациент).

В 3-ю группу вошли пациенты с неразрешенной кишечной непроходимостью и вынужденной задержкой времени операции более 2 суток от поступления вследствие отказа пациентов от вмешательства или наличия тяжелой сопутствующей патологии: n=37 (6,7 % всех операций). В этом случае, несмотря на проводимую инфузионную терапию, у пациентов развивались нарушения водно-электролитного баланса, что потребовало дополнительной предоперационной подготовки в отделении интенсивной терапии. Несмотря на тяжелое состояние пациентов, летальности в 3-й группе пациентов не было, процент выполнения резекционных вмешательств (16,2 %) достоверно не увеличился по сравнению с операциями в более ранний период.

Традиционно оптимальным временем выполнения хирургического вмешательства при острой кишечной непроходимости и неэффективности лечебно-диагностического приема является 6–8 ч от поступления. Нами было отмечено, что у ряда пациентов эффект от применения комплекса стандартных консервативных мероприятий, включающих сифонную клизму, коррекцию водно-солевого баланса, декомпрессию желудка и назначение спазмолитиков, наступал гораздо позднее, чем классические 8 ч. Объясняется это тем, что острая спаечная кишечная непроходимость отличается от других видов

непроходимости кишечника, и обтурационный компонент в значительной мере осложняется динамическим, паралитическим. Поэтому отказ от срочного вмешательства при получении частичного положительного эффекта первичного лечебно-диагностического приема и продолжение консервативных мероприятий, заключающееся в проведении повторной сифонной клизмы, промывании желудка и коррекции водно-электролитного баланса, привели к полному разрешению непроходимости в 1–2-е сутки заболевания у большинства пациентов, что позволило избежать выполнения им напрасной, а в случае спаечной болезни даже вредной лапаротомии. При этом выполнение операций в более поздние сроки (1–2 суток от поступления, а в некоторых случаях вынужденно и более 2 суток) достоверно не увеличивало летальность и долю резекционных вмешательств.

Оценивая отдаленные результаты хирургического лечения, проследили повторные госпитализации у оперированных пациентов по поводу рецидива острой спаечной кишечной непроходимости. Они отмечены у 56 из 553 (10,1 %) оперированных в сроки от нескольких месяцев до 6 лет, из них 29 (51,2 %) пациентов поступали несколько раз (от 2 до 8), в среднем 2,4 госпитализации на одного. Не отмечено зависимости вероятности повторного поступления от времени выполнения первичной хирургической операции (таблица 2) и от ее типа (таблица 3), за исключением меньшей частоты поступлений после лапароскопического адгезиолизиса, чем после обходного анастомоза (p=0,0294, точный тест Фишера).

Таблица 2 – Характеристика повторных поступлений после оперативного лечения в зависимости от срочности первичной операции

Группа пациентов первичной операции	Количество пациентов, abs	Количество повторных поступлений, abs	Процент повторных поступлений
1	99	11	11,1 %
2а	79	9	11,4 %
2б	338	35	10,4 %
3	37	1	2,7 %

Таблица 3 – Характеристика повторных поступлений после оперативного лечения в зависимости от типа первичной операции

Тип первичной операции	Количество пациентов, abs	Количество повторных поступлений, abs	Процент повторных поступлений
Адгезиолизис	414	44	10,6 %
Лапароскопический адгезиолизис	39	1	**2,6 %**
Резекция кишки	87	8	9,2 %
Обходной анастомоз	11	3	27,3 %
Выведение стомы	2	0	0

В 15 случаях (26,8 %) при повторной госпитализации понадобилась повторная операция, в основном повторный адгезиолизис. Высокий процент рецидива спаечной кишечной непроходимости и необходимости в повторных хирургических операциях говорит о недостаточных профилактических мерах при хирургической коррекции спаечного процесса на первой хирургической операции.

Без выполнения хирургического вмешательства удалось разрешить острую кишечную непроходимость в 2197 случаях (79,9 % всех пациентов), летальность при этом была крайне низкой. Умер только один пациент. Однако в отдаленном периоде отмечено 365 повторных госпитализаций, что составило 16,7 % всех «пролеченных» консервативно пациентов и было выше, чем после оперативного лечения (10,1 %). При этом 162 пациента поступали неоднократно, от 2 до 20 раз. Каждый десятый пациент из повторно поступивших подвергался хирургической операции. Это говорит о невысокой эффективности консервативной терапии в плане предупреждения повторного развития острой спаечной кишечной непроходимости и необходимости оперативного пособия в плановом порядке.

Экстренные операции являются вынужденными и выполняются при острой спаечной странгуляционной кишечной непроходимости (или подозрении на ее) и острой спаечной

обтурационной непроходимости при неэффективности консервативного комплекса. В этом случае терапия направлена на купирование жизнеугрожающего осложнения, и объем оперативного вмешательства может быть направлен на устранение только той спайки, которая вызвала осложнение — без проведения тотального адгезиолизиса [2]. Распространенный спаечный процесс, снижение визуализации и переполненные содержимым петли тонкой кишки — главные препятствия к лапароскопическому и лапароскопически ассистированному рассечению спаек. Это вынуждает хирургов использовать в экстренной ситуации в основном лапаротомный доступ, что без вторичной медицинской профилактики приводит к неизбежному рецидиву заболевания. При этом высок риск случайного вскрытия просвета кишки, достигающий 4–10 % [4]. В нашем случае лапароскопический адгезиолизис удалось выполнить только в 7,1 % случаев всех операций, в двух случаях произошло вскрытие просвета кишечника, что потребовало конверсии. Роль лапароскопического способа выполнения оперативных вмешательств в последнее время уже не столь явная. Несмотря на уменьшение при этом размера послеоперационных ран, сама операционная травма, связанная с устранением заболевания, остается практически такой же [3]. Кроме того, вследствие технических ограничений, уменьшения объема брюшной полости и ухудшения визуализации длительность лапароскопического адгезиолизиса многократно превышает традиционную операцию. В целом, несмотря на вероятное уменьшение количества спаек в брюшной полости, риск развития осложнений, например острой спаечной кишечной непроходимости, остается практически таким же.

Успех операции в плане предупреждения рецидива заболевания во многом зависит не от типа выполненной хирургической операции и полноты рассечения спаек, а в большей мере от проводимых профилактических мероприятий. Для этого в настоящее время применяются несколько групп методов: технические, лекарственные, физические и их комбинации. Технические приемы включают в себя бережную манипуляцию с тканями, предупреждающую травму брюшины; избегание «пересушивания» органов вне брюшной полости; использование рассасывающихся шовных материалов; тщательный гемостаз с удалением крови и сгустков; санацию брюшной полости с удалением фибрина, детрита, инфицированного материала и инородных тел; избегание ненужного или избыточного физического (электрокоагуляция) и химического (антисептики) воздействия на брюшину. Медицинская профилактика с использованием лекарственных препаратов в настоящее время имеет крайне ограниченное применение. Поскольку поврежденная область брюшины отграничивается от брюшной полости (фибриновым сгустком) и от системного кровотока (при сосудистом повреждении), это приводит к затруднению проникновения лекарственных средств к месту повреждения. К физическим средствам можно отнести механическое разграничение поверхностей брюшины на время, достаточное для мезотелизации повреждения, как минимум на 5–7 дней. Для этого используют так называемые барьерные средства на основе биодеградируемых полисахаридов или фосфолипидов в виде растворов, гелей или пленок. Также для предотвращения контакта поврежденных поверхностей брюшины применяют принцип гидрофлотации — создание искусственного асцита с помощью кристаллоидных растворов или осмотических агентов. Перспективным в настоящее время представляется также применение клеточных технологий для первичной или вторичной медицинской профилактики спайкообразования [5].

Не решен окончательно вопрос, когда и как проводить медицинскую профилактику образования спаек [6]. Первичная или вторичная медицинская профилактика должна проводиться при возможности при любой операции на органах брюшной полости. Однако учитывая то, что полное предотвращение образования спаек после хирургической операции практически невозможно, мы считаем, что при выборе метода медицинской профилактики необходимо опираться не на возможный риск спайкообразования, а на риск развития осложнений спаечной болезни, в первую очередь острой спаечной кишечной непроходимости. По данным литературы [3; 4; 6] и согласно полученным нами результатам, представляется возможным выделить ряд хирургических вмешательств, после которых риск развития осложненной спаечной болезни высокий: хирургические операции по поводу острой хирургической и гинекологической патологии с разлитым перитонитом; хирургические операции по поводу осложненной спаечной болезни; длительные вмешательства с обширной оперативной травмой, в том числе лапароскопические; операции в детском возрасте; любые вмешательства у пациентов с уже существующим распространенным спаечным процессом в брюшной полости после перенесенных ранее хирургических операций. Относительно низкий риск развития осложненной спаечной болезни при плановой хирургии в одной

области брюшной полости, особенно при лапароскопических вмешательствах; отсутствии распространенного перитонита при острой хирургической и гинекологической патологии; отсутствии симптоматической спаечной болезни в анамнезе. При выполнении операций с низким риском развития осложнений брюшинных спаек представляется достаточным применение технических приемов без дополнительного введения лекарственных или барьерных средств. При высоком риске возникновения осложнений возможно применение комбинаций нескольких подходов: как технических, так и применение барьерных агентов [7]. Наибольший риск повторного спайкообразования и развития осложнений возникает при операциях, выполненных по поводу симптоматической спаечной болезни, в этом случае необходим весь спектр профилактических мероприятий, включая и возможное применение клеточных технологий [5].

Заключение. Таким образом, в общехирургическом стационаре хирург наиболее часто встречается со спаечной кишечной непроходимостью, возникшей после операций по поводу острой хирургической патологии. В большинстве случаев комплекс консервативных мероприятий позволяет купировать острую спаечную кишечную непроходимость без операции. При ее неэффективности в лечении пациентов должен применяться дифференцированный подход, с выполнением хирургического вмешательства только при необходимости. При этом более длительный период попыток консервативного купирования непроходимости не приводит к увеличению летальности и количества резекционных вмешательств. Поэтому при отсутствии явных показаний к хирургической операции (усиление болевого синдрома, признаки перитонита и странгуляции) и при получении частичного эффекта от лечебно-диагностического приема возможно продолжение консервативной терапии, что приводит к разрешению кишечной непроходимости у ряда пациентов. После оперативного или консервативного лечения острой спаечной кишечной непроходимости сохраняется высокий риск повторных поступлений и необходимости реопераций. Поэтому необходимо проводить профилактическое хирургическое лечение с целью предупреждения рецидивов заболевания. Все это диктует необходимость поиска новых универсальных комплексных подходов терапии и медицинской профилактики спайкообразования в брюшной полости.

Список цитированных источников

1. Intra-abdominal Adhesions: Definition, Origin, Significance in Surgical Practice, and Treatment Options / D. Brüggmann [et al.] // Dtsch Arztebl Int. – 2010. – Vol. 107, N 44. – P. 769–775.

2. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group / R. Ten Broek [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2018. – Vol. 13. – P. 1–13.

3. Barbul, A. Abdominal Adhesions / A. Barbul // Current Problems in Surgery. – 2015. – Vol. 52. – P. 266–269.

4. Ellis, H. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study / H. Ellis // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1476–1480.

5. Lucas, P. A. Stem cells for mesothelial repair: an understudied modality / P. A. Lucas // Int. J. Artif. Organs. – 2007. – Vol. 30. – P. 550–556.

6. Спаечная болезнь брюшной полости / А. А. Андреев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 320–326.

7. Different surgical techniques to reduce post-operative adhesion formation: a systematic review and meta-analysis / R. P. Broek [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 12–25.

Adhesive small-bowel obstruction: the surgical approach and treatment results

A. V. Zhura[1], S. I. Tratsyak[1], A. V. Romanovich[1], E. V. Baranov[1], L. V. Zhura[2], V. G. Kozlov[1]

[1] Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

[2] City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus

The aim of the study was to determine indications and optimal timing for surgery in intestinal adhesive bowel obstruction. Results of treatment of 2750 patients with adhesive small-bowel obstruction were investigated. For treatment it was developed surgical approach with formation of three groups of patients: emergent, urgent, and delayed.

Surgery was performed in 20,3 % of patients and it was mostly in urgent way during 9–48 after the patients' admissions. Bowel resection was performed in 14,1–19,0 % and didn't depend on timing of the procedure.

Conclusion. Acute adhesive intestinal obstruction can be managed without surgery mostly. Longer preoperative period doesn't increase mortality, morbidity and need in bowel resection procedure and may be increased safely. As surgical as medical management of adhesive small-bowel obstruction bears high risk of the disease reoccurrence and future investigations should be performed to find new methods of treatment and prophylactics.

Keywords: peritoneal adhesion, adhesion complications, prophylaxis and treatment of peritoneal adhesions, surgical treatment.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.15-036.2(476)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Искров И. А.[1], Красько О. В.[2], Талако Т. М.[3], Юнусова Д. А.[3], Усс А. Л.[3]

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;
[2]Государственное учреждение «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук», Минск, Республика Беларусь;
[3]Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Оптимизация работы существующего Республиканского регистра болезней крови путем разработки и внедрения информационно-аналитической системы «Республиканский эпидемиологический регистр пациентов с гематологическими заболеваниями» способствует повышению эффективности и улучшению организации медицинской помощи пациентам гематологического профиля. Система предоставляет возможность ведения общереспубликанского эпидемиологического регистра на базе гематологических учреждений и отделений службы крови, автоматизированного процесса сбора, накопления, обработки данных, поиска информации по заданным критериям в базе данных регистра. Представление сведений в виде онлайн-отчетов позволяет охарактеризовать структуру заболеваемости и смертности населения Республики Беларусь по различным гематологическим нозологиям, оценить тяжесть течения заболевания (ремиссия, рецидив) и его исходы. Полученные данные способствуют принятию научно обоснованных решений об объемах закупок лекарственных средств, оценке эффективности и планированию оказания специализированной гематологической помощи взрослому населению страны.

Ключевые слова: канцер-регистр, эпидемиологические данные, онкогематологические заболевания, смертность, выживаемость.

Введение. В современной клинической практике для описания различных баз данных, содержащих сведения о пациенте, его диагнозе и проведенном лечении, используется единое понятие «медицинский регистр» или «реестр» [1]. Регистр пациентов представляет собой организованную систему сбора сведений о пациентах с определенными заболеваниями, получающих или получивших лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения [1]. В настоящее время в

мировой практике является актуальным ведение полинозологических регистров, созданных для изучения конкретных нозологий. Всесторонний, основанный на данных реальной клинической практики учет пациентов обусловливает ценность такого рода регистров как универсального инструмента системы здравоохранения, направленного на решение множества задач клинической медицины [2]. Врачи-специалисты при создании и ведении регистра пациентов приобретают возможность проведения исследований разнородных популяций пациентов, не ограниченных критериями включения/исключения. Организаторы здравоохранения получают объективные данные по эпидемиологии, диагностике и лечению различных заболеваний для определения потребности в высокотехнологичной медицинской помощи и оценке качества медицинской помощи населению [1].

К настоящему моменту в Беларуси и мире накоплен огромный материал, свидетельствующий о том, что злокачественные и доброкачественные новообразования распространены повсеместно. Отмечается неуклонный рост количества людей, вновь заболевших злокачественными новообразованиями, в мире с 12,7 миллионов в 2008 г. до 19,3 миллионов в 2020 г. Общее число смертей, обусловленных онкологическими заболеваниями, выросло на 21 %: с 8,92 миллионов человек в 2010 г. до 10 миллионов в 2019 г. [3]. В 1926 г. больница Йель-Нью-Хейвен (США) стала первым медицинским учреждением, которое открыло канцер-регистр. В 1956 г. Американский колледж хирургов официально утвердил политику поощрения создания больничных регистров онкологических заболеваний. В 1973 г. Национальным институтом рака США была создана первая национальная программа по регистрации онкологических заболеваний — Программа надзора, эпидемиологии и конечных результатов (Surveillance, Epidemiology and End Results — SEER), которая собирает данные о заболеваемости злокачественными новообразованиями и выживаемости из 31 регистра в США [4]. Региональные канцер-регистры США собирают, анализируют и сообщают информацию о случаях выявления злокачественных новообразований и смертях в Национальную программу канцер-регистров (National Program of Cancer Registries — NPCR), которая охватывает около 96% населения страны. NPCR и SEER совместно собирают данные о злокачественных новообразованиях всего населения США [5]. Регистры онкологических заболеваний также существуют в Ирландии, Германии, Швейцарии, Франции, Испании, Италии, Румынии, Венгрии, Польше. Данные по заболеваемости гемобластозами публикуются регистрами Великобритании, Дании, Швеции, Финляндии, Норвегии [6].

До 1988 г. в Республике Беларусь не было регистра болезней крови. Первые эпидемиологические (неинфекционные) регистры в Республике Беларусь появились после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), когда мониторинг здоровья населения стал проводиться повсеместно с целью наиболее раннего выявления особенностей динамики заболеваемости, прежде всего в загрязненных радионуклидами районах. Однако для оценки радиационного вклада в заболеваемость гемобластозами требовалось точное знание ее фонового (доаварийного) уровня. Официальная статистика онкогематологической заболеваемости в республике была неполной (некоторые спецбольницы, например железнодорожные, военные госпитали и другие не предоставляли сведения в официальную статистику) и не учитывала частные нозологические формы лейкозов.

Республиканский регистр болезней крови (Регистр), функционирующий в настоящее время, начал создаваться в 1988 г. в соответствии с письмом Министерства здравоохранения Республики Беларусь (№ 22-3/82дсп от 20.07.1988) в научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови БССР (в настоящее время — государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий») в рамках выполнения союзной программы С-27. Регистр зарегистрирован в Национальном центре интеллектуальной собственности (товарный знак № 14844 от 29.11.1999). База Регистра содержит персонифицированную информацию о каждом пациенте с гемобластозами с 1979 г., что позволяет осуществлять долгосрочное наблюдение за уровнем и динамикой частоты онкогематологических заболеваний и смертности от данной патологии как среди населения республики в целом, так и у лиц, относящихся к населению, пострадавшему от аварии на ЧАЭС. Организован ретроспективный сбор эпидемиологических данных о первичной заболеваемости населения онкогематологической патологией сотрудниками лаборатории эпидемиологии гемопатий в 6 областях республики и в г. Минске, начиная с 1979 г. (год официальной переписи населения республики, позволяющий

ориентироваться на точные демографические данные). Проведено комплексное изучение материалов во всех учреждениях, где лица с гематологической патологией могли проходить стационарное лечение (стационары лечебно-профилактических учреждений, онкологических диспансеров, ведомственных больниц), состоять на диспансерном учете (онкологические диспансеры, гематологические и онкологические кабинеты поликлиник, диагностические центры), проходить освидетельствование на получение группы инвалидности (врачебно-трудовая экспертная комиссия). В связи со значительной миграцией населения республики после аварии на ЧАЭС в регистре осуществлялась работа по исключению из него лиц, повторно взятых на учет по новому месту жительства. Систематизация нозологических форм лейкемий осуществлялась в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ) 9-го пересмотра (1975 г.).

В Регистре накапливались данные о ежегодной демографической ситуации в республике в целом, ее областях и регионах: численность населения, его социальный состав (город, село), половозрастная структура, что сделало возможным проведение оценки гематологической заболеваемости населения с помощью статистических методов и стандартизованных показателей. В качестве демографических показателей использовались материалы переписи населения (1979, 1989, 1999 и 2009 гг.). Кроме того, ежегодно демографические материалы собирались в Министерстве статистики Республики Беларусь и в отделах статистики каждой области. База данных Регистра создавалась на бумажных носителях, затем данные кодировались и переносились на компьютер, что удобно для практического ее использования и научного применения. Верифицированные эпидемиологические данные позволяли оценить динамику заболеваемости и смертности от онкогематологических заболеваний населения Республики Беларусь, начиная с 1979 г.

Однако данная модель формирования базы данных Регистра устарела и перестала отвечать современным требованиям в решении задач, направленных на совершенствование методов диагностики и лечения гематологических пациентов, а также не позволяла учитывать материальные и экономические ресурсы, затрачиваемые на лечение каждого пациента.

Материалы и методы. В рамках Национальной программы ускоренного развития услуг в сфере информационно-коммуникационных технологий на 2011–2015 гг. выполнена научно-исследовательская работа «Разработка информационно-методического обеспечения республиканского эпидемиологического регистра пациентов с гематологическими заболеваниями для мониторинга и анализа уровня медицинской помощи населению и опытная эксплуатация регистра»: проведен ретроспективный и проспективный сбор и анализ эпидемиологических данных о первичной заболеваемости населения гемопатиями с использованием рутинных техник и информационных технологий.

Результаты и их обсуждение. За период 2013–2015 гг. создано справочное обеспечение методов диагностики и лечения пациентов гематологического профиля, установлен перечень гематологических нозологий (в соответствии с МКБ-10), сведения о которых обязательны для включения в информационно-аналитическую систему «Республиканский эпидемиологический регистр пациентов с гематологическими заболеваниями» (ИАС «РЭРГЗ») (рисунок 1), осуществлена автоматизация процесса сбора, накопления, обработки и представления информации по каждому случаю гематологического заболевания [7].

Поступление информации о пациентах в ИАС «РЭРГЗ» возможно двумя путями: врач-гематолог заполняет индивидуальную учетную форму «Эпидемиологическая карта пациента с гематологическим заболеванием» в бумажном варианте и затем передает ее в головное учреждение — государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» — для последующего внесения в систему или самостоятельно вносит данные о пациенте в ИАС «РЭРГЗ».

Индивидуальная учетная форма состоит из двух частей, первая из которых включает демографические показатели (фамилию, имя, отчество пациента, пол, дату рождения, регион и адрес проживания), гематологический диагноз (дата постановки, развернутый гематологический диагноз и его код по МКБ-10 с указанием наличия первичного или вторичного лейкоза для кодов нозологий С91.0, С92.0, С92.3, С92.4, С92.5, С93.0, С94.0, С94.2, С94.4, С95.0), верификацию диагноза и место его постановки.

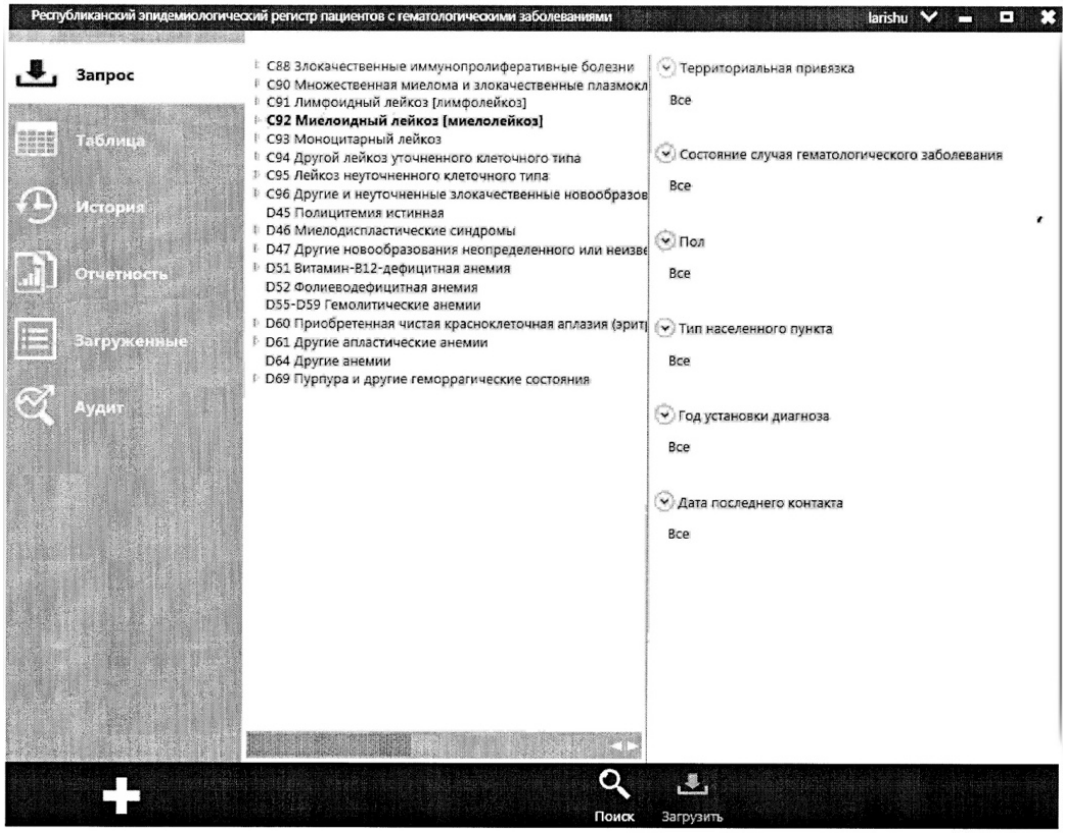


Рисунок 1 – Окно запроса в информационно-аналитической системе

В учетную форму для верификации диагноза включены следующие виды исследований: миелограмма, иммунофенотипирование, молекулярно-биологические исследования, гемостазиограмма, биопсия, аутопсия. В исключительных случаях диагноз может быть установлен только на основе клинических данных. Диагностика и лечение пациентов с гематологической патологией осуществляются в соответствии с протоколами, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Во второй части учетной формы дополнительно отражаются сведения о текущем статусе пациента (даты постановки на учет, 1-го рецидива для нозологий C91.0–C95.0, трансформации для нозологий D46.0–D46.9, дата и причина смерти, дата и причина снятия с учета).

Разработаны алгоритмы логического контроля данных для конвертации сведений о пациентах за период до 2015 г., а также контроля данных для включения в ИАС «РЭРГЗ» (с 2015 г. по настоящее время) по датам рождения, постановки диагноза, ремиссии, рецидива, трансформации диагноза и дате последнего контакта. Согласно полученным данным на декабрь 2022 г. в электронной базе ИАС «РЭРГЗ» находится более 85 000 записей. В ходе проведения работы определены перечень и структура эпидемиологических показателей, разработаны модели сбора и обработки данных об эпидемиологических, клинических и лабораторных показателях, необходимых для включения в ИАС «РЭРГЗ». По каждой отдельно выбранной из списка нозологии возможно формирование онлайн-отчета с учетом области и места проживания пациента, его пола, возраста, даты постановки диагноза и даты последнего контакта, а также состояния случая заболевания (рисунок 2).

ИАС «РЭРГЗ» дает возможность оценить заболеваемость по выбранной нозологии (рисунок 3) и ее распространенность (рисунок 4) с учетом пола, возраста пациентов и года постановки диагноза.

По данным ИАС «РЭРГЗ», в Республике Беларусь отсутствует значимая динамика заболеваемости острым миелоидным лейкозом: в 2016 г. — 148 человек, в 2017 г. — 157 человек, в 2018 г. — 138 человек, в 2019 г. — 154 человека, в 2020 г. — 138 человек, в 2021 г. — 134 человека с преобладанием пациентов женского пола возрастной группы 60–79 лет.

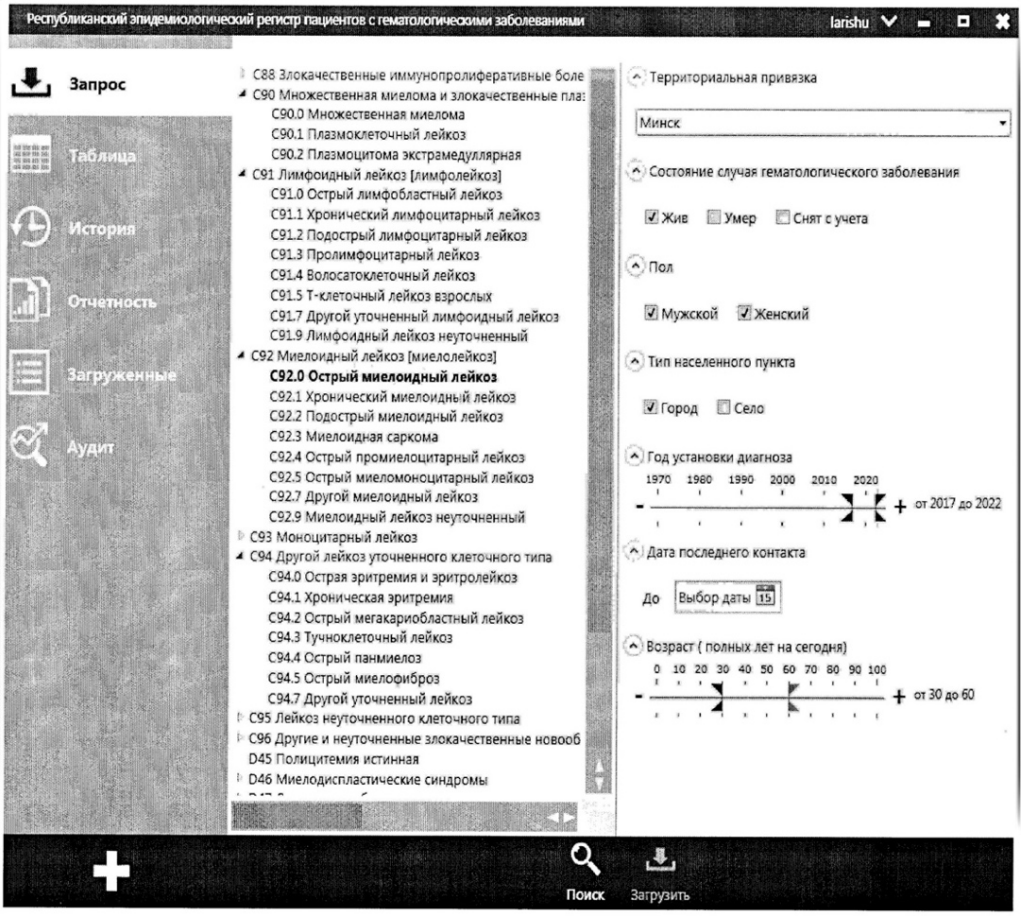


Рисунок 2 – Окно запроса в информационно-аналитической системе с выбранными фильтрами по заболеванию острый миелоидный лейкоз

Отчет по заболеваемости

Фильтры отчета:

1) Диагноз - C92.0 Острый миелоидный лейкоз
2) Год диагноза - 2021
3) Опция трудоспособный возраст не установлена

Отчет

	Пол		Итого
	Женский	Мужской	
До 3 лет	2	2	4
3-6 лет	0	0	0
7-14 лет	0	5	5
15-17 лет	0	1	1
18-29 лет	4	4	8
30-39 лет	4	9	13
40-49 лет	5	6	11
50-59 лет	6	11	17
60-79 лет	30	31	61
80 лет и старше	11	3	14
Итого	62	72	134

Рисунок 3 – Отчет по заболеваемости острым миелоидным лейкозом в Республике Беларусь в 2021 г.

Отчет по распространенности заболевания

Фильтры отчета:

1) Диагноз - C92.0 Острый миелоидный лейкоз
2) Год расчета распространенности - 2021
3) Опция трудоспособный возраст не установлена

Отчет

	Пол		Итого
	Женский	Мужской	
До 3 лет	7	12	19
3-6 лет	11	24	35
7-14 лет	39	51	90
15-17 лет	18	21	39
18-29 лет	46	55	101
30-39 лет	49	36	85
40-49 лет	51	33	84
50-59 лет	60	37	97
60-79 лет	94	63	157
80 лет и старше	17	9	26
Итого	392	341	733

Рисунок 4 – Отчет по распространенности острого миелоидного лейкоза в Республике Беларусь в 2021 г.

Для анализа эффективности и безопасности лечения пациентов с заболеваниями крови используются следующие целевые параметры терапии: ремиссия заболевания и ее длительность, прогрессия, трансформация заболевания, общая и безрецидивная 3- и 5-летняя выживаемость. С помощью ИАС «РЭРГЗ» проводится оценка смертности (рисунок 5) и выживаемости при выбранном онкогематологическом заболевании (рисунок 6) в зависимости от пола и возраста пациента, причин смерти, а также динамика указанных показателей за выбранный временной период.

За период с 2016 по 2021 гг. смертность от острого миелоидного лейкоза колебалась в диапазоне от 128 человек в 2016 г. до 120 человек в 2021 г., с максимальным значением в 2020 г. (150 человек) и минимальным в 2018 г. (106 человек). Полученные данные свидетельствует о корректной работе ИАС «РЭРГЗ» по отражению подлинной ситуации в стране.

До внедрения в клиническую практику ИАС «РЭРГЗ» основой Республиканского регистра болезней крови служили эпидемиологические исследования заболеваемости онкогематологической патологией всего населения Республики Беларусь. С целью получения эпидемиологических данных о количестве заболевших гемобластозами скринированию подлежали официально утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь медицинские формы учета и отчетности. Формирование первичного материала для дальнейшего анализа проводили проспективным методом с ретроспективно составленной когортой. В регистре накапливались данные в основном о пациентах с онкогематологической патологией, а не обо всех лицах с гематологической патологией, что не позволяло иметь общую картину о гематологической заболеваемости в республике.

С внедрением в клиническую практику ИАС «РЭРГЗ» стало возможно выполнением таких задач, как ведение общереспубликанского эпидемиологического регистра на базе гематологических учреждений и отделений службы крови; автоматизация процесса сбора, накопления и передачи информации о пациентах с гематологическими заболеваниями в Республике Беларусь; обеспечение возможности поиска информации по определенным критериям в базе данных регистра. Формирование электронного эпидемиологического регистра позволяет охарактеризовать структуру заболеваемости и смертности населения Республики Беларусь по различным гематологическим нозологиям, оценить тяжесть течения заболевания (ремиссия, рецидив), возрастной состав пациентов, количество пациентов с гематологической патологией по месту проживания за определенное время. Эти сведения имеют большую ценность при идентификации факторов, обусловивших тенденцию к росту того или иного гематологического заболевания.

Отчет по смертности

Фильтры отчета:

1) Диагноз - C92.0 Острый миелоидный лейкоз
2) Год смерти - 2021
3) Опция трудоспособный возраст не установлена

Отчет

Группировка по гендерным признакам:

	Пол		Итого
	Женский	Мужской	
До 3 лет	2	0	2
3-6 лет	1	0	1
7-14 лет	1	1	2
15-17 лет	2	0	2
18-29 лет	3	2	5
30-39 лет	7	6	13
40-49 лет	5	3	8
50-59 лет	7	12	19
60-79 лет	30	27	57
80 лет и старше	8	3	11
Итого	66	54	120

Группировка по причинам смерти:

	Причины смерти				Итого
	Смерть до начала терапии	Смерть на терапии индукции ремиссии	Смерть не связанная с основным заболеванием	Смерть обусловлена основным заболеванием и (или) осложнениями (в рецидиве)	
До 3 лет	0	0	0	2	2
3-6 лет	0	0	0	1	1
7-14 лет	0	0	0	2	2
15-17 лет	0	0	0	2	2
18-29 лет	0	1	2	2	5
30-39 лет	3	5	0	5	13
40-49 лет	0	4	0	4	8
50-59 лет	2	6	3	8	19
60-79 лет	10	25	7	15	57
80 лет и старше	3	5	2	1	11
Итого	18	46	14	42	120

Рисунок 5 – Отчет по смертности и ее причинам от острого миелоидного лейкоза в Республике Беларусь в 2021 г.

Отчет по выживаемости

Фильтры отчета:

1) Диагноз - C92.0 Острый миелоидный лейкоз
2) Дата диагноза - от 01.01.2016 до 04.07.2021
3) Конечная дата наблюдений 04.07.2021
4) Период расчета выживаемости 5 лет
5) Тип выживаемости - Общая выживаемость
6) Опция трудоспособный возраст не установлена

Отчет

	Пол				Итого	
	Женский		Мужской			
	Количество	Выживаемость	Количество	Выживаемость	Количество	Выживаемость
До 3 лет	5	-	4	-	9	-
3-6 лет	2	-	3	-	5	-
7-14 лет	4	-	15	23,8±20%	19	17,6±15,5%
15-17 лет	5	-	3	-	8	-
18-29 лет	20	8,8±8,3%	16	-	36	7,3±6,9%
30-39 лет	24	-	23	-	47	-
40-49 лет	31	-	26	-	57	-
50-59 лет	58	-	63	3,9±3,7%	121	2,2±2,1%
60-79 лет	219	2,4±1,7%	189	-	408	1,2±0,9%
80 лет и старше	64	-	28	-	92	-
Итого	432	2±1,1%	370	1,9±1,2%	802	1,9±0,8%

Рисунок 6 – Отчет по 5-ти летней выживаемости при остром миелоидном лейкозе в Республике Беларусь в 2021 г.

Заключение. Одним из реальных результатов информатизации в сфере здравоохранения Республики Беларусь является разработка и внедрение ИАС «РЭРГЗ» на основе правовых, административных, методических и клинико-лабораторных критериев с целью учета, анализа, формирования отчетов и принятия производственных решений. Созданная в Республике Беларусь ИАС «РЭРГЗ» охватывает все население страны. Система обеспечивает формирование отчетов в режиме онлайн с оперативной оценкой количества новых случаев, распространенности, выживаемости и смертности от гематологических заболеваний по созданному запросу (по территориальному, возрастному, нозологическому и т. д.), а также проведение расчетов с последующим хранением данных и изучением их динамики. ИАС «РЭРГЗ» предоставляет оценку статистических и демографических показателей пациентов с онкогематологическими заболеваниями, эффективности проводимого лечения, исходов заболевания. Полученные данные способствуют принятию научно обоснованных решений об объемах закупок лекарственных средств, оценке эффективности оказания медицинской помощи пациентам гематологического профиля, ее планированию и принятию административных решений, а также выполнению эпидемиологических исследований с целью оценки отдаленных результатов лечения. Также ИАС «РЭРГЗ» позволяет оценить исторические тренды и тенденции с целью формирования математической модели здоровья населения Республики Беларусь.

Список цитированных источников

1. Регистры. Виды регистров. Регистры больных гемофилией (обзор) / Е. Е. Башлакова [и др.] // Врач и информационные технологии. – 2018. – № 1. – С. 33–42.

2. Ягудина, Р. И. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования / Р. И. Ягудина, М. М. Литвиненко, И. В. Сороковиков // Фармакоэкономика. – 2011.– № 4 (4).– С. 3–7.

3. Рак (онкологические заболевания) [Электронный ресурс] / Медтех портал. – 2023. Режим доступа: http://zdrav.expert/a/140364. Дата доступа: 15.06.2023.

4. Реестр рака — Cancer registry [Электронный ресурс] / ВикибриФ. – 2021. Режим доступа: http://ru.wikibrief.org/wiki/Cancer_registry. Дата доступа: 20.01.2023

5. Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J, editors. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. IARC Scientific Publication No. 166. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.

6. Cancer today [Electronic resource] / International Agency for Research on Cancer. – 2023. Mode of access: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map. Date of access: 30.06.2023.

7. Шуваева, Л. П. Республиканский электронный эпидемиологический регистр гематологических заболеваний / Л. П. Шуваева, И. А. Искров, О. В. Красько // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2017. – № 3 (4). – С. 923–924.

Registry of patients with hematological diseases of the Republic of Belarus: structure and functionality

I. A. Iskrov[1], O. V. Krasko[2], T. M. Talako[1], D. A. Yunusova[1], A. L. Uss[1]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

[2]Joint Institute for Informatics Problems of the National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

[3]Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Development and implementation of the information and analytical system «Republican Epidemiological Registry of Patients with Hematological Diseases» optimizes the existing Republican Registry of Blood Diseases, increases the efficiency and improves the organization of health care for patients with hematological disorders. The system enables to maintain a nationwide epidemiological registry on the basis of hematological institutions and blood service departments. Instruments for automatized data collection, processing and information search by specified criteria are presented in the register database. The system generates online reports

that help to characterize the structure of morbidity and mortality in the Republic of Belarus, to assess the course of the disease (remission, relapse) and its outcomes. The obtained data are the basis for making decisions on drug supply management, evaluation of efficiency and planning of specialized medical care to the adult population of the country.

Keywords: cancer registry, epidemiological data, oncohematological diseases, incidence, mortality, survival.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.832-004.2:612.017.1

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИЙ В-КЛЕТОК ПАМЯТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Камалов Д. Б.[1], Нижегородова Д. Б[2,1], Иванчик Г. И.[2], Борисов А. В.[2], Федулов А. С[2], Зафранская М. М.[1,2]

[1]Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, Минск, Республика Беларусь,
[2] Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Рассмотрен субпопуляционный состав В-клеток памяти у пациентов с рассеянным склерозом (РС) и описана их взаимосвязь с клинико-неврологическими и серологическими показателями. Материалом для исследования явились образцы венозной крови 17 пациентов с РС и 20 здоровых доноров, в которых определяли основные субпопуляции В-клеток памяти методом проточной цитометрии и сывороточный уровень антимиелиновых аутоантител методом иммуноферментного анализа. Показано, что на фоне снижения циркулирующих CD19+В-лимфоцитов в результате активной дифференцировки В-клеток в плазматические клетки у пациентов с РС установлено увеличение количества В-клеток, мигрирующих в прогенеторный центр (p=0,03), и плазмоцитов (p=0,001) в сочетании с уменьшением процента покоящихся В-клеток памяти (p=0,05) по сравнению с контрольной группой, что подтверждает активное антителообразование и вовлечение в повреждение миелиновой оболочки В-клеточного звена иммунитета посредством синтеза миелиновых аутоантител. Результаты могут способствовать разработке методов диагностики и лечения РС, открывая путь к индивидуализированной терапии и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: рассеянный склероз, В-клетки памяти, проточная цитометрия, фенотип, антимиелиновые антитела.

Введение. РС представляет собой аутоиммунное заболевание, являющееся одной из наиболее распространенных причин неврологической инвалидизации у молодых людей по всему миру (около 2,8 миллионов человек) [1]. Иммунопатогенез РС характеризуется формированием хронического воспаления, при котором иммунная система распознает и повреждает компоненты миелиновой оболочки нервных волокон в центральной нервной системе (ЦНС), инициируя демиелинизацию, повреждение аксонов, запуская процессы нейродегенерации [2]. При этом у пациентов с РС развиваются неврологические нарушения, затрагивающие множество компартментов ЦНС. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в исследованиях молекулярно-клеточных механизмов патогенеза РС, до сих пор остаются нерешенные вопросы специфической иммунодиагностики заболевания.

Ключевыми клеточными факторами иммунопатогенеза наряду с Т-лимфоцитами являются миелин-специфические В-лимфоциты и аутоантитела, синтезируемые плазматическими клетками. Еще в 1959 г. были идентифицированы и описаны олигоклональные полосы в спинномозговой жидкости, представляющие собой

иммуноглобулины класса G (IgG), которые до настоящего времени остаются важным маркером диагностики заболевания [1]. Однако до сих пор не исследован субпопуляционный состав миелин-специфических В-лимфоцитов, включая В-клетки памяти, которые являются патогенетически значимыми как на начальных, так и на эффекторных стадиях иммунного ответа.

Участие В-лимфоцитов в патогенезе РС включает несколько ключевых механизмов. В-клетки являются эффективными антигенпрезентирующими клетками и способны представлять аутоантигены Т-лимфоцитам, активируя их и тем самым способствуя поддержанию Т-клеточных реакций. После дифференцировки В-клеток в плазматические клетки инициируется продукция аутоантител, специфичность которых направлена в отношении основного белка миелина (mielin basic protein), миелинового белка олигодендроцитов (myelin oligodendrocyte glycoprotein — MOG); протеолипидного белка (proteolipid protein — PLP), миелин-ассоциированного гликопротеина (myelin-associated glycoprotein — MAG). В-лимфоциты также синтезируют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), усиливающие воспалительный процесс в ЦНС. При вторично-прогрессирующей клинической форме РС в оболочках головного мозга формируются эктопические лимфоидные фолликулы, в основном состоящие из В-лимфоцитов, которые поддерживают процесс кортикальной демиелинизации и также способствуют прогрессированию заболевания. В некоторых случаях менингеальные В-клеточные фолликулы формируются уже на ранних стадиях демиелинизирующего процесса, что может объяснять нейродегенеративные изменения в начальной фазе заболевания [4, 5].

Особый интерес вызывают популяция В-клеток памяти, обладающих уникальными свойствами, включая повышенную продолжительность жизни, способность быстро реагировать на повторное воздействие антигена и синтезировать антитела, которые реагируют на антиген, и их возможность регуляции иммунных процессов при РС. Эти клетки развиваются в зародышевых центрах вторичных лимфоидных органов и циркулируют в кровотоке в состоянии покоя, иногда в течение десятилетий [3]. Особенность В-клеток памяти состоит в том, что они не участвуют в иммунном ответе, в ходе которого они образовались (например, в первичном иммунном ответе), однако в ходе вторичного иммунного ответа их реакция оказывается более быстрой, выраженной и результативной, чем ответ наивных лимфоцитов. В-клетки памяти обладают особой транскрипционной программой, позволяющей им, с одной стороны, длительно существовать в организме без кооперации с Т-лимфоцитами и в отсутствие антигена, вызвавшего их образование, а с другой — быстро распознавать антиген и отвечать на его повторное введение.

Локализация В-клеток памяти зависит от того, в каком месте инициировалась их продукция в ходе первичного иммунного ответа. Классическим фенотипическим маркером для идентификации общего пула В-клеток памяти человека является CD27. Помимо различий в происхождении, В-клетки памяти также отличаются уровнями экспрессии поверхностных маркеров CD38, CD21, CD24, CD19, CD25 и CD45, а также другими характеристиками (вклад в развитие аутоиммунных заболеваний, время жизни, скорость и количество делений в экспериментах *in vivo* и т. д.).

Таким образом, субпопуляционный состав В-клеток памяти может способствовать выявлению особенностей иммунного ответа при РС и поиску потенциальных биомаркеров для мониторинга течения заболевания и оценки эффективности терапии.

Цель работы – охарактеризовать субпопуляционный состав В-клеток памяти в периферической крови и определить их взаимосвязь с сывороточным уровнем антител к основному белку миелина (anti-MBP) у пациентов с РС.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлись образцы цельной венозной крови пациентов с РС и здоровых доноров. Клинико-демографическая характеристика пациентов с РС и доноров представлена в таблице 1.

Для количественного анализа субпопуляций В-клеток в образцах периферической крови исследуемых групп использовали метод проточной цитометрии. Протокол проточной цитометрии включал следующие этапы: добавление 100 мкл периферической крови и моноклональных антител CD38-PE, CD27-PC7, CD19-PC5, IgD-APC (Beckman Coulter, США) в тестовую пробирку согласно инструкции производителя; инкубация пробирок при 20–25 °C в течение 15 мин; лизис эритроцитов путем добавления в тестовую пробирку лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, США) и измерение на цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США).

Для определения миелиновых антител в сыворотке крови пациентов с РС использовали коммерческий набор иммуноферментного анализа Anti-Myelin Basic Protein Antibody (Anti-MBP) (AEA539Hu, Cloud-Clone Corp., Китай).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика доноров

Исследуемые группы	Количество	Пол (м/ж)	Возраст, лет	Тяжесть заболевания EDSS, балл	Длительность заболевания на момент забора крови, лет
Пациенты с РС	17	12/5	42 [19÷56]	3 [1÷6][1]	3 [0÷18]
Здоровые доноры	20	12/8	40 [20÷60]	–	–

Примечание – EDSS (Expanded Disability Status Scale) - расширенная шкала оценки степени инвалидизации.

Процедура анализа включала следующие этапы: добавление 100 мкл стандарта или пробы в каждую лунку коммерческого планшета, инкубация в течение 1 ч при 37 °С, добавление 100 мкл детекционного реагента А, инкубация в течение 1 ч при 37 °С, промывание планшета, добавление 90 мкл субстратного раствора, инкубация 10–20 мин при 37 °С, добавление 50 мкл стоп-раствора и измерение планшета при 450 нм.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описательной статистики определяли значение медианы (Me) и значения 25 и 75 ‰ процентилей. Для сравнения 2 независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполняли с использованием ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и их обсуждение. Анализ В-клеток памяти с использованием комбинации моноклональных антител позволил определить диапазон распределения как относительного, так и абсолютного количества данных субпопуляции у пациентов с РС и контрольной группы, который представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Количественная характеристика В-лимфоцитов и В-клеток памяти у пациентов с РС и здоровых доноров, Me (25–75) ‰

Популяции В-клеток	Пациенты с РС	Доноры	p-значение
CD19+ В-клетки, %	8,20 [3,33–11,3]	9,51 [7,2–12,32]	0,474
CD19+CD27+ В-клетки, %	37,90 [28,7–49,3]	38,82 [23,26–50,94]	0,274
CD19+ В-клетки, 10^9/л	0,13 [0,045–0,17]	0,19 [0,14–0,24]	0,001
CD19+CD27+ В-клетки, 10^9/л	0,05 [0,019–0,07]	0,07 [0,03–0,108]	0,070

У пациентов с РС установлено снижение абсолютного количества В-клеток в периферической крови по сравнению с донорами (таблица 2, p=0,001) при отсутствии статистически значимых различий в относительном содержании данной популяции, что может отражать активную дифференцировку циркулирующих В-лимфоцитов в плазматические клетки, их истощение или миграцию В-клеток в ЦНС. Кроме того, отмечается тенденция к снижению абсолютного количества В-клеток памяти у пациентов с РС относительно контрольной группы (p=0,07), что

указывает на патогенетическую значимость данной популяции (таблица 2).

В связи с этим в дальнейшем исследован субпопуляционный состав В-клеток памяти у пациентов с РС. Согласно классификации В-клеток памяти, в основе которой лежит наличие/отсутствие экспрессии IgD и CD38, выделяют следующие субпопуляции: наивные IgD+CD38-В-лимфоциты, которые еще не встречались с антигеном и не прошли активацию; наивные активные IgD+CD38+В-лимфоциты, которые активированы, но все еще наивны по отношению к антигену; прогрессирующие IgD+CD38+^{hi} В-клеточные центробласты, находящиеся на раннем этапе формирования в герминативном центре; IgD-CD38+^{hi} плазмобласты/плазмоциты — дифференцированные клетки, активно секретирующие антитела; ранние IgD-CD38+В-клетки памяти, только начинающие экспрессировать маркеры памяти, и зрелые IgD-CD38-В-клетки памяти, способные к быстрому иммунному ответу при повторном контакте с антигеном.

Согласно другой классификации, основанной на экспрессии маркеров IgD и CD27 В-клетками, выделяют следующие субпопуляции: наивные В-лимфоциты (IgD+CD27-), которые еще не встречались с антигеном; непереключенные В-клетки памяти (IgD+CD27+) — активированные клетки, сохраняющие экспрессию IgD; соматически гипермутационные В-клетки памяти (IgD-CD27+) — клетки, потерявшие экспрессию IgD и готовые к вторичному иммунному ответу; плазмобласты (IgD-CD27+hi) — дифференцированные клетки, активно секретирующие антитела; активные В-клетки памяти (IgD-CD27-), готовые к быстрому реагированию на антиген.

В результате анализа характеристик гуморального звена иммунитета у пациентов с РС показано увеличение в циркуляции количества IgD+CD38+^{hi}В-клеток, мигрирующих в прогенеторный центр (p=0,03), и IgD-CD38+^{hi} плазмоцитов/плазмобластов (p=0,001) в сочетании с уменьшением процента ранних IgD-CD38+В-клеток памяти по сравнению с контрольной группой, что подтверждает активное антителообразование и вовлечение в повреждение миелиновой оболочки В-клеточного звена иммунитета (рисунок 1).

Увеличение IgD+CD38+^{hi}В-клеток, мигрирующих в прогенеторный центр, может отражать повышенную активацию наивных В-клеток в ответ на аутоантигены ЦНС, которые приводят к их миграции в про-герминативный центр для соматической гипермутации и переключения классов иммуноглобулинов (рисунок 1). С позиции существующих представлений об иммунопатогенезе РС эти процессы могут приводить к образованию высокоаффинных аутоантител, которые целенаправленно повреждают миелиновые оболочки аксонов, способствуя прогрессированию заболевания. Исследования других авторов также показывают, что увеличение числа данной популяции коррелирует с повышенной активностью заболевания, что подтверждает их значимость в патогенезе РС [6].

Плазмобласты являются промежуточным этапом в дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Увеличение количества плазмобластов указывает на активную дифференцировку В-клеток, которая может происходить как в периферической крови, так и в ЦНС (рисунок 1). В случае РС увеличение количества плазмобластов может указывать на повышенную выработку именно демиелинизирующих аутоантител, способных усиливать воспалительный процесс в ЦНС, взаимодействуя с компонентами системы комплемента и приводя к дальнейшему повреждению миелиновой оболочки. Этот процесс указывает на сложность аутоиммунной реакции и необходимость контроля за клеточными изменениями в популяции В-лимфоцитов для понимания механизма, по которому аутоиммунные процессы усугубляют патологическое состояние.

Снижение процента ранних IgD-CD38+В-клеток памяти может отражать истощение наивных В-клеток из-за их активации и дифференцировки в другие субпопуляции, такие как плазмобласты и переключенные В-клетки (рисунок 1). В норме наивные В-клетки необходимы для поддержания эффективного иммунного ответа на новые антигены, а их истощение может свидетельствовать о хронической активации иммунной системы и постоянной стимуляции аутоантигенами. Полученные данные, по-видимому, могут свидетельствовать о потенциальном дефиците регуляторных В-клеток, которые играют важную роль в подавлении воспалительных реакций, и нарушении баланса иммунных клеток, что способствует, таким образом, прогрессированию РС.

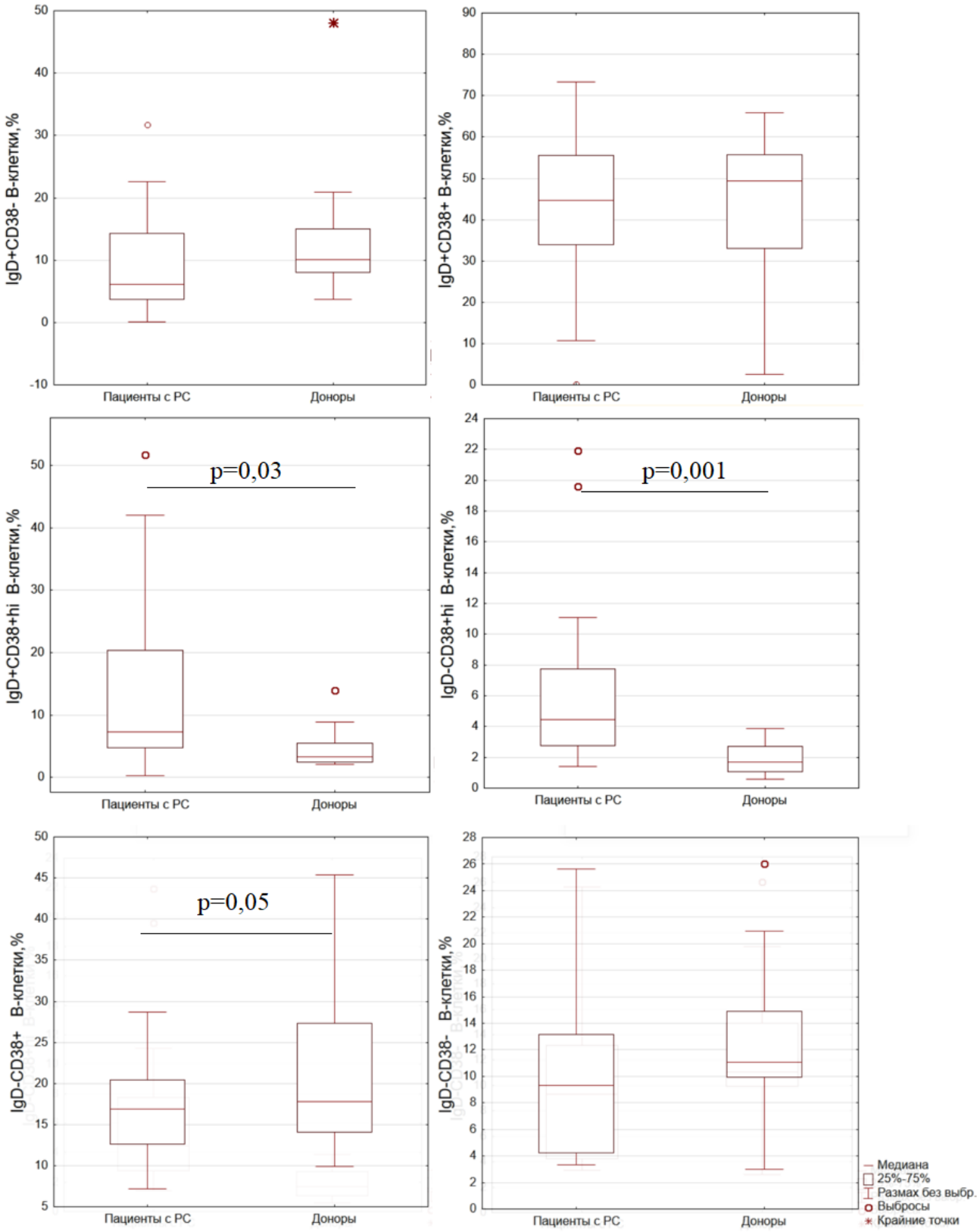


Рисунок 1 – Выявление основных субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с РС и доноров

Наряду с определением субпопуляционного состава В-клеток памяти исследована взаимосвязь полученных иммунологических данных с клинико-неврологическими показателями пациентов с РС. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Коэффициенты корреляции Спирмена (R) иммунологических и клинико-неврологических показателей

Субпопуляция	Тяжесть течения по шкале EDSS		Продолжительность заболевания		Возраст	
	R	p	R	p	R	p
Наивные IgD+CD38-B-лимфоциты	–0,134	0,609	0,609	0,929	0,280	0,276
Наивные активные IgD+CD38+B-лимфоциты	–0,353	0,164	0,164	0,531	–0,391	0,121
IgD+CD38+^{hi} B-клеточные центробласты	0,108	0,680	0,680	0,512	0,168	0,520
IgD-CD38+^{hi} плазмобласты/плазмоциты	0,370	0,144	0,144	0,296	–0,137	0,600
Ранние IgD-CD38+B-клетки памяти	0,338	0,184	0,184	0,409	0,077	0,770
Зрелые IgD-CD38-B-клетки памяти	0,330	0,196	0,196	0,560	0,364	0,151
Непереключенные IgD+CD27+B-клетки памяти	–0,249	0,335	0,335	0,981	0,133	0,610
Переключенные IgD-CD27+B-клетки памяти	**0,464**	0,050	0,050	0,737	0,138	0,597

По результатам ранговой корреляции Спирмена установлено, что с увеличением переключенных В-лимфоцитов возрастает степень инвалидизации заболевания по шкале EDSS (R=0,464; p=0,05) (рисунок 2), что свидетельствует о вовлечении аутоантител класса IgG в патогенез РС. Переключенные В-клетки памяти представляют собой тип В-клеток, которые прошли смену спектра синтезируемых антител с IgM на IgG/IgA/IgE и представляют собой поздние В-клетки памяти, которые не делятся, но все еще способны секретировать антитела. Потенциально данная популяция может рассматриваться не только в качестве биомаркера активности заболевания, но и прогностического фактора эффективности анти-В-клеточной таргетной иммунотерапии. Литературные данные подтверждают, что высокий уровень переключенных В-лимфоцитов коррелирует с увеличением воспалительной активности в ЦНС и ухудшением клинического состояния пациентов, так, у пациентов с активными формами РС наблюдается значительно повышенное количество переключенных В-клеток памяти, что связано с увеличением воспалительных процессов в ЦНС [7]. В связи с этим в сыворотке пациентов с РС оценена продукция специфических миелиновых антител и показано их наличие, варьирующее в диапазоне 1,89 (1,72 ÷ 2,21) нг/мл. После проведения корреляционного анализа между уровнем anti-MBP и субпопуляциями В-клеток выявлено, что увеличение сывороточного уровня антимиелиновых антител сопровождается повышением количества CD27-CD38+^{hi} транзиторных В-клеток (R=0,58, p=0,05, рисунок 3, *а*) и тенденцией к снижению CD27+CD38- покоящихся В-клеток памяти (R=-0,55, p=0,06, рисунок 3, *б*).

Полученные данные свидетельствуют о том, что транзиторные В-клетки являются одним из основных источников антител к миелину, в то время как снижение покоящихся В-клеток указывает на активацию гуморального звена вторичного иммунного ответа с активацией миелин-специфических В-клеток памяти.

Известно, что покоящиеся В-клетки могут играть важную роль в регуляции иммунного ответа, например посредством выработки противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, которые могут уменьшить воспаление и повреждение ЦНС, в то время как их активация способствует поддержанию аутоиммунного воспаления [6].

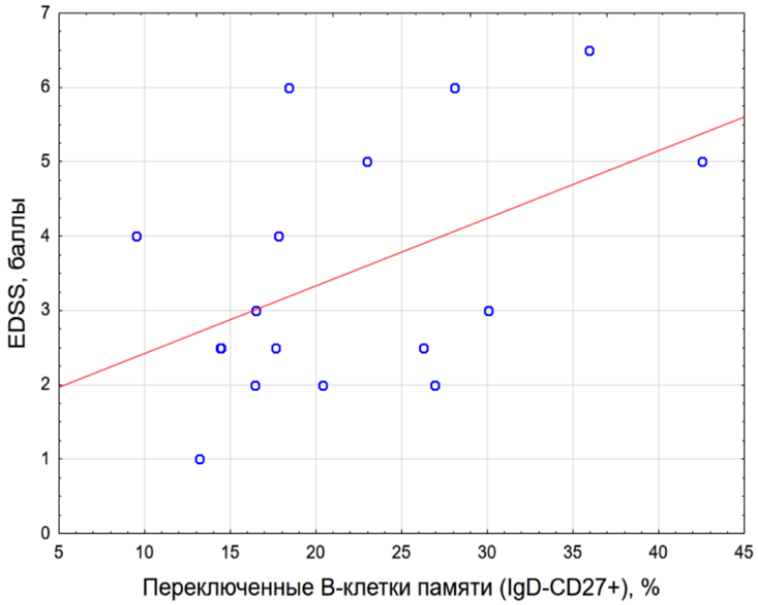


Рисунок 2 – Корреляционный анализ переключенных В-лимфоцитов и EDSS

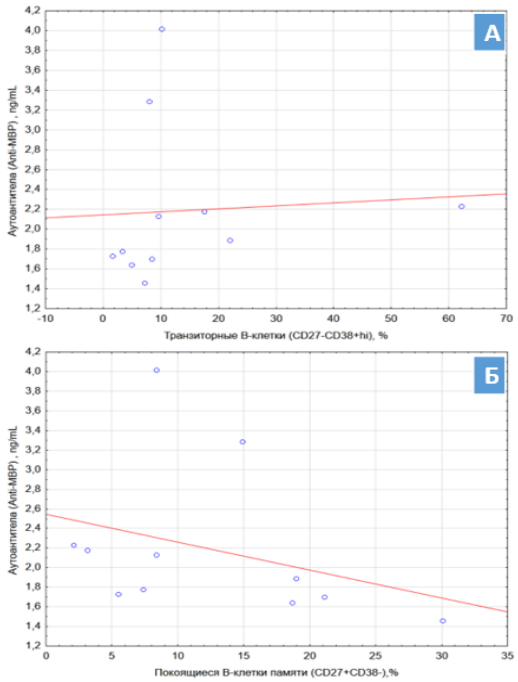


Рисунок 3 – Корреляция между субпопуляциями В-клеток и уровнем антител к основному белку миелина (anti-MBP):
***а* — корреляция субпопуляции транзиторных В-клеток и anti-MBP; *б* — корреляция субпопуляции покоящихся В-клеток памяти и anti-MBP**

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. На фоне снижения экспрессии CD19 (p=0,001), отражающей дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, у пациентов с РС показано увеличение в циркуляции количества В-клеток, мигрирующих в прогенеторный центр (p=0,03), и плазмоцитов (p=0,001) в сочетании с уменьшением процента ранних IgD-CD38+B-клеток памяти по сравнению с контрольной группой, что подтверждает активное антителообразование и вовлечение в повреждение миелиновой оболочки В-клеточного звена иммунитета посредством синтеза миелиновых аутоантител.

2. Установлено, что с увеличением количества В-лимфоцитов с переключенным синтезом иммуноглобулинов в периферической крови пациентов с РС тяжесть заболевания по шкале инвалидизации EDSS ухудшалась, что может

рассматриваться в качестве потенциального биомаркера активности заболевания.

3. Показано, что по мере увеличения сывороточного уровня антител к миелину повышалось количество транзиторных В-клеток и снижалось количество покоящихся В-клеток памяти, что подтверждает патогенетическую значимость данных субпопуляций и дает основание рассматривать их в качестве мишеней для специфической иммунотерапии РС.

Таким образом, анализ субпопуляционного состава В-лимфоцитов, включая клетки памяти, может являться новым диагностическим подходом в оценке стадии иммунного ответа и его прогрессирования в патогенезе РС. Кроме того, анализ профиля В-клеток памяти у пациентов с РС может способствовать оптимальному выбору терапии, изменяющему клиническое течение заболевания, открывая тем самым перспективы для персонифицированного подхода к лечению РС.

Список цитированных источников

1. Compston, A. Multiple sclerosis / A. Compston, A. Coles // Lancet. – 2008. – Vol. 372, N. 9648. – P. 1502–1517.

2. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data / M. T. Wallin [et al.] // Neurology. – 2019. – Vol. 92, N 10. – P. e1029–e1040.

3. Kometani, K. Differentiation and maintenance of long-lived plasma cells / K. Kometani, K. Tomohiro // Current opinion in immunology. – 2018. – Vol. 33. – P. 64.

4. Lefler, Zh. Epstein-Barr virus infection, B-cell dysfunction and other risk factors converge in gut-associated lymphoid tissue to drive the immunopathogenesis of multiple sclerosis a hypothesis / Zh. Lefler // Clin. Transl. Immunology. – 2022. – Vol. 11.

5. Ahmed, R. Immunological memory and protective immunity: understanding their relation / R. Ahmed, D. Gray // Science. – 1996. – Vol. 272, N 5258. – P. 54–60.

6. Häusser-Kinzel, S. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders / S. Häusser-Kinzel, M. S. Weber // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. N 201.

7. DiSano, K. D. Memory B Cells in Multiple Sclerosis: Emerging Players in Disease Pathogenesis / K. D. DiSano, F. Gilli, A. R. Pachner // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 676–686.

The characterization of memory B-cell subpopulations in patients with multiple sclerosis

Kamalov D. B.[1], Nizheharodava D. B.[2,1], Ivanchyk G. I.[2], Borisov A. V.[2], Fedulov A. S.[2], Zafranskaya M. M.[1,2]

[1]International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

This article examines the subpopulations of memory B-cells in patients with multiple sclerosis and describes their relationship with clinical, neurological and serological parameters. The material was venous blood samples from 17 patients with multiple sclerosis and 20 healthy donors. The investigations of memory B-cells subpopulations using flow cytometry and serum levels of anti-myelin autoantibodies using enzyme-linked immunosorbent assay were performed. The increase in the number of B-cells migrating to the germinal center (p=0.03) and plasma cells (p=0.001) in combination with a decrease in the percentage of circulating CD19+ B-lymphocytes (p=0.001) as well as resting memory B-cells (p=0.05) as compared to control group. These results confirm an active antibody formation and the involvement of memory B-cell mediated immunity in myelin sheath damage through the synthesis of myelin autoantibodies. Obtained data may be used for the development of immunodiagnostic methods and new treatment approach for multiple sclerosis resulted in the working-up of individualized therapy and improved quality of patients life.

Keywords: multiple sclerosis, memory B-cells, flow cytometry, phenotype, anti-myelin antibodies.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.351/.352-007-053.2-089

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НИЗКИХ ФОРМ АНОРЕКТАЛЬНЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Кандратьева О. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;
Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской хирургии», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье приведен анализ хирургической коррекции пациентов детского возраста с низкими формами аноректальных пороков развития (АПР) за период с 2020 по 2023 гг. За этот период в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии» пролечено 74 пациента. Первичная заднесагиттальная проктопластика выполнена у 26 детей в возрасте от 0 суток до 6 месяцев. Традиционным трехэтапным методом оперировано 48 пациентов. Период наблюдения за детьми в послеоперационном периоде составил от 3 месяцев до 1 года. На основании полученных результатов сделан вывод, что одноэтапное оперативное лечение детей с низкими формами АПР является операцией выбора при отсутствии сопутствующей патологии и осложнений самого порока.

Ключевые слова: аноректальные пороки развития, заднесагиттальная проктопластика.

Введение. АПР являются наиболее частыми врожденными аномалиями у детей [1, 2]. По литературным данным, частота встречаемости колеблется от 1 : 2000 до 1 : 9000 случаев [3–5]. Согласно мировому реестру, АПР занимают примерно 7 % от общего числа врожденных дефектов, располагаясь на девятой позиции в рейтинге всех врожденных аномалий [6]. Мальчики страдают от этих пороков чаще, чем девочки, составляя 55–70 % пациентов.

Атрезия прямой кишки была упомянута еще в древности, в III веке до нашей эры, в трудах Аристотеля, а первые попытки хирургического вмешательства для коррекции этого врожденного дефекта были предприняты в 1845 г. Несмотря на длительную историю изучения и лечения АПР, до сих пор нет единой тактики в методах обследования, оптимальных сроках и видах оперативного лечения, тактики послеоперационного ведения и реабилитации.

В 1982 г. P. A. de Vries, A. Peha [7] описали анатомию заднесагиттального доступа для выполнения аноректопластики для детей и младенцев с атрезией ануса. Заднесагиттальная аноректопластика стала революционным шагом в стандартизации оперативного лечения детей с аноректальными мальформациями. Долгое время при описании оперативного вмешательства рекомендовалось наложение превентивной колостомы. В последние годы были опубликованы данные о первичной проктопластике при лечении детей с низкими формами порока, которые показали положительные результаты. Ключевой задачей для хирурга является улучшение функциональных результатов оперативного вмешательства и последующей реабилитации пациентов с АПР, однако эта цель еще не достигнута в полной мере. Таким образом, хирургическая коррекция аноректальных мальформаций требует тщательного планирования и подхода, адаптированного к каждому конкретному случаю.

Цель работы – обосновать выбор метода хирургической коррекции низких форм АПР у детей.

Материалы и методы. В РНПЦ детской хирургии за период с 2020 по 2023 г. прооперировано 74 ребенка с низкими формами АПР, из которых 25 были мальчики, 49 — девочки. У 15 (что составило 20,1 %) детей отмечались сопутствующие пороки. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от типа проведенной хирургической коррекции. Одноэтапная заднесагиттальная проктопластика выполнена у 26 детей, что составило 35 % от общего числа пациентов. Классическая методика с наложением превентивной сигмостомы выполнена в 48 случаях, что составило 65 %. Данные по распределению

пациентов по полу, типу оперативного вмешательства и виду порока представлены в таблице 1.

Возраст детей на момент выполнения заднесагиттальной проктопластики составил от 1 суток жизни до 6 лет, вес от 1900 г до 19 кг. Обследование пациентов выполнялось в полном объеме, оно включало традиционные клинические, лабораторные и инструментальные исследования, в том числе обязательные рентгенологические для уточнения точного типа аноректального порока.

Основным методом диагностики АПР являлся осмотр промежности, в том числе с использованием электростимулятора. При атрезии ануса без свища на промежности для определения уровня атрезии выполнялась рентгенография в положении на животе с приподнятым тазовым концом с металлической меткой на месте должествующего ануса — prone position (рисунок 1), УЗИ промежности (6 пациентов).

Пациентам, поступившим в РНПЦ детской хирургии в возрасте старше 3 месяцев, в обязательном порядке выполнялась рентгеноскопия через свищевое отверстие для исключения наличия вторичного мегаколона и решения вопроса о выборе метода оперативного лечения (15 пациентов).

Таблица 1 — Характеристика оперированных пациентов

Первичная заднесагиттальная аноректопластика, 3-этапное лечение		
Девочки	21/(28,4 %)	28/(37,8 %)
Мальчики	5/(6,7 %)	20/(27,0 %)
Ректовестибулярный свищ	1/(1,3 %)	16/(21,6 %)
Ректопромежностный свищ	24/(32,4 %)	26/(35,1 %)
Атрезия без свища	0/(0,0 %)	6/(8,1 %)
Стеноз анального отверстия	1/(1,3 %)	0/(0,0 %)
Сопутствующие пороки развития	ВПС: 4	ВПС: 3 VACTERL: 2 Синдром Дауна: 3 Синдром Курарино: 2 ВАМП:1
Осложнения послеоперационные	2/(2,7 %) (у детей с ВПС)	1/(1,3 %)

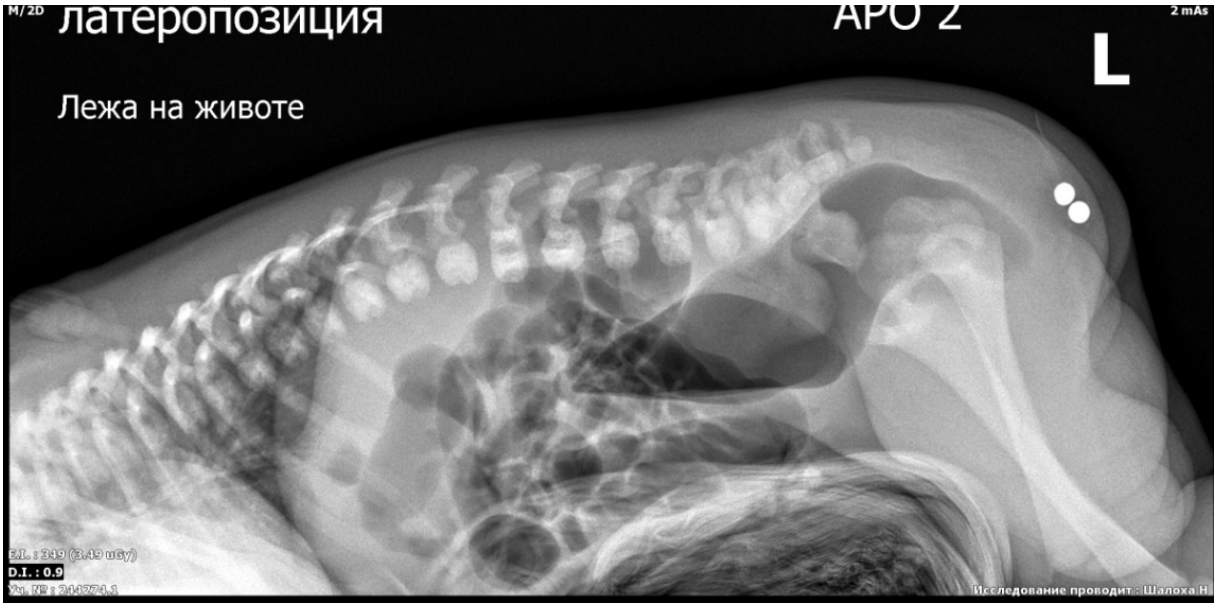


Рисунок 1 – Рентгенография новорожденного ребенка в prone position

Результаты и их обсуждение. В идеале АПР диагностируется непосредственно при рождении при осмотре промежности в родильном доме. В обязательном порядке оцениваются отсутствие или наличие ануса на должном месте, вид и особенности отверстия, открывающегося на промежности.

Конкретный процент диагностических ошибок при рождении, связанных с низкими формами АПР, не упоминается в доступных источниках. Однако известно, что диагностика аноректальных мальформаций может быть сложной, особенно при низких формах, где внешние признаки могут быть менее очевидными.

По нашим данным, низкие формы АПР диагностируются при рождении лишь в 72 %. Чаще всего диагностические ошибки возникают при наличии ректопромежностной фистулы, когда прямая кишка практически полностью расположена в центре мышечного комплекса, за исключение самой дистальной части, которая смещена кпереди [8] (рисунок 2). В связи с этим обязательным является обследование пациентов с применением электростимулятора для определения четких границ наружного сфинктера.



Рисунок 2 – Ректопромежностный свищ у девочки 3 месяцев

При атрезии без свища на промежности в большинстве случаев диагностических ошибок не возникает, однако должен быть проведен тщательный осмотр промежности для выявления наличия свищевого хода, который может находиться не только на промежности, но и открываться по ходу шва мошонки и корня полового члена, что чаще всего диагностируется в конце первых суток жизни (рисунок 3).



Рисунок 3 – Ректопромежностный свищ у новорожденного мальчика к концу первых суток жизни

Также следует помнить, что атрезия прямой кишки может входить в комплекс множественных пороков развития, и отсутствие отхождения мекония в первые сутки жизни новорожденного может быть связано с наличием сопутствующего порока желудочно-кишечного тракта (например, атрезия пищевода или двенадцатиперстной кишки, в том числе при VACTERL-ассоциации). В нашей серии наблюдений VACTERL-ассоциация отмечена у двух пациентов — с ректопромежностным и ректовестибулярным свищами.

Атрезия ануса без свища была диагностирована у 6 пациентов: 5 мальчиков, 1 девочки. Характерными признаками при низкой форме атрезии без свища являются хорошо выраженные анальная ямка и межъягодичная складка, гиперпигментация, радиально расположенные кожные складки. Для точной диагностики данного порока мы выполняли классический метод исследования — рентгенографию в prone position. Однако следует помнить, что рентген в латеропозиции с приподнятым тазовым концом следует выполнять не ранее, чем через 18–24 ч от момента рождения пациента для избежания диагностических

ошибок. К тому же некоторые специалисты рекомендуют проводить компрессию передней брюшной стенки во время исследования для лучшего расправления купола атрезированной кишки, что также может повлиять на диагностику уровня атрезии [9].

На сегодня ультразвуковая диагностика представляет собой более безопасный способ диагностики и постепенно заменяет стандартную инвертограмму. Первое УЗИ, также как и рентгенологическое исследование, нужно проводить к концу первых суток жизни новорожденного. В данном случае можно диагностировать как расстояние от атрезированного отдела прямой кишки, так и наличие свища [9]. Однако нужно учитывать, что результаты УЗИ могут сильно зависеть от опыта и квалификации специалиста, выполняющего исследование.

Учитывая, что аноректальные пороки относятся к низкой форме кишечной непроходимости, лечение должно быть произведено до развития осложнений, характерных для данной группы заболеваний. Так, у 7 пациентов из 15, кому выполнялась ирригоскопия через свищ на промежности, выявлен вторичный мегаколон, что явилось противопоказанием для выполнения первичной аноректопластики.

Многие авторы до сих пор отдают преимущество классической трехэтапной методике хирургической коррекции АПР вне зависимости от формы порока и первым этапом выполняют наложение превентивной колостомы [10].

На основании полученного опыта в настоящее время у детей с ректопромежностным свищом, анальным стенозом, атрезией ануса без свища с расстоянием от слепого мешка до промежности менее 10 мм, отсутствием сопутствующих пороков развития и осложнений на фоне АПР выполняем первичную заднесагиттальную проктопластику по методике А. Peha без наложения защитной сигмостомы. Заднесагиттальный доступ по А. Peha дает возможность четко визуализировать анатомические структуры промежности, диссекция производится строго в сагиттальной плоскости, что является минимально травматичным в отношении повреждения нервных сплетений прямой кишки и органов малого таза. Выполнение же радикальной операции в период новорожденности позволяет не только избежать вторичных изменений, таких как мегаколон и др., а также обеспечить лучшие условия для заживления тканей, восстановления нервных связей, формирования чувствительности, восстановления функции и, как результат, лучшую социальную адаптацию ребенка.

У 20 пациентов на линию швов на промежности дополнительно наносился медицинский клей Indermil для защиты послеоперационной раны и уменьшения необходимости в частых перевязках. Клей также обладает антибактериальным эффектом, и отмечался превосходный косметический результат.

Всем пациентам в послеоперационный период необходима катетеризация мочевого пузыря в течение 5 суток, а через 2 недели после проктопластики — обязательное ежедневное бужирование ануса до возрастного размера бужа.

Стоит отметить, что при ректовестибулярном свище заднесагиттальную проктопластику выполняем с наложением превентивной сигмостомы. При данном пороке развития прямая кишка интимно прилежит к задней стенке влагалища, что требует более расширенного хирургического доступа и более высокой мобилизации кишки, что, в свою очередь, ведет к более высоким рискам интра- и послеоперационных осложнений.

Осложнения. Интраоперационных осложнений не было. У 2 пациентов с осложненным коморбидным фоном врожденные пороки сердца после выполнения первичной проктопластики на 7–10-е сутки отмечалась раневая инфекция в виде несостоятельности послеоперационной раны (рисунок 4).



Рисунок 4 – Несостоятельность послеоперационной раны промежности у новорожденной девочки с сопутствующим пороком сердца на 10-е сутки после первичной проктопластики

Несмотря на вторичное заживление раны на фоне наложенной сигмостомы, наблюдался хороший косметический и функциональный результат. У 1 пациентки с ректовестибулярным свищом, радикально оперированной в 3 этапа, через 1 месяц после закрытия сигмостомы развился острый гнойный парапроктит, для купирования которого потребовалось наложение сигмостомы.

Контрольные осмотры пациентов проводились через 3, 6 и 12 месяцев после операции с оценкой функциональных и косметических результатов. У 25 пациентов, оперированных одноэтапно, жалоб со стороны родителей не было, что составило в данной группе 96 %.

Во второй группе у 85,4 % (41 пациент) родители жалоб не предъявляли и были полностью удовлетворены результатом лечения — частота дефекаций у оперированных детей соответствовала возрастной норме, каломазание отсутствовало. У 6 (8,1 %) пациентов из всех оперированных отмечались жалобы на наличие запоров и необходимость выполнения очистительных клизм: у одного, оперированного одноэтапно, и у 5 — в три этапа. При осмотре промежности и стимуляции наружного сфинктера в 100 % случаев отмечено точное расположение прямой кишки в центре сфинктерного аппарата.

Отмечался удовлетворительный косметический результат в 99 % (73): рубец на коже промежности практически не различим (рисунок 5).



Рисунок 5 – Промежность пациента 5 месяцев через 3 месяца после заднесагиттальной проктопластики

Заключение. Выбор тактики в неонатальный период определяется типом АПР, общим состоянием пациента и наличием сопутствующей патологии.

Одноэтапная заднесагиттальная проктопластика у детей с низкими формами АПР является операцией выбора: сокращает сроки лечения и реабилитации пациентов за счет отсутствия периода носительства колостомы и связанных с этим коморбидностью и экономическими затратами. Первичная проктопластика позволяет в максимально ранние сроки восстановить пассаж по прямой кишке, что предоставляет собой неоспоримые преимущества в достижении приобретенной локальной чувствительности аноректальной зоны и улучшении функциональных результатов лечения.

Особенности строения мягких тканей новорожденных и заживление раны первичным натяжением делают практически невозможным различить послеоперационный рубец на коже промежности.

Список цитированных источников

1. Goon, H. K. // J. Pediatr. Surg. Int. – 1990. – Vol. 5, N 2. – P. 246–249.

2. Morandi, A. [et al.] // J. Pediatr. Surg. Int. – 2015. – Vol. 31, N 6. – P. 543–550.

3. Cho, S., Moore S.P., Fangman T. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies / S. Cho, S. P. Moore, T. Fangman // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2001. – N 155. – P. 587–591.

4. Cuschieri, A. Descriptive epidemiology of isolated anal anomalies: a survey of 4.6 million births in Europe / A. Cuschieri // Am. J. Med. Genet. – 2001. – N 103. – P. 207–215.

5. Holschneider, A. M. Anorectal malformations in children: embryology, diagnosis, surgical treatment, follow-up. Berlin / A. M. Holschneider, J. M. Hutson // Springer. – 2006.

6. Внедрение региональной модели профилактики врожденной патологии у детей в Татарстане / В. Ю. Альбицкий [и др.] // Рос. пед. журнал. – 2003. – № 1. – С. 59–61.

7. DeVries, P. A. Posterior sagittal anorectoplasty / P. A. de Vries, Pena A. J Pediatr Surg 1982;17: 638–43.
8. Первичная проктопластика у новорожденных с аноректальными пороками развития / А. В. Заполянский [и др.] // Медицинские новости. – 2016. – № 7. – С. 13–16.
9. Новожилов, В. А. Концепция диагностики и хирургического лечения сочетанных аноректальных аномалий у детей раннего возраста: дисс. … д-ра мед. наук / В. А. Новожилов. Иркутск, 2001.
10. Dewan, P. A. Anorectoplasty in children in Papua New Guinea / P. A. Dewan, Z. Hrabovszky, M. Mathew // Papua N. Guinea. Med. J. – 2000. – N 43 (1–2). – P. 105–109.

Surgical correction of low forms anorectal developmental malformations in children

Kandratyeva O. V
Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery, Minsk, Republic of Belarus
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The main aim of the study was to evaluate the efficacy and advantages of primary posterior sagittal anorectoplasty (PSARP) technique in newborns with low anorectal malformations. During the period from 2020 to 2024 74 patients (25 boys and 49 girls) with perineal fistulae (50), rectovestibular fistula (17), anal stenosis (1) and imperforate anus without fistula (6). They are divided into two groups. The first group was operated in three stages and the other group underwent primary proctoplasty. Follow-up period ranged from 3 months to 1 year. Functional and cosmetic results demonstrate that primary anorectoplasty by PSARP is the treatment of choice for newborns with perineal fistulae and imperforate anus without fistula.

Keywords: anorectal malformations, posterior sagittal proctoplasty.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.155.194-039.11-07-053.32

ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭРИТРОЦИТАРНЫХ И РЕТИКУЛОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГРАММЫ ПРИ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Козарезова А. М.[1,2], Климкович Н. Н.[1], Красько О. В.[3], Юрага Т. М.[1]

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь.
[2] Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», Минск, Республика Беларусь.
[3] Государственное научное учреждение «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье представлен динамический анализ эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов 47 недоношенных новорожденных с ранней анемией недоношенных (РАН) в зависимости от наличия или отсутствия гемотрансфузии в первые 28 дней жизни. У недоношенных новорожденных независимо от проведения трансфузии отмечается значительное увеличение популяции больших незрелых ретикулоцитов (HFR) и снижение содержания гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He), что указывает на напряженность эритропоэза и снижение биодоступности железа для синтеза гемоглобина. При манифестации РАН относительное и абсолютное число

ретикулоцитов периферической крови статистически значимо ниже, чем в первые сутки жизни, что объясняется недостаточной активацией пролиферации молодых эритроидных клеток. При этом скорость падения абсолютного количества ретикулоцитов в группе детей с гемотрансфузией выше, чем у новорожденных без трансфузии эритроцитов.

Ключевые слова: ранняя анемия недоношенных, эритроциты, ретикулоциты, гемограмма, трансфузия эритроцитов.

Введение. РАН — это гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и/или гематокрита более чем на 2 стандартных отклонения от референсных значений для данного постнатального возраста [1]. Диагностируется у недоношенных детей на 3–10-й неделе жизни.

РАН является не только самостоятельным заболеванием, но и сопутствующим состоянием, отягощающим течение таких патологий, как бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит [2]. Кроме того, по данным исследования Banerjee J. и соавторов РАН может быть ассоциирована с высоким процентом внутричерепных кровоизлияний у недоношенных, рожденных до 32 недель гестации [3].

Поскольку основными лабораторными тестами анемии служат параметры общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит), выявление этого гематологического синдрома у пациента — достаточно простая опция. Однако анализ показателей гемограммы у недоношенных новорожденных вызывает сложности в связи с отсутствием общепринятых норм и унифицированных методов забора крови у этой категории пациентов. Кроме того, РАН относится к заболеваниям, которые следует профилактировать, в том числе для снижения риска осложнений иных патологических состояний. Поэтому актуальным является определение спектра наиболее информативных лабораторных тестов для ранней диагностики и прогноза развития анемии у недоношенных новорожденных. Изменение состава и количества ретикулоцитов может служить отражением состояния эритропоэза, изучение этих параметров представляется перспективным для определения врачебной тактики при РАН.

Известно, что среднее время созревания молодых форм эритроцитов до стадии зрелых и выхода этих форм в периферическую кровь составляет около 2 суток. Самый высокий уровень значений ретикулоцитов наблюдается на первые сутки жизни ребенка с дальнейшим их снижением к концу 2–3-й недели жизни и выходом на уровень взрослого человека к 3 месяцам постнатальной жизни [4].

В настоящее время, кроме рутинного измерения относительного количества ретикулоцитов у недоношенных детей, появилась возможность оценить степень их зрелости, которая основывается на количественном содержании аминокислот внутри клеток, а также определить соотношение незрелых форм, которое выражается в показателе индекса незрелости ретикулоцитов (IRF). Этот индекс отражает костномозговую регенерацию и рассчитывается как сумма фракций ретикулоцитов с низким и средним содержанием РНК (MFR + HFR). IRF наиболее чувствителен при ранней оценке изменений в состоянии эритропоэза и ответа костного мозга на проводимое лечение [5].

Одним из важных показателей ретикулоцитарных индексов, который может быть представлен как ранний маркер дефицита железа, а также дает возможность оценить, насколько ретикулоциты обеспечены железом в процессе дифференцировки, является среднее содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-He).

Разница между содержанием гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He) и содержанием гемоглобина в эритроцитах (RBC-He) представляет собой параметр Delta-He, отрицательное значение которого указывает на поступление в периферический кровоток ретикулоцитов с низкой степенью гемоглобинизации. Если значение RET-He отражает содержание железа в клетках-предшественниках эритроцитов со сроком созревания 2–4 суток, то концентрация гемоглобина в эритроците является показателем содержания железа в гемоглобине эритроцитов за последние 90–100 дней в соответствии с продолжительностью жизни зрелого эритроцита [6].

Уже имеются работы, которые оценивают роль ретикулоцитарных индексов в развитии железодефицитных состояний у недоношенных новорожденных [7]. Но исследование группы детей с очень низкой массой тела при рождении ограничивает возможности популяризации данных на всех детей, родившихся раньше срока. И в большей степени характеризует уже переход РАН в позднюю анемию, которая возникает в более поздние сроки и имеет иной генез.

Анализ фракции и степени гемоглобинизации ретикулоцитов представляет собой перспективное направление оценки эритропоэтической активности костного мозга и функциональной доступности железа для системы эритрона у недоношенных новорожденных, при этом не требуется большой объем и дополнительный забор

крови, что немаловажно при работе с новорожденными.

Цель работы – проанализировать эритроцитарные и ретикулоцитарные показатели общего анализа крови при развитии РАН в зависимости от наличия гемотрансфузии.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены 47 недоношенных новорожденных, срок гестации которых на момент рождения составил менее 37 полных недель (менее 259 дней) и которые в дальнейшем имели диагноз РАН. Все дети родились и выхаживались в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» в период с 2021 по 2023 гг. Все недоношенные дети были разделены на две группы в зависимости от наличия и отсутствия гемотрансфузии в первые 28 дней жизни. Первая группа — недоношенные, которым была проведена гемотрансфузия до выставления диагноза РАН (n=12). Вторая группа — недоношенные дети, которые не потребовали гемотрансфузии за период выхаживания в стационаре (n=35). Проанализированы показатели общего анализа крови и ретикулоцитарных индексов при рождении, а затем с периодичностью в 5–7 дней — до и на момент выставления диагноза РАН.

Проведение настоящего исследования было одобрено независимым этическим комитетом при Институте повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (до 01.10.2023 — государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»). От законных представителей всех детей получили письменное информированное добровольное согласие на участие ребенка в исследовании.

Критерии диагностики РАН сформированы на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей [1]. При проведении исследования были проанализированы медицинские карты стационарных пациентов и истории развития новорожденных (оценивались срок гестации, масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар при рождении, проводимое лечение, наличие профилактики РАН и гемотрансфузии до выставления диагноза РАН). Все пациенты выхаживались в педиатрическом отделении для новорожденных с перинатальной патологией и недоношенных до момента выписки из стационара или перевода в иное учреждение здравоохранения по причинам, не связанным с усугублением РАН (социальные причины, неврологическая патология, требующая дополнительного обследования, хирургическая патология, требующая планового лечения).

Анализировались следующие показатели гемограммы: количество эритроцитов (RBC), концентрация гемоглобина (HGB), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), количество ретикулоцитов абсолютное (RET), количество ретикулоцитов относительное (RET%), фракция незрелых ретикулоцитов (IFR), популяция малых зрелых ретикулоцитов (LFR), популяция средних ретикулоцитов (MFR), популяция больших незрелых ретикулоцитов (HFR), среднее содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-He), среднее содержание гемоглобина в ретикулоците (RBC-He), разница между содержанием гемоглобина в ретикулоците и эритроците (Delt-He), доля гипохромных эритроцитов (HYPO-He), доля гиперхромных эритроцитов (HYPER-He). Общий анализ крови был проанализирован при рождении, на момент выставления диагноза РАН и в динамике с периодичностью 5–7 дней до манифестации анемии.

Общий анализ крови был выполнен по стандартной методике в клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» на аппарате Sysmex XN 350 (Япония).

Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна–Уитни в случае двух групп. Сравнение двух повторяющихся измерений количественных показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилось по критерию Уилкоксона для связанных выборок.

Результаты и их обсуждение. Манифестация РАН в 1-й группе обследованных новорожденных (с гемотрансфузией) регистрировалась в среднем на 32-е [26; 38] сутки жизни. Медианный срок гестации детей в этой группе составил 207 дней [201; 214], что соответствует 29–30 неделям гестационного возраста. Медианная масса тела детей на момент рождения в данной группе составила 1345 г [1050; 1600].

Медианный срок гестации детей во 2-й группе (без гемотрансфузий) составил 222 дней [211; 226], что соответствует 31–32 неделям гестационного возраста. Медианная масса тела детей на момент рождения в данной группе составила 1590 г [1350; 1820]. Манифестация РАН во 2-й группе обследованных новорожденных в среднем происходила на 30-е [22,5; 35,5] сутки жизни. Характеристика показателей эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов периферической крови у недоношенных 1-й и 2-й групп в первые сутки жизни и в момент манифестации анемии представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели эритроцитарных и ретикулоцитарных индексов периферической крови у недоношенных детей в динамике, Me [LQ; UQ]

Показатели гемограммы	Группы новорожденных и сроки выполнения гемограммы						p-value между показателями гемограммы в первые сутки жизни и при манифестации анемии в исследуемых группах	
	Первые сутки жизни			В момент установления диагноза анемии недоношенных				
	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=35)	p^{1-2}	Группа 1 (n=12)	Группа 2 (n=35)	p^{1-2}	Группа 1	Группа 2
Количество эритроцитов, 10^{12}/л	3,9 [3,6; 4,4]	4,5 [4,0; 4,8]	0,035	3,0 [2,9; 3,3]	3,0 [2,9; 3,2]	0,575	<0,001	<0,001
Концентрация гемоглобина, г/л	154,0 [132,5; 172,0]	167,0 [150,5; 182,0]	0,150	100,0 [95,0; 107,0]	103,0 [100,0; 107,5]	0,235	<0,001	<0,001
MCV, фл	112,2 [106,5; 114,6]	107,6 [102,7; 112,6]	0,105	92,0 [89,7; 95,8]	96,2 [92,6; 99,0]	0,075	<0,001	<0,001
MCH, пг	39,5 [37,2; 40,0]	37,3 [36,2; 38,9]	0,075	32,0 [31,3; 33,3]	34,3 [32,7; 35,3]	0,038	<0,001	<0,001
Количество ретикулоцитов абсолютное, 10^9/л	330,3 [236,5; 380,1]	319,4 [246,5; 347,0]	0,531	93,3 [73,1; 133,9]	121,0 [73,2; 193,5]	0,356	0,002	<0,001
Количество ретикулоцитов относительное, %	8,4 [6,1; 9,9]	7,0 [5,9; 8,1]	0,147	3,3 [2,1; 4,4]	3,7 [2,6; 6,9]	0,292	0,002	0,005
IFR, %	43,9 [40,9; 50,3]	45,3 [37,6; 47,2]	0,505	36,5 [28,6; 38,0]	34,6 [27,3; 41,5]	0,607	0,002	0,010
LFR, %	56,1 [49,7; 59,1]	54,7 [52,8; 62,4]	0,505	63,5 [62,0; 71,4]	65,4 [58,5; 72,7]	0,607	0,002	0,008
MFR, %	21,7 [19,6; 23,0]	21,9 [19,3; 22,4]	0,597	19,0 [15,9; 19,8]	18,9 [17,2; 21,4]	0,580	0,017	0,027
HFR, %	24,6 [19,8; 29,1]	23,3 [16,9; 25,1]	0,433	17,8 [11,8; 18,5]	14,6 [11,5; 21,2]	0,722	0,009	0,011
RBC-He, пг	30,7 [28,6; 32,4]	29,8 [27,0; 31,8]	0,318	30,0 [27,7; 31,4]	27,9 [25,6; 30,1]	0,179	0,004	0,005
RET-He, пг	32,7 [30,7; 33,7]	31,9 [29,5; 32,7]	0,210	28,2 [27,0; 29,2]	30,6 [28,2; 31,2]	0,035	0,492	0,073
Delta-He, пг	–0,9 [–2,5; –0,2]	–1,2 [–2,1; –0,6]	0,610	0,9 [–0,5; 2,1]	–1,6 [–2,9; –0,4]	0,001	0,065	0,973
HYPO-He, %	1,8 [1,7; 2,4]	2,5 [1,6; 3,9]	0,347	2,8 [1,2; 5,9]	2,2 [1,6; 2,9]	0,673	0,322	0,639
HYPER-He, %	1,4 [1,0; 2,1]	1,5 [1,0; 2,3]	0,953	0,5 [0,4; 0,7]	0,6 [0,5; 0,9]	0,365	0,024	<0,001

Примечание – p^{1-2} — уровень значимости при сравнении значений в исследуемых группах в первые сутки жизни и на момент установления диагноза анемии недоношенных.

При сравнительном анализе показателей гемограммы на первые сутки жизни и во время манифестации анемии недоношенных в обеих группах обследованных мы получили статистически значимые различия по значениям количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, MCV, MCH, количества ретикулоцитов всех фракций, RET-He и HYPER-He.

В первые сутки жизни количество эритроцитов у детей, которым в дальнейшем была проведена гемотрансфузия, статистически значимо ниже, чем у детей без гемотрансфузии ($p=0,035$). Однако на момент манифестации РАН и выставления диагноза статистически значимой разницы в количестве эритроцитов не обнаружено ($p=0,575$). Такие результаты могут свидетельствовать о том, что гемотрансфузия является методом временной коррекции патологического состояния, которая может быть связана с большим количеством осложнений и рисков, но при этом не обеспечивает длительной коррекции.

Снижение показателей среднего объема эритроцитов и содержания гемоглобина в эритроците у детей 1-й ($p<0,001$) и 2-й групп ($p<0,001$) в динамике времени не отличались от референсных значений для детей данного возраста, не были использованы в качестве диагностических тестов РАН и, соответственно, не имели клинического значения. Такие результаты ожидаемы, так как РАН носит нормохромный и нормоцитарный характер [1].

Среднее значение HFR в обеих группах недоношенных новорожденных было значительно выше нормы как на первые сутки жизни, так и при развитии анемии (таблица 1). Индивидуальный анализ этого показателя позволил установить нормальные значения HFR (0,2–9,7 %) в первые сутки жизни только у 8 % (1/13) детей 2-й группы. Таким образом, при манифестации анемии недоношенных 100 % (35/35) 1-й группы и 92 % (11/12) 2-й группы имели повышение показателя HFR.

При дебюте анемии как у детей, перенесших гемотрансфузию, так и у детей без нее мы можем наблюдать статистически значимое снижение количества гиперхромных эритроцитов в обеих группах детей с 1,4 до 0,5 % по медиане у детей в 1-й группе ($p=0,024$) и с 1,5 до 0,6 % — во 2-й группе ($p<0,001$). Такие результаты могут быть связаны с дефектом синтеза гемоглобина при снижении биодоступности железа. Но, возможно, изменение данного показателя не имеет связи с развитием анемии, а обусловлено физиологическим снижением степени макроцитоза и происходящим параллельно снижением уровня гемоглобинизации эритроцитов у новорожденных.

С целью изучения причин снижения удельного веса гиперхромных эритроцитов (физиологическое снижение степени макроцитоза и гемоглобинизации эритроцитов или нарастающий дефицит железа) проведен анализ изменения содержания гемоглобина в ретикулоцитах и содержания гемоглобина в эритроцитах.

RET-He в группе обследованных недоношенных как 1-й, так и 2-й группы находилось на нижней границе референсных значений и в первые сутки жизни, и при развитии анемии (таблица 1). Однако при индивидуальном анализе установлено, что данный показатель был снижен у 33 % (4/12) детей 1-й и у 40 % (14/35) новорожденных 2-й группы уже на первые сутки жизни. На фоне анемии показатель RET-He оказался сниженным у 42 % (5/12) недоношенных 1-й и 23 % (8/35) 2-й группы, что может являться следствием уменьшения биодоступности железа для эритропоэза.

При анализе данных отмечается статистически значимое снижение показателя RBC-He ко времени манифестации анемии в среднем на 0,7 пг ($p=0,004$) у детей 1-й и на 1,9 ($p=0,005$) у новорожденных 2-й группы.

В динамике развития анемии у недоношенных новорожденных изменялся такой параметр, как разница между содержанием гемоглобина в ретикулоците и эритроците (Delta-He). В 1-й группе обследованных детей показатель Delta-He имел отрицательное значение в первые сутки жизни и в динамике к моменту развития анемии повышался до положительных значений. Во 2-й группе новорожденных показатель Delta-He оставался с отрицательным значением и на момент манифестации анемии. При индивидуальном анализе установлено, что в первые сутки жизни отрицательные значения Delta-He имели 83 % (10/12) детей 1-й и 77 % (27/35) детей 2-й группы, а на момент развития анемии отрицательные значения Delta-He были отмечены у 42 % (5/12) недоношенных новорожденных 1-й и 83 % (29/35) — 2-й группы.

Отсутствие статистически значимой разницы между показателями при рождении и временем выхода на анемию в обеих группах детей в динамике показателя Delta-He у недоношенных новорожденных в неонатальный период отражает низкую гемоглобинизацию ретикулоцитов по сравнению с эритроцитами и может быть связана со специфическим состоянием постнатального эритропоэза недоношенных новорожденных. Стоит отметить, что отсутствие статистически

значимых различий при сравнении показателей MCH, RET-He и Delta-He на момент установления анемии у детей 1-й и 2-й групп, скорее всего, обусловлено трансфузией донорских эритроцитов пациентам 1-й группы, но не более высокой активностью эритропоэза.

При анализе количества ретикулоцитов у недоношенных новорожденных в динамике в обеих группах установлено, что относительное и абсолютное число ретикулоцитов периферической крови в момент манифестации РАН становилось статистически значимо ниже, чем в первые сутки жизни (таблица 1, рисунок 1). Такой характер динамики абсолютного количества ретикулоцитов от первых суток жизни к моменту манифестации анемии в обеих группах можно объяснить недостаточной активацией пролиферации молодых эритроидных клеток.

Несмотря на схожесть характера динамики абсолютного количества ретикулоцитов от первых суток жизни к моменту манифестации анемии в обеих группах, следует указать на более выраженное изменение этого параметра в группе детей, которым была проведена гемотрансфузия. Так, дети 1-й группы, имея более высокое среднее значение абсолютного количества ретикулоцитов на первые сутки жизни по сравнению с пациентами 2-й группы, ко времени появления анемии демонстрировали этот показатель с более низким значением по отношению ко 2-й группе новорожденных.

Скорость снижения абсолютного количества ретикулоцитов у детей, перенесших трансфузию донорских эритроцитов, к моменту манифестации анемии составила $7{,}07 \pm 4{,}57 \cdot 10^9$/л/сутки (M±SD), что оказалось несколько выше по сравнению с группой пациентов без трансфузии — $6{,}03 \pm 5{,}24 \cdot 10^9$/л/сутки (M±SD), рисунок 1. Статистически значимых различий дельты изменения абсолютного количества ретикулоцитов в динамике развития РАН не получено (p=0,578).



Рисунок 1 – Динамика количества ретикулоцитов у недоношенных новорожденных с и без трансфузии к моменту манифестации анемии

Но тем не менее этот факт может свидетельствовать о негативном влиянии трансфузии донорских эритроцитов на регенераторную активность костного мозга у недоношенных новорожденных.

Заключение. Динамика эритроцитарных и ретикулоцитарных показателей гемограммы у недоношенных новорожденных в процессе развития анемии указывает, с одной стороны, на физиологические процессы переключения кроветворения с макроцитарного гиперхромного на нормоцитарное нормохромное, с другой стороны, на напряженность эритропоэза и снижение биодоступности железа для синтеза гемоглобина у недоношенных новорожденных. Эритроцитарные и ретикулоцитарные индексы у

недоношенных новорожденных, которым была проведена гемотрансфузия, некорректно использовать в качестве лабораторного теста, отражающего патологические изменения процессов гемоглобинизации при манифестации РАН. Полученные данные определяют необходимость более детального изучения изменений параметров ретикулоцитов в динамике манифестации РАН с целью установления порогового значения количества ретикулоцитов и определения оптимального временного интервала для назначения медикаментозной профилактики.

Список цитированных источников

1. Ранняя анемия недоношенных (клинические рекомендации) / Е. Н. Балашова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С. 47–61.

2. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants / J. Banerjee [et al.] // BMC Med. – 2015. – № 27. – P. 13–16.

3. Evaluation and Treatment of Anemia in Premature Infants / E. Hasanbegovic [et al.] // Med Arch. – 2016. – Vol. 70, N 6. – P. 408–412.

4. Reference intervals for reticulocyte parameters of infants during their first 90 days after birth / R. D. Christensen [et al.] // J. Perinatol. – 2016. – Vol. 36, N 1. – P. 61–66.

5. Utility of reticulocyte maturation parameters in the differential diagnosis of macrocytic anemias / A. Torres Gomez [et al.] // Clin. Lab. Haematol. – 2003. – Vol. 25, N 5. – P. 283–288.

6. Clinical utility of reticulocyte parameters / E. Piva [et al.] // Clin. Lab. Med. – 2015. – Vol. 35, N 1. – P. 133–163.

7. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах как маркер дефицита железа у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Простые методы диагностики дефицита железа / Д. Р. Шарафутдинова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 146–155.

Dynamic assessment of erythrocyte and reticulocyte hemogram indicators in early anemia of prematurity

A. M. Kozarezova[1,2], N. N. Klimkovich[1], O. V. Krasko[3], Tamara M. Juraha[1]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

[2]Maternity hospital of Minsk region, Minsk, Republic of Belarus

[3]The United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

The article presents a dynamic analysis of erythrocyte and reticulocyte indices of 47 premature newborns with early anemia of prematurity (EAP) depending on the presence or absence of blood transfusion in the first 28 days of life. A significant increase in the population of large immature reticulocytes (HFR) and a decrease in the hemoglobin content in reticulocytes (RET-HE) is in premature newborns regardless of transfusion. It indicates the intensity of erythropoiesis and a decrease in the bioavailability of iron for hemoglobin synthesis. When EAP manifests itself, the relative and absolute number of peripheral blood reticulocytes is statistically significantly lower than on the first day of life. It can be explained by insufficient activation of the proliferation of young erythroid cells. At the same time, the rate of decline in the absolute number of reticulocytes in the group of children with blood transfusion is higher than in newborns without red blood transfusion.

Keywords: early anemia of premature, erythrocytes, reticulocytes, hemogram, red cell transfusion.

Поступила 05.06.2024

УДК 611.13;611.711.2;615.828

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КРАНИОЦЕРВИКАЛЬНОЙ ПАТОБИОМЕХАНИКИ В ДИЗОНТОГЕНЕЗЕ У ДЕТЕЙ

Козел С. А., Рыбин И. А., Рыбин А .И.

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

Реферат. Научная статья посвящена исследованию нарушений биомеханики вертебральных сегментов ($C_{0–1}$; $C_{1–2}$) краниоцервикального перехода (КЦП) и возможной роли этих нарушений в развитии патогенеза и клинических проявлений при дизонтогенезе у детей в практике мануальной терапии.

Ключевые слова: краниоцервикальный переход, патобиомеханика, мануальная терапия, атлант, аксис, дизонтогенез, аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности, задержка речевого развития, проприоцептивное головокружение.

Введение. КЦП включает затылочную кость, два шейных позвонка (атлант и аксис), магистральные артерии и вены, верхние шейные симпатические узлы, спинномозговые нервы, образующие анастомозы с добавочным и лицевым нервами, ствол мозга и спинной мозг, пути ликворотока, твердую мозговую оболочку, суставно-связочный и мышечный аппарат.

О влиянии на церебральную гемодинамику в КЦП рассказано в трудах Gerlach (1884), de Kleyn (1927), Н. В. Верещагина (1980), А. Б. Сителя (2014). В 1988 г. Takeo Shimizy употребил термин Bow Hunter's stroke при описании инсульта в вертебробазилярном бассейне вследствие травмы позвоночной артерии [1].

Кровеносные сосуды находятся в тесной взаимосвязи с ликворной системой. Система гемоликвородинамики по своим биофизическим свойствам характеризуется постоянством объема сред, заполняющих полость черепа, и возможностью перемещения некоторого объема ликвора в менее ригидную спинальную полость, что играет существенную роль в обеспечении кровоснабжения мозга [2].

Отмечена роль КЦП в развитии проприоцептивного шейного головокружения (А. В. Борисенко, 1991, А. Б. Ситель, 2014) и его связь с движением туловища в пространстве. В 2004 г. J. Staab и соавторы предложили термин «хроническое субъективное головокружение» [3]. Однако ведущее значение в развитии проприоцептивного головокружения придается ирритации симпатического сплетения позвоночной артерии, натяжению связок при сублюксации атланта и вовлечению регионарной мускулатуры (m. trapezius и m. sternocleidomastoideus).

Распространенность подвывиха (сублюксации) атланта, по данным американской литературы, составляет 90 % во всех возрастных группах. Рентгенологические признаки подвывиха атланта в 98 % случаев обнаружились в исследовании А. В. Молодецких (2011). Среди детей, обратившихся к нам за медпомощью в Профессорский консультационно-лечебный центр БелМАПО и родившихся путем операции кесарева сечения, патобиомеханика КЦП встречалась в 95,2 % случаев. Согласно исследованию А. Ю. Ратнера с соавторами (1975, Казань), родовое повреждение шейного региона встречается у более 80 % всех родившихся, причем в процессе родов, считающихся нормальными физиологически. Учитывая тенденцию к росту числа выполняемых кесаревых сечений, можно предполагать, что распространенность краниоцервикальной патобиомеханики будет увеличиваться.

Возникшая патобиомеханика КЦП через рефлекторные связи спинного мозга приводит к развитию локальный (сегментарной) миофиксации, осуществляемой аутохтонной мускулатурой КЦП: m. rectus posterior minor et major, m. obliquus capitis superior et inferior. Эти мышцы выполняют определяющую функцию в КЦП в связи с их анатомо-физиологическими особенностями. Они содержат 36 интрафузальных мышечных веретен на 1 грамм мышечной ткани; для сравнения — у большой ягодичной мышцы 0,7 веретена на 1 грамм мышечной ткани [4]. Ввиду высокого содержания проприорецепторов они обеспечивают

оперативную связь между движениями глаз и координацией движений всей мускулатуры шеи, а также являются эффектором в формировании позностонических шейных рефлексов. Длительное напряжение подзатылочных мышц, обусловленное функциональной блокадой атланта, по нашему мнению, может приводить к развитию торсии аксиса (собственное наблюдение). При патологии краниоцервикальной зоны и суставных фасеток, надкостницы, проприорецепторов, твердой мозговой оболочки формируется ноцицептивный сигнал [5]. Образовавшаяся алгическая система способна реализовать свое влияние на спинальном, а также стволовом уровнях, формируя вторичные и третичные генераторы патологического усиленного возбуждения [6]. Все виды сигналов от периферических рецепторов достигают ретикулярной формации. Сформировавшийся патологический сенсорный поток (уровень организации движения А по Н. А. Бернштейну) может приводить к нарушению неспецифического восходящего влияния ретикулярной формации (уровень организации движения В по Н. А. Бернштейну) в виде:

– нарушения формирования условных рефлексов;

– нарушения цикла «сон – бодрствование»;

– нарушения памяти, внимания, восприятия.

Нарушения организации уровней А, В будут оказывать влияние и на кортикальные уровни С, D, Е (Н. А. Бернштейн).

Цель работы – верифицировать нарушения биомеханики КЦП и их клиническую значимость у детей с дизонтогенезом центральной нервной системы.

Задачи исследования:

1. Исследовать наличие нарушений биомеханики краниоцервикального перехода у детей с дизонтогенезом центральной нервной системы.
2. Оценить значимость нарушений биомеханики КЦП в развитии клинических проявлений у детей с дизонтогенезом центральной нервной системы методом ex juvantibus.
3. Верифицировать латентную клиническую актуальность патобиомеханики КЦП у детей с дизонтогенезом центральной нервной системы.
4. Оценить возможности мануальной терапии, диагностики и лечения клинических проявлений у детей с дизонтогенезом центральной нервной системы.

Материалы и методы. Материалы — двигательные и психоречевые нарушения у детей, установленные специалистами в области оказания психиатрической помощи, логопедами-дефектологами, неврологами, педиатрами. Методы: общеклинический осмотр, мануальное обследование, неврологический осмотр, рентгенография атланта через рот, электронейромиография, КТ головного мозга, УЗИ сосудов шеи, транскраниальная допплерография, электроэнцефалография (ЭЭГ), МРТ головного мозга.

Лечение носило комплексный характер и включало фармакотерапию, транскраниальную физиотерапию, логопедическую коррекцию. Всем пациентам проводилось устранение патобиомеханики КЦП с помощью специальной ручной лечебной техники мануальной терапии в процессе курсового лечения. Курс лечения состоял из трех этапов и включал мануальную диагностику и мануальную терапевтику в день обращения, а затем повторялся через три недели и через три месяца. На базе Профессорского лечебно-консультативного центра Белорусской медицинской академии последипломного образования было принято 678 детей. Среди них для исследования была выделена группа из 177 детей с речевыми и двигательными нарушениями. Из них мальчиков — 123 (69 %), девочек — 54 (31 %).

Большинство обследованных детей было в возрасте от 1 до 10 лет, при этом осмотр врачом мануальной терапии у этих детей никогда не проводился (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту

Возраст	n	%
1 месяц – 1 год	7	3
1–3 года	47	27
3–6 лет	65	37
7–10лет	40	23
11–15 лет	18	10
Всего:	177	100

Дети, рожденные путем операции кесарева сечения, составили 64 (36 %) случая. Дети, рожденные через естественные родовые пути в стремительных, быстрых и затяжных родах, составили 113 (64 %) случаев.Наиболее часто у детей из исследуемой группы отмечались следующие синдромы: задержка речевого развития, синдром дефицита внимания и гиперактивности, патологические двигательные стереотипии. Следует отметить, что задержка речевого развития, патологические двигательные стереотипии, нарушение сна встречались при нескольких клинических синдромах (таблица 2). Среди дополнительных методов исследования были использованы рентгенография атланта, ЭЭГ- и УЗИ-диагностика сосудов шеи и головы, электронейромиография, МРТ и КТ головного мозга (таблица 3).

Таблица 2 – Распределение пациентов по клиническим синдромам

Синдром	n	%
Аутизм	33	19
Расстройство аутистического спектра	61	34
Синдром дефицита внимания и гиперактивности	34	19
Задержка речевого развития (в разных клинических группах и изолировано)	76	43
Нарушение сна	5	3
Синдром Ретта (генетическая психоневрологическая патология)	2	1
Синдром Аспергера (расстройство нейроразвития)	1	0,5
Патологические двигательные стереотипии	39	22
Перинатальная энцефалопатия	29	16
Синдром Туретта (нейроонтогенетическое моторное расстройство)	2	1
Последствия раннего органического поражения центральной нервной системы	19	11
Кривошея	5	3

Таблица 3 – Дополнительные методы исследований пациентов

Метод исследования	n	%
Рентгенография атланта (через открытый рот)	4	2,3
Электронейромиография	3	1,7
УЗИ сосудов шеи и транскраниальная допплерография	26	15
КТ головного мозга	9	5
ЭЭГ	40	23
МРТ головного мозга	21	12

Статическая патобиомеханика в атлантоокципитальном и атлантоаксиальном суставах, выявленная при мануальной диагностике, подтвердилась данными рентгенографии атланта, КТ- и МРТ-исследований во всех случаях. Это свидетельствует о высокой диагностической эффективности и достоверности мануальной диагностики при исследовании КЦП (рисунок 1). [7]. Проведенное ЭЭГ-исследование выявило снижение индекса α-ритма у 17 детей. При этом снижение индекса α-ритма меньше 15 % было зарегистрировано у 4 детей в возрасте до 4 лет. Снижение индекса α-ритма меньше 20 % имело место у 13 детей в возрасте старше 4 лет [8]. Кроме того, у 23 детей были зарегистрированы изменения ЭЭГ в виде десинхронизированной кривой и вспышек тета-активности.

Результаты и их обсуждение. Проведение мануальной терапии в комплексной диагностике и комплексном лечении 177 детей с речевыми и двигательными нарушениями показало следующие результаты:

1. Патобиомеханика вертебральных сегментов КЦП диагностирована у всех пациентов. Данный факт может указывать на родовой травматический генез данной патологии (патент RU 2154988 C2 A61B6/00 от 10.09.1997), а также свидетельствовать о необходимости диагностики данной патологии в раннем детском возрасте

2. Нарушение биомеханики вертебральных сегментов КЦП оказывает существенное влияние на развитие патогенеза и клинических проявлений у детей с дизонтогенезом нервной системы. Доказательством данного положения является тот факт, что устранение патобиомеханики в КЦП привело к следующим клиническим эффектам:

– нормализация сна — 100 % случаев;

– уменьшение стереотипий или полное их исчезновение (в 3 случаях после первой процедуры прекратили биться головой о стену);

– улучшение взаимодействия со взрослыми;

– появление экспрессивной речи — 2 случая;

– улучшение в формировании фразовой речи — 5 случаев;

– усложнение речи;

– повышение усидчивости и внимательности — 32 (18 %);

– уменьшение неврологического дефицита (атаксия, гипертонус);

– увеличение индекса α-ритма по данным ЭЭГ;

– восстановление сегментарной статики атланта и аксиса по данным МРТ-диагностики (рисунки 2, 3).



Рисунок 1 – Зубовидный отросток аксиса на фронтальной МРТ
МРТ-срез через зубовидный отросток вертебрального сегмента $C_{1–2}$. Стрелками обозначена латерализация зубовидного отростка аксиса с асимметрией расстояния между боковыми массами атланта и зубовидным отростком 2-го шейного позвонка

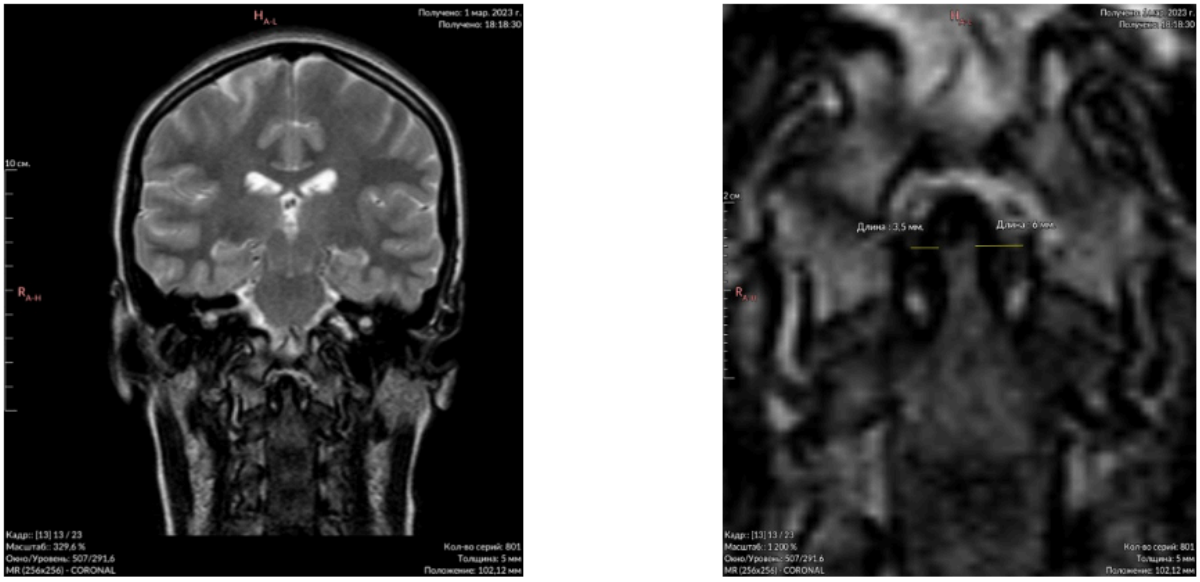


Рисунок 2 – Краниоцервикальная патобиомеханика на МРТ во фронтальной плоскости до мануальной коррекции. МРТ-срез через зубовидный отросток вертебрального сегмента $C_{1–2}$. Определяется асимметрия статики зуба 2-го шейного позвонка. Измерено расстояние между боковыми массами атланта и зубовидным отростком аксиса (слева — 3,5 мм, справа — 6 мм)

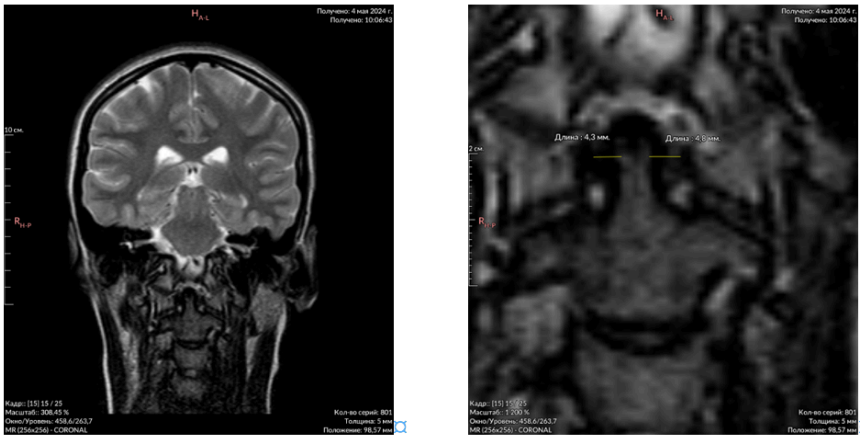


Рисунок 3 – Изменение аксилярной статики после мануальной коррекции по данным фронтальной МРТ МРТ-срез через зубовидный отросток вертебрального сегмента $C_{1–2}$. Определяется выравнивание расстояния между боковыми массами атланта и зубовидным отростком аксиса (слева — 4,3 мм, справа — 4,8 мм) после мануальной терапии КЦП

3. Ввиду того что патобиомеханика вертебральных сегментов КЦП у всех пациентов протекала скрытно, без болевого синдрома в области головы и шеи, без видимых нарушений со стороны позвоночника, и не была своевременно диагностирована, следует говорить о скрытом или латентном протекании этой патологии у детей с дизонтогенезом нервной системы.

4. Исследование показало совпадение результатов мануальной диагностики по определению патобиомеханики вертебральных сегментов КЦП с результатами лучевой диагностики КЦП. Данное обстоятельство позволяет считать мануальную диагностику надежным диагностическим методом для верификации патобиомеханики вертебральных сегментов КЦП у детей с дизонтогенезом нервной системы.

5. Широта позитивной клинической динамики и лечебных эффектов, полученных в нашем исследовании, позволяет считать, что применение лечебных методик мануальной терапии при патобиомеханике вертебральных сегментов КЦП позволяет эффективно и оперативно устранять клинические проявления у детей с дизонтогенезом нервной системы.

Заключение. 1.У детей с дизонтогенезом центральной нервной системы имеют место биомеханические нарушения (в нашем исследовании — в 100 % случаев) вертебральных сегментов ($C_{0–1}$ и $C_{1–2}$) КЦП.

1. Биомеханические нарушения вертебральных сегментов ($C_{0–1}$; $C_{1–2}$) КЦП имеют большое значение в развитии патогенеза и клинических проявлений у детей с дизонтогенезом центральной нервной системы, что подтвердило наше исследование с применением мануальной терапии по методу ex juvantibus.

2. Биомеханические нарушения вертебральных сегментов ($C_{0–1}$; $C_{1–2}$) КЦП у детей с дизонтогенезом центральной нервной системы не могут быть верифицированы рутинными методами диагностики и имеют латентную клиническую значимость только до проведения мануального диагностического исследования.

3. Мануальная терапия показала высокую диагностическую надежность и лечебную эффективность не только для диагностики, но и для лечения двигательных и психоречевых нарушений с помощью коррекции вертебральных сегментов ($C_{0–1}$; $C_{1–2}$) КЦП у детей с дизонтогенезом центральной нервной системы.

Список цитированных источников

1. Ситель, А. Б. Мануальная терапия / А. Б. Ситель. – Москва: БИНОМ, 2014. – С. 283–287.

2. Транскраниальная допплерография в нейрохирургии / Б. В. Гайдар [и др.]. – Санкт-Петербург: Элби, 2008. – С. 53–54.

3. Шаповалова М. В. [и др.]. Журнал неврологии и психиатрии С. С. Корсакова. – 2019. – № 9. – С. 5–9.

4. Майерс, Т. В. Анатомические поезда / Т. В. Майерс. – Москва: Эксмо, 2023. – С. 50–56.

5. Международный неврологический журнал / И. С. Зозуля [и др.]. – 2012. – № 2. – С. 29–42.

6. Иваничев, Г. А. Мануальная медицина / Г. А. Иваничев. – Казань: Идел-Пресс, 2008. – 488 с.

7. Аутизм у детей / Т. В. Докукина [и др.]. – Самара, 2019. – С. 15–22.

Clinical and pathogenetic significance of craniocervical pathobiomechanics in dysontogenesis in children

Kozel S. A., Rybin I. A., Rybin A. I.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article deals with the prevalence and diagnosis of pathobiomechanics of the craniocervical junction (CCJ) and its influence on the functions of the central nervous system in children with dysontogenesis.

Keywords: craniocervical junction, atlas, axis, autism, attention deficit hyperactivity disorder, delayed speech development, proprioceptive vertigo.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.12-007-056.7-056.7-056.7-053.31-083.88:614.21

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Крастелёва И. М., Симченко А. В., Берестень С. А., Муравьёва А. С.

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

Реферат. Врожденные аномалии развития плода выявлялись у 80,6 % беременных на сроке гестации 22,0 (21,0–33,0) недель. В структуре врожденных аномалий плода коарктация аорты диагностировалась в каждом третьем случае (35,2 %); дефект межжелудочковой перегородки и гипоплазия дуги аорты — в каждом пятом случае соответственно (20,4 %). Младенцы родились в 38,5 (38,0–39,5) недель гестации, большинство (62,7 %) было мальчиков, каждый второй ребенок (52,2 %) — от матерей в возрасте 29–31 года. Среди пренатальных факторов у матерей данной когорты преобладали (70,1 %) инфекции, перенесенные во время беременности (во втором триместре 46,8 % беременных, повторно болеющих было 25,5 %); заболевания сердечно-сосудистой системы у 22,4 % женщин. При переводе новорожденных в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии» лидирующую позицию по МКБ-10 занимали врожденные аномалии (пороки развития) крупных артерий (Q25) (47,8 % детей); врожденные аномалии (пороки развития) сердечных камер и соединений (Q20) — второе место (16,4 % детей); третью позицию — врожденные аномалии (пороки развития) легочного и трехстворчатого клапанов (Q22) — 11,9 % новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, врожденные пороки сердца.

Введение. Врожденные пороки сердца занимают лидирующую позицию среди всех пороков развития. Несмотря на развитие детской кардиологии и кардиохирургии как области практической медицины, за последние 10–15 лет диагностика критических врожденных пороков сердца, не установленных на пренатальном этапе, остается сложной задачей для неонатальных служб [1]. Приблизительно в 25 % случаев выявляют критические врожденные пороки сердца периода новорожденности, которые становятся основной причиной младенческой смертности [2]. Критические врожденные пороки сердца сопровождаются развитием в первые часы или сутки после рождения критических состояний, характеризующихся острым дефицитом сердечного выброса, быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, гипоксемией, развитием декомпенсированного метаболического ацидоза, олигоанурии и нарушением функций жизненно важных органов [3].

Несмотря на прогрессивное развитие хирургической техники, возможностей предоперационной стабилизации новорожденных и послеоперационного ведения, несвоевременная диагностика продолжает быть причиной потенциально предотвратимых смертей среди детей с врожденными пороками сердца. Предыдущие исследования показали, что риск смертности новорожденных, выписанных из стационаров с

недиагностированным дуктус-зависимым кровотоком, в 16,3 раза выше, чем у детей с поставленным вовремя диагнозом [4].

Отсутствуют единые стандарты и алгоритмы проведения неонатального скрининга и диагностики врожденных пороков сердца в родовспомогательных учреждениях. Пренатальное ультразвуковое исследование часто позволяет идентифицировать структурные патологии плода, в том числе врожденный порок сердца, однако чувствительность этого метода для обнаружения врожденных пороков сердца вариабельна и зависит от экспертности оператора методики, гестационного возраста, позиции плода внутриутробно и типа врожденного порока. Чувствительность и специфичность пренатального ультразвукового исследования для диагностики врожденных пороков сердца в популяции низкого риска составляет 33,9 и 99,8 % соответственно; в популяции высокого риска — 68,8 и 99,4 % соответственно. Наиболее часто остаются недиагностированными критическая коарктация аорты, тотальный аномальный дренаж легочных вен, атрезия клапана легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки [5].

Цель работы – проанализировать влияние пренатальных факторов, оценить клинико-лабораторные, инструментальные результаты исследования на формирование врожденных пороков сердца у новорожденных в ранний неонатальный период, требующих хирургической коррекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 67 медицинских карт стационарного пациента (новорожденные дети, родившиеся в РНПЦ «Мать и дитя», с врожденными пороками сердца, выявленными в ранний неонатальный период, требующими хирургической коррекции). При обработке полученных данных использовались клинический, инструментальный, лабораторный, статистический методы исследования. Эхокардиографическое исследование проводилось на ультразвуковой системе экспертного класса Toshiba Medical Systems Corporation (Япония). Определение гематологических показателей периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Pentra 60 (Horiba AbX, Франция); определение биохимических показателей крови — на аппарате KONELAB 30 I (Thermo Scientific, США); исследование газового состава крови, уровня лактата, фракции метгемоглобина — на аппарате ABL 800 Flex (Radiometer, Дания); определение показателей гемостаза — на аппарате ABL 10 000 (США).

Результаты обработаны с использованием программного обеспечения Windows XP, Excel. Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как M±SD, где M — средняя арифметическая, SD — стандартное квадратичное отклонение. При распределении, отличающемся от нормального, данные представляли в виде Me (25-й и 75-й перцентиль), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты и их обсуждение. Врожденные пороки развития плода по данным эхокардиографического исследования регистрировались у большинства беременных (80,6 %) в сроке гестации 22,0 (21,0–33,0) недели. Структурные патологии плода были представлены следующим образом: коарктация аорты — в каждом третьем случае (35,2 %); дефект межжелудочковой перегородки и гипоплазия дуги аорты — в каждом пятом случае (20,4 %), соответственно; транспозиция магистральных сосудов — в 14,8 % случаев; стеноз клапана легочной артерии — в 11,1 % случаев; тетрада Фалло — в 7,4 % случаев; гипоплазия легочной артерии, гипоплазия левых отделов сердца, гипоплазия перешейка аорты, стеноз аорты, атриовентрикулярный канал, полная блокада — в 5,6 % случаев соответственно; дефект межпредсердной перегородки, тубулярная гипоплазия дуги аорты, стеноз и дисплазия трикуспидального клапана, стеноз митрального клапана, клапанный стеноз аорты — в 3,7 % случаев; в единичных случаях отмечались сужение легочной артерии, дисплазия правого и левого желудочков, аномальный системный венозный возврат, атрезия клапана легочной артерии, атрезия легочной артерии, атрезия клапана аорты, фиброэластоз правого желудочка, фиброэластоз трикуспидального клапана, аномалия Эбштейна и другое.

Возраст матерей колебался от 20 до 44 лет и составил 31,0 (27,0–34,0) год. Каждый второй ребенок (52,2 %) с врожденными пороками сердца рождался у матерей в возрасте от 29 до 31 года. Возраст старше 35 лет (37,0 (37,0–40,0) отмечался у 16,4 % беременных, 20 лет и менее — в 1,5 % случае.

В структуре экстрагенитальной патологии в анамнезе у беременных женщин миопия различной степени диагностировалась в каждом третьем случае (35,8 %), заболевания эндокринной системы — в каждом четвертом случае (25,4 %), болезни мочеполовой системы — в каждом пятом случае (20,9 %). Заболевания сердечно-

сосудистой системы в данной когорте беременных отмечались в каждом пятом случае (22,4 %). В единичном случае у отца ребенка диагностирован неоперированный порок сердца.

Среди гинекологической патологии отягощенный акушерско-гинекологический анамнез отмечался в каждом третьем случае (37,3 %) (оперированная матка, миома матки, рубец на матке, двурогая матка, экстракорпоральное оплодотворение и др.).

Репродуктивные потери в анамнезе выявлялись у 31,3 % женщин и были представлены следующим образом: медицинский аборт — 11,9 % случаев, неразвивающаяся беременность — 10,4 % случаев, самопроизвольный аборт — 6,0 % случаев, внематочная беременность и антенатальная гибель плода — в одном случае каждая.

Среди осложнений беременности у матерей новорожденных данной группы преобладали инфекции, перенесенные во время беременности (70,1 %); из них в первом триместре беременности инфекции перенесла каждая четвертая (25,5 %) женщина, во втором триместре — 46,8 % беременных, в третьем триместре — каждая третья женщина (36,2 %). Повторно болеющие составили 25,5 %. Хроническая фетоплацентарная недостаточность регистрировалась в 41,8 % случаев; угроза прерывания и анемия — в каждом третьем случае (35,8 и 32,8 % соответственно); хроническая внутриматочная гипоксия плода — в 23,9 % случаев. Резус конфликт матери и ребенка диагностировался в 16,4 % случаев. Синдром задержки развития плода выставлялся у 14,9 % беременных.

Каждый третий ребенок родился от первой и третьей и более беременностей (35,8 и 37,3 % соответственно); от второй беременности — 26,9 % младенцев. От первых родов родилось 44,8 % новорожденных, от вторых родов — 29,8 % детей, и третьих и более — 25,4 % младенцев.

Особенности течения интранатального периода показали, что через естественные родовые пути родилось большинство (56,7 %) младенцев, при абдоминальном родоразрешении — 43,3 % детей (при экстренном родоразрешении — 17,9 % и плановом — 25,4 % новорожденных).

Светлые воды регистрировались у большинства (70,0 %) женщин. Преждевременное отхождение околоплодных вод выявлено у 16,4 % беременных. Первичная слабость родовой деятельности отмечалась у 6,0 % женщин; дистресс плода с выходом мекония в околоплодные воды, задержка частей плаценты без кровотечения — у 3,0 % женщин соответственно; разрыв околоплодных оболочек, короткая пуповина — в единичном случае соответственно.

Доношенных новорожденных родилось большинство (86,6 %), недоношенных — 13,4 %, в том числе на сроке 34–36 недель гестации (поздняя недоношенность) родилось 10,4 % младенцев, на сроке менее 32 недель (глубоко недоношенные) — 3,0 % детей. Маленький вес при рождении имело 11,9 % новорожденных.

Масса тела при рождении составила 3115,0 (2742,5–3527,5) г. С низкой массой тела (менее 2500 г — 2200,0 (2150,0–2225,0 г)) родилось 13,4 % детей, с очень низкой массой тела (менее 1500 г — 1280,0 (1200,0–1360,0 г)) — 3,0 % младенцев, с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) — один ребенок.

Длина тела новорожденных была 52,0 (49,0–54,0) см, окружность головы — 34,0 (33,0–35,2) см, окружность груди — 33,5 (32,0–34,2) см. Мальчиков родилось большинство (62,7 %), девочек — 37,3 %.

У большинства детей (86,4 %) оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила 8 баллов; асфиксия умеренной степени тяжести (5–6 баллов) регистрировалась у 13,4 % новорожденных. На пятой минуте жизни оценка по шкале Апгар 6–7 баллов отмечалась у 6,0 % детей. На искусственную вентиляцию легких переведены 14,9 % младенцев. Все дети после рождения поступили в отделение анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) РНПЦ «Мать и дитя».

Новорожденным детям при рождении проведено лабораторное обследование, включавшее определение гематологических показателей периферической крови, биохимических констант, параметров кислотно-основного состояния крови и гемостаза.

При исследовании гемограммы у обследованных детей анализировали количество лейкоцитов (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты), тромбоцитов, эритроцитов с интерпретацией индексов (MCV — средний объем эритроцита, MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW — распределение эритроцитов по объему), показатели гематокрита и гемоглобина.

При оценке показателей гемограммы уровень эритроцитов в пределах возрастной нормы регистрировался у 84,9 % детей, сниженный — у 15,1 % новорожденных; количество гемоглобина в пределах референтных значений отмечалось у 79,3 % детей, снижение — у 11,3 % младенцев,

повышение — в 9,4 % случаев; гематокрит в пределах возрастной нормы регистрировался в 71,2 % случаев, повышенный — в 26,9 % случаев, что, возможно, связано с развитием сердечной недостаточности у младенцев на фоне врожденного порока сердца; показатели MCV, MCHC у всех детей были в пределах возрастных границ; значение RDW в 19,6 % случаев было выше референтных значений.

Все показатели гемограммы при рождении в пределах референтных значений регистрировались у 18,9 % детей. Нормативные показатели оценивались согласно разработанным клинико-лабораторным показателям в педиатрии, представленным в учебно-методическом пособии [6]. Гематологические показатели периферической крови у новорожденных при рождении представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Гематологические показатели периферической крови у новорожденных обследованной группы при рождении, Me (Q_{25}–Q_{75})

Показатели	Обследованная группа, n=67
Эритроциты ($\times10^{12}$/л)	5,36 (4,77–5,87)
Гемоглобин (г/л)	201,00 (168,60–217,04)
Гематокрит (%)	61,32 (52,83–66,95)
Лейкоциты ($\times10^{9}$/л)	20,67 (11,63–27,44)
Палочкоядерные нейтрофилы (%) абс ($\times10^{9}$/л)	7,00 (3,00–12,00) 1,13 (0,47–2,38)
Сегментоядерные нейтрофилы (%) абс ($\times10^{9}$/л)	55,00 (47,00–60,00) 10,24 (6,16–16,46)
Лимфоциты (%) абс ($\times10^{9}$/л)	24,00 (20,00–35,00) 5,17 (3,11–6,40)
Моноциты (%) абс ($\times10^{9}$/л)	7,00 (5,00–10,00) 1,34 (0,55–2,54)
Эозинофилы (%) абс ($\times10^{9}$/л)	2,00 (1,00–3,00) 0,34 (0,23–0,55)
Тромбоциты ($\times10^{9}$/л)	257,00 (205,00–298,25)
MCV (фл)	112,65 (108,88–116,35)
MCH (пг)	37,03 (36,00–38,69)
MCHC (г/дл)	33,00 (32,36–33,80)
RDW (%)	11,06 (10,26–12,98)

В пределах возрастной нормы были биохимические показатели крови у детей с врожденными пороками сердца (общий белок, альбумин, общий билирубин, мочевина, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогиназа общая, С-реактивный белок, калий, натрий, кальций ионизированный, глюкоза) при рождении [6], что представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Биохимические показатели крови у новорожденных детей обследованной группы при рождении, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n=67)
Общий белок, г/л	50,98±6,11
Альбумин, г/л	36,73±1,49
Общий билирубин, мкмоль/л	40,76±10,33
Мочевина, ммоль/л	4,23±1,73
Креатинин, мкмоль/л	77,74±13,88
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	17,69±10,05
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	50,39±30,11
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	948,70±389,70
С-реактивный белок, мг/л	3,72±5,73
Калий, ммоль/л	4,62±0,54
Натрий, ммоль/л	138,59±2,87
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,25±0,11
Глюкоза, ммоль/л	3,52±1,49

Как видно из таблицы 3, у обследованной группы детей при рождении оценивались показатели кислотно-основного состояния крови: кислотность среды (pH), парциальное давление углекислого газа (pCO_2), парциальное давление кислорода (pO_2), дефицит буферных оснований (BE), насыщение крови кислородом (SaO_2), уровень лактата, фракция метгемоглобина (MetHb) при рождении. Отмечались снижение парциального давления кислорода, насыщение крови кислородом, увеличение уровня лактата и фракции метгемоглобина. Данные сравнивали с нормативными показателями, разработанными Курек В. В. и соавторами [7].

Таблица 3 – Параметры кислотно-основного состояния у новорожденных обследованной группы при рождении, Me (Q_{25}–Q_{75})

Показатели	Обследованная группа, n=67
pH	7,36 (7,31–7,42)
pCO_2, мм рт. ст.	35,40 (30,90–44,00)
pO_2, мм. рт. ст.	40,50 (32,33–49,53)
BE, ммоль/л	–4,40 (–5,50–2,43)
SaO_2, %	83,30 (73,25–89,88)
Лактат, ммоль/л	2,20 (1,70–2,70)
MetHb, %	0,75 (0,53–0,950

При исследовании системы гемостаза анализировали активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, концентрацию фибриногена А при рождении. Показатели гемостаза у новорожденных детей с врожденными пороками сердца находились в пределах возрастной нормы [6] и представлены в таблице 4.

В РНПЦ детской хирургии в течение первых суток жизни для хирургической коррекции переведено большинство (67,1 %) детей, на 9-е (5–16) сутки жизни — 32,9 % новорожденных.

Лидирующую позицию при переводе (47,8 %) занимали врожденные аномалии (пороки развития) крупных артерий (Q25) с преобладанием коарктации аорты (Q25.1) — 35,8 % случаев.

На втором месте находились врожденные аномалии (пороки развития) сердечных камер и соединений (Q20) — 16,4 % детей; дискордантное желудочково-артериальное соединение (Q 20.3) регистрировалась в 10,4 % случаев.

Таблица 4 – Показатели гемостаза у новорожденных обследованной группы при рождении, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n-67)
1	2
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	40,08±13,60
Тромбиновое время, с	27,07±7,66
Протромбиновое время, с	16,42±3,50
Международное нормализованное отношение	1,44±0,34
Фибриноген А, г/л	2,29±0,79

На третьей позиции были врожденные аномалии (пороки развития) легочного и трехстворчатого клапанов (Q22) — у 11,9 % новорожденных; атрезия клапана легочной артерии (Q22.0) диагностировались в 7,5 % случаев.

Далее в порядке убывания регистрировались врожденные аномалии (пороки развития) аортального и митрального клапанов (Q23) у 7,5 % младенцев; врожденный стеноз аортального клапана (Q23.0) и синдром левосторонней гипоплазии сердца (Q23.4) отмечались с одинаковой частотой — в 3,0 % случаев.

Другие врожденные аномалии (пороки развития) сердца (Q24) и врожденные аномалии (пороки развития) крупных вен (Q26) диагностировались каждые 3,0 % детей. Клинический диагноз новорожденных детей по МКБ-10 при переводе в РНПЦ детской хирургии показан в таблице 5.

Таблица 5 – Клинический диагноз новорожденных детей по МКБ-10 при переводе в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии»

Обследованная группа (n=67)			
Код по МКБ-10		Абс.	%
Врожденные аномалии (пороки развития) сердечных камер и соединений (Q20) — 16,4 %			
Q20.0	Общий артериальный ствол	2	3,0
Q20.1	Удвоение выходного отверстия правого желудочка	2	3,0
Q20.3	Дискордантное желудочково-артериальное соединение	7	10,4
Врожденные аномалии (пороки развития) сердечной перегородки (Q21) — 10,4 %			

Окончание табл. 5

Q21.1	Дефект межпредсердной перегородки	1	1,5
Q21.3	Тетрада Фалло	6	9,0
Врожденные аномалии (пороки развития) легочного и трехстворчатого клапанов (Q22) — 11,9 %			
Q22.0	Атрезия клапана легочной артерии	5	7,5
Q22.1	Врожденный стеноз клапана легочной артерии	1	1,5
Q22.4	Врожденный стеноз трехстворчатого клапана	1	1,5
Q22.5	Аномалия Эбштейна	1	1,5
Врожденные аномалии (пороки развития) аортального и митрального клапанов (Q23) — 7,5 %			
Q23.0	Врожденный стеноз аортального клапана	2	3,0
Q23.2	Врожденный митральный стеноз	1	1,5
Q23.4	Синдром левосторонней гипоплазии сердца	2	3,0
Другие врожденные аномалии (пороки развития) сердца (Q24) — 3,0 %			
Q24.8	Другие уточненные врожденные аномалии сердца	2	3,0
Врожденные аномалии (пороки развития) крупных артерий (Q25) — 47,8 %			
Q25.0	Открытый артериальный проток	2	3,0
Q25.1	Коарктация аорты	24	35,8
Q25.4	Другие врожденные аномалии аорты	3	4,5
Q25.5	Атрезия легочной артерии	1	1,5
Q25.6	Стеноз легочной артерии	1	1,5
Q25.8	Другие врожденные аномалии крупных артерий	1	1,5
Врожденные аномалии (пороки развития) крупных вен (Q26) — 3,0 %			
Q26.2	Тотальная аномалия соединения легочных вен	1	1,5
Q26.4	Аномалия соединения легочных вен неуточненная	1	1,5

Заключение. Врожденные пороки развития плода по данным эхокардиографического исследования регистрировались у большинства (80,6 %) беременных на сроке гестации 22,0 (21,0–33,0) недели. Коарктация аорты диагностировалась в каждом третьем случае (35,2 %); дефект межжелудочковой перегородки и гипоплазия дуги аорты — в 20,4 % случаев соответственно; транспозиция магистральных сосудов — в 16,7 % случаев. Младенцы родились в 38,5 (38,0-39,5) недель гестации с массой тела 3115,0 (2742,5–3527,5) г, большинство (62,7 %) было мальчиков, доношенных родилось 86,6 %. Каждый второй ребенок (52,2 %) родился у матерей в возрасте от 29 до 31 года. Среди пренатальных факторов у матерей новорожденных данной когорты преобладали инфекции, перенесенные во время беременности (70,1 %) (во втором триместре — 46,8 % беременных, в каждом четвертом случае (25,5 %) были повторно болеющие),

заболевания сердечно-сосудистой системы — в каждом пятом случае (22,4 %).

В течение первых суток жизни в РНПЦ детской хирургии переведено 67,1 % детей. У каждого второго ребенка (47,8 %) при переводе диагностировались врожденные аномалии (пороки развития) крупных артерий (Q25); врожденные аномалии (пороки развития) сердечных камер и соединений (Q20) занимали второе место (16,4 % детей); врожденные аномалии (пороки развития) легочного и трехстворчатого клапанов (Q22) регистрировались у 11,9 % детей; врожденные аномалии (пороки развития) сердечной перегородки (Q21) — у 10,4 % младенцев; врожденные аномалии (пороки развития) аортального и митрального клапанов (Q23) — у 7,5 % новорожденных; другие врожденные аномалии (пороки развития) сердца (Q24) и врожденные аномалии (пороки развития) крупных вен (Q26) — каждые 3,0 % детей.

Список цитированных источников

1. Major congenital heart disease in Northern Norway: shortcomings of pre-and postnatal diagnosis / G. Acharya // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2004. – N 83 (12). – P. 1124–1129.

2. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective / A. Rosano // J.Epidemiol. Community Health. – 2000. – N 54 (9). – P. 660–666.

3. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Дж. Кэмма, Т. Ф. Люшера, П. В. Серруиса ; пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 2294 с.

4. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39,821 newborns / A. De-Wahl Granelli [et al.] // BMJ. – 2009. – N 338. – P. a3037.

5. Screening for congenital heart defects: diversified strategies in current China / X. Liu [et al.] // World Jnl Ped. Surgery. – 2019. – N 2. – P. e000051.

6. Клинико-лабораторные показатели в педиатрии (референтные интервалы) : учеб.-метод. Пособие / И. М. Крастелёва [и др.]. – Минск : БелМАПО. – 2020. – 148 с.

7. Анестезия и интенсивная терапия у детей / В. В. Курек, А. Е. Кулагин, Д. А. Фурманчук. – Москва : Мед. лит. – 2006. – С. 31–35.

Congenital heart defects in newborn children

Krasteleva I. M., Berestsen S. A., Muravyeva A. S., Simchenko A. V.
State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Congenital fetal abnormalities were detected in 80,6 % of pregnant women at 22,0 (21,0–33,0) weeks gestation. In the structure of congenital fetal abnormalities, aortic coarctation was diagnosed in every third (35,2 %) case; ventricular septal defect and aortic arch hypoplasia in every fifth (20,4 %) case, respectively. Infants were born at 38,5 (38,0–39,5) weeks of gestation, the majority (62,7 %) were boys, every second (52,2 %) child was born to mothers aged 29-31 years. Among the prenatal factors in mothers of this cohort, infections suffered during pregnancy (70,1 %) prevailed (46,8 % of pregnant women in the second trimester, 25,5 % were repeatedly ill); diseases of the cardiovascular system in 22,4 % of women. When transferring newborns to the RNPC of Pediatric Surgery, the leading position according to ICD-10 was occupied by congenital anomalies (malformations) of large arteries (Q25) (47,8 % of children); congenital anomalies (malformations) of heart chambers and connections (Q20) — the second place (16,4 % of children); the third position is congenital anomalies (malformations) of the pulmonary and tricuspid valves (Q22) — 11,9 % of newborns.

Keywords: newborns, congenital heart defects.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.61–002–092:615.37

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРИОДНОЙ ТЕРАПИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ БЕРЖЕ

Летковская Т. А.[1], Комиссаров К. С.[2], Шпаковский А. Ю.[1], Дмитриева М. В.[1], Савош В. В.[1]

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь,
[2]Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведено проспективное исследование материала нефробиопсий 12 пациентов с диагнозом «Болезнь Берже» с протеинурией более 0,75 г/сутки до и после проведения иммуносупрессивной терапии. Были выявлены статистически значимые различия уровня экспрессии C4d-белка и количества макрофагов в клубочках почек на фоне проведенной терапии.

Ключевые слова: болезнь Берже, метилпреднизолон, C4d-белок, CD68, количество макрофагов.

Введение. Гломерулонефриты занимают 3-е место в общей структуре заболеваний почек (4,9–6,8 %), уступая лишь мочекаменной болезни и пиелонефритам [1]. IgA-нефропатия (ИГАН, синоним: болезнь Берже) — самая распространенная гломерулопатия в мире (от 10 до 45 % в зависимости от региона). Прогноз у детей с болезнью Берже является более благоприятным (развитие хронической болезни почек в 5–11 % случаев), у взрослых — менее (развитие хронической болезни почек в течение 20 лет от момента постановки диагноза). Поиск маркеров, свидетельствующих о благоприятном течении данного заболевания, является актуальной проблемой современной нефропатологии [2, 3].

В основе патогенеза данного заболевания лежит синтез галактоз-дефицитного IgA. Галактоз-дефицитный IgA комплементарен рецепторам макрофагов, а также способен связываться с рецепторами мезангиальных клеток, приводя к их пролиферации.

Однако болезни Берже также свойственен и лектиновый путь активации системы комплемента. Активация данного пути приводит к активации FI-белка и его кофактора MCP, который расщепляет C4b-белок на C4c и C4d. Отложение последнего продукта протеолиза и отмечается в клубочках почек пациентов с данной патологией [4, 5].

Цель работы – оценить влияние иммуносупрессивной терапии на морфологические признаки IgA-нефропатии.

Материалы и методы. В исследование вошли 12 пациентов с диагнозом ИГАН, наблюдавшихся в нефрологических отделениях ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко» г. Минска. Для включения пациентов в исследование были следующие критерии: возраст старше 18 лет, гистопатологически верифицированный диагноз ИГАН, наличие протеинурии выше 0,75 г/сутки с/без микрогематурии, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 50 мл/мин, желание пациента подписать информированное согласие. Критериями исключения из исследования были: быстропрогрессирующее течение ИГАН, определенное как снижение СКФ более чем на 30 % за 3 месяца наблюдения, нефротический синдром, участие пациента в другом клиническом исследовании, проведенный ранее курс иммуносупрессивной терапии, включая глюкокортикостероиды, острое или обострение хронического инфекционного заболевания, включая туберкулез, тяжелые сопутствующие заболевания, протекающие с сердечной и/или дыхательной недостаточностью или требующие

длительного лечения стероидами, злокачественные новообразования, вторичные формы ИГАН, беременность и лактация, а также наличие тубулярной атрофии/интерстициального фиброза, занимающих более 50 % кортикальной зоны, и/или обнаружение клеточных или фиброзно-клеточных полулуний в 50 % и более клубочков по результатам гистопатологического исследования.

Все пациенты получали лекарственные средства из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов к ангиотензину II в максимально переносимой дозировке. Дополнительно назначались глюкокортикостероиды. Протокол назначения глюкокортикостероидов включал пульс-терапию метилпреднизолоном внутривенно по 1 г 3 дня подряд в начале 1, 3 и 5-го месяцев лечения, которая комбинировалась с 6-месячным приемом метилпреднизолона внутрь из расчета 0,4 мг на кг массы тела по альтернирующему режиму [6].

Эффективность проводимого лечения оценивалась через 6 месяцев по частоте наступления клинико-лабораторной ремиссии, за которую принималось снижение уровня протеинурии < 0,3 г/сутки, величина сывороточного альбумина ≥ 35 г/л, колебания величины СКФ в пределах 15 % от исходного уровня, и частичной ремиссии, которую определяли как снижение уровня протеинурии на более чем 50 % от исходного количества, сывороточный альбумин ≥ 30 г/л, величина СКФ в пределах 15 % от исходного уровня. Тогда как отсутствие эффекта проводимого лечения или прогрессирование хронического гломерулонефрита характеризовалось отсутствием динамики снижения протеинурии от исходной величины, и/или прогрессирующим снижением СКФ более чем на 30 % от исходного уровня за 3 месяца, и/или сопровождаемое снижением сывороточного альбумина < 30 г/л.

Все пациенты в исследовании достигли общей ремиссии (общая ремиссия рассматривалась как сумма полной и частичной ремиссии).

Нефробиопсия считалась информативной при наличии более 8 несклерозированных клубочков. Гистологические данные классифицировали в соответствии с Оксфордской классификацией, оценивали 5 ключевых патологических особенностей каждого образца.

Препараты были окрашены гематоксилин-эозином и трихромом по Массону, также было проведено иммуногистохимическое исследование с целью индикации C4d-белка фракции комплемента, IgA и CD68 (маркер макрофагов) в клубочках почек. Осуществлялся анализ признаков, включенных в Оксфордскую классификацию (MEST-C), глобального гломерулосклероза всех клубочков в каждой нефробиопсии. Также анализировался уровень экспрессии IgA, C4d, CD68 в клубочках с использованием программы Aperio Image Scope и расчетом показателя экспрессии этих маркеров как соотношения позитивных пикселей анализируемого участка изображения к общему количеству пикселей в этом участке. Подсчет количества макрофагов (CD68) также производился в 5 случайных клубочках каждой нефробиопсии.

Статистический анализ производился в программе IBM SPSS STATISTICS 23 (США). Данные в статье представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q2]). Сравнение групп до и после проведенной терапии использовался Т-критерий Вилкоксона. Результаты принимались значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Паттерн мезангиальной пролиферации оценивался путем подсчета среднего значения максимального количества клеток в одной группе на периферии мезангия всех клубочков нефробиопсии. Уменьшение наблюдалось у 8 пациентов (66,67 %). Однако статистически значимых различий на фоне проведенной терапии выявлено не было (3,72 [3,08; 4,1] клеток до и 3,59 [2,83; 3,96] клеток после лечения, T=1,098; p=0,272) (рисунок 1 – A).

Паттерн экстракапиллярной пролиферации был обнаружен только у одного пациента (8,33 %). Причем до момента лечения полулуния были выявлены в 6,65 % клубочков, после — ни в одном из.

При анализе фокально-сегментарного гломерулосклероза (процент клубочков с фокально-сегментарным гломерулосклерозом от общего количества клубочков) снижение было выявлено у 5 пациентов. Статистически значимых различий на фоне проведенной терапии выявлено не было (37,86 [24,91; 44,53] % до, 32,00 [24,02; 42,27] % после иммуносупрессивной терапии, T=0,178; p=0,859) (рисунок 1 – B).

Уменьшение степени тубулоинтерстициального фиброза наблюдалось у 5 пациентов, однако статистически значимых различий выявлено не было (8,85 [2,29; 14,43] % до, 12,92 [0,00; 14,89] % после, T=0,051; p=0,959) (рисунок 1 – C).

При анализе доли клубочков с глобальным гломерулосклерозом уменьшение отмечалось у 4 пациентов (33,33 %). На фоне проведенной иммуносупрессивной терапии различий выявлено не было (10,6 [4,16; 26,25] до, 14,5 [8,69; 16,15] % после лечения, T=0,078; p=0,937) (рисунок 1 – D).

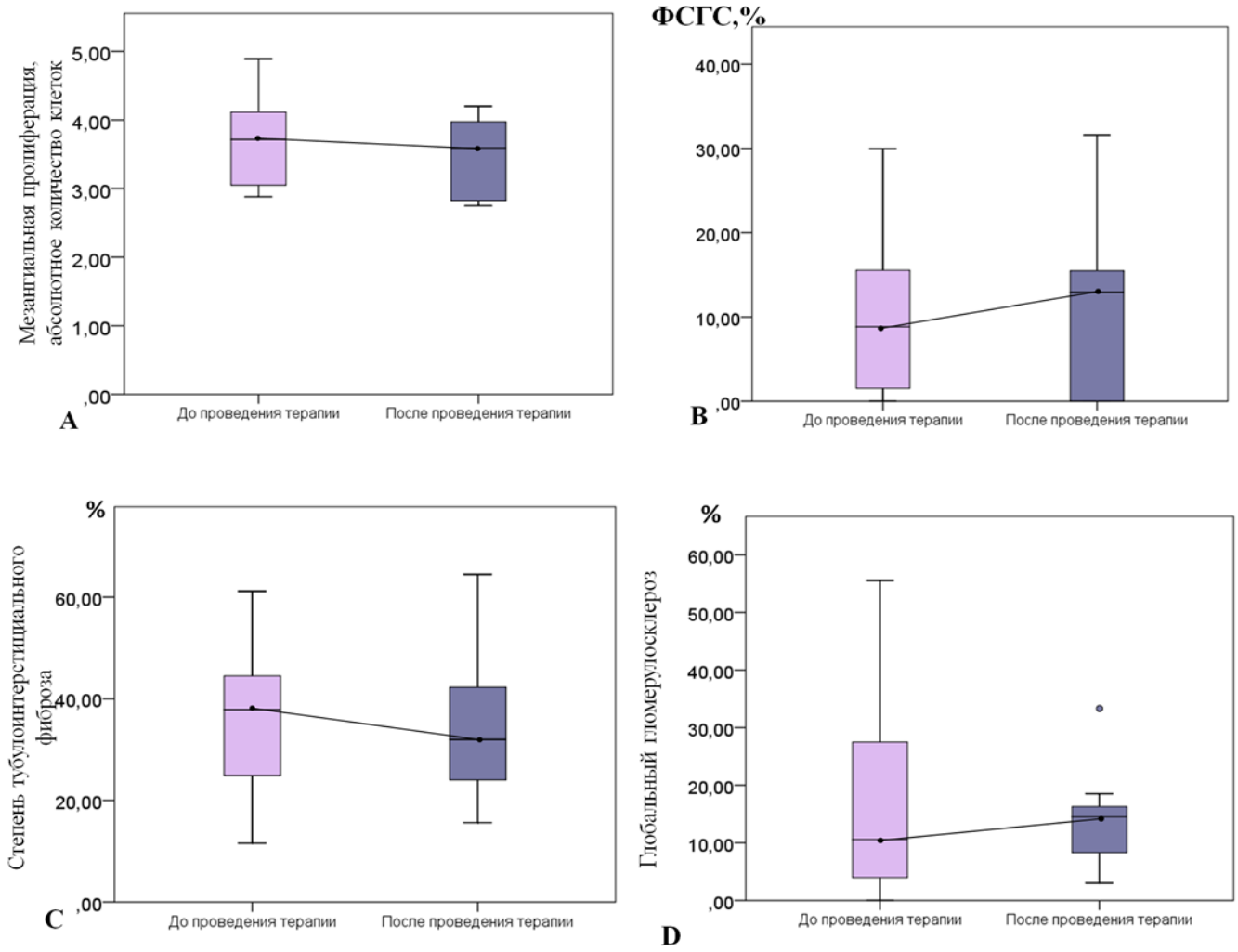


Рисунок 1 – Изменение A — мезангиальной пролиферации,
B — доли клубочков с фокально-сегментарным гломерулосклерозом,
C — степень тубулоинтерстициального фиброза,
D — доли клубочков с глобальным гломерулосклерозом на фоне проведенной терапии.
Боксы лилового цвета - значения до проведенной терапии,
боксы фиолетового цвета — значения после проведенной терапии

Уровень экспрессии C4d-белка уменьшился у 9 пациентов (75 %). Были выявлены статистически значимые различия на фоне проведенной терапии (26,09 [21,03; 34,17] % до, 10,18 [6,29; 18,43] % после, T=2,197; p=0,028). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что ремиссия заболевания может быть ассоциирована с уменьшением количества отложений C4d-белка в почечных гломерулах (рисунок 2 – А). Уровень экспрессии IgA во всех почечных гломерулах уменьшился у 7 пациентов. Не были выявлены различия на фоне проведенной терапии (15,24 [10,75; 25,99] % до, 7,49 [5,91; 14,12] % после, T=1,784; p=0,074) (рисунок 2 – В).

Уровень экспрессии CD68 не продемонстрировал значимых различий (3,07 [1,59; 5,91] % до лечения и 3,89 [2,13; 4,93] % после).

При подсчете макрофагов и отростков макрофагов различия были выявлены (7,2 [5,0; 17] макрофагов до, 3,8 [1,85; 5,1] макрофагов после, T=2,268; p=0,023) (рисунок 2 – С, рисунок 3 А-Б).

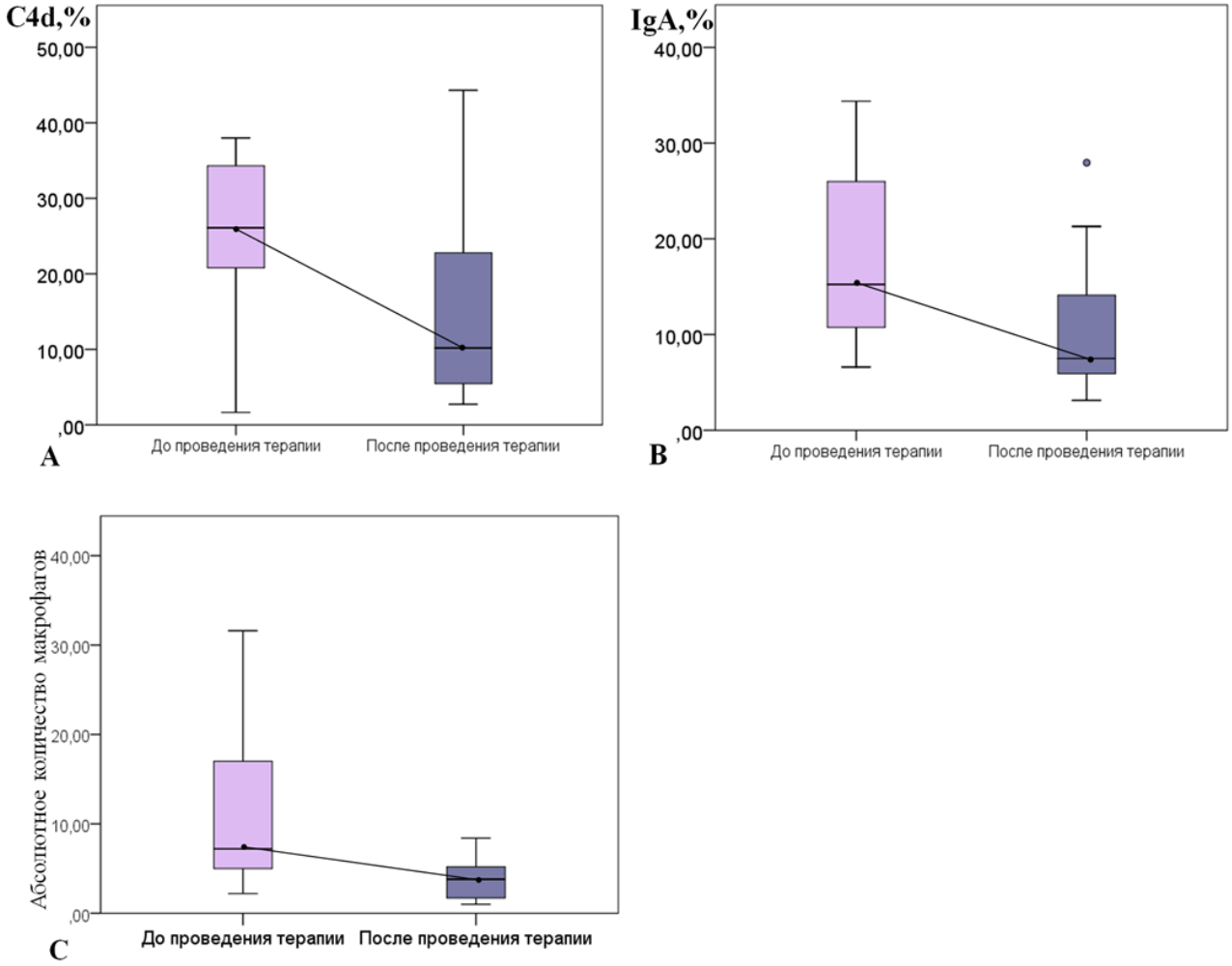


**Рисунок 2 – Изменение А — экспрессии C4d-белка в клубочках почек;
В — экспрессии IgA в клубочках почек;
С — количества макрофагов в почечных клубочках.
Боксы лилового цвета — значения до проведенной терапии,
боксы фиолетового цвета — значения после проведенной терапии**

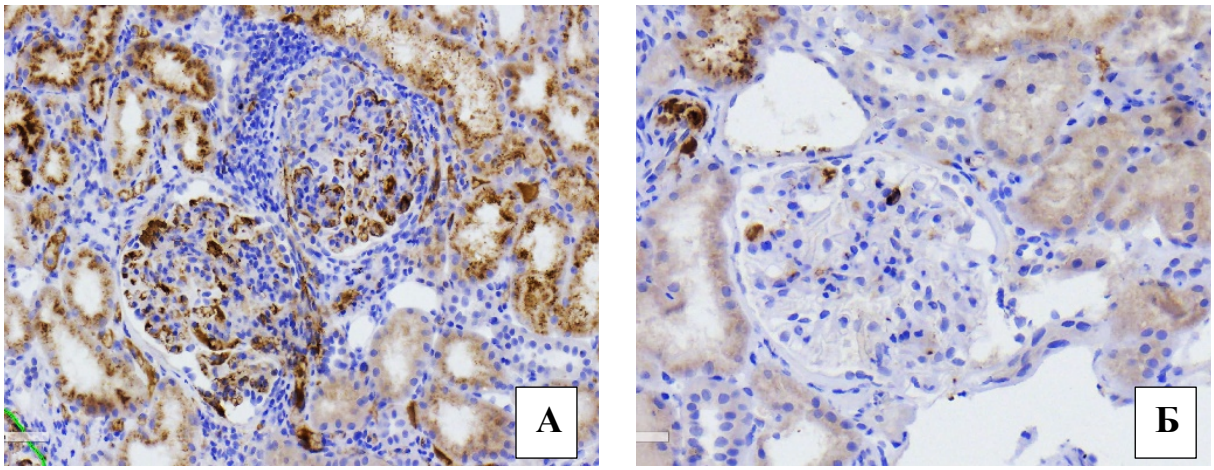


Рисунок 3 – Иммуногистохимическая экспрессия макрофагального маркера CD68 в клубочках почки до (А) и после (Б) проведенного лечения. Хромоген — диаминобензидин, контрокрашивание гематоксилином Майера, увеличение 400

Заключение. На основании проведенного анализа морфологических и иммуногистохимических параметров были сделаны следующие выводы:

1. Иммуносупрессивная терапия может оказать влияние на уровень мезангиальной пролиферации, экстракапиллярной пролиферации, глобального гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза, однако достоверных различий на фоне проведенной терапии выявлено не было (p>0,05).

2. Уровень экспрессии C4d, IgA и количество макрофагов в почечных клубочках снизились на фоне иммуносупрессивной терапии.

3. Статистически значимым из всех оцениваемых параметров оказалось уменьшение C4d и количества макрофагов в почечных клубочках (p=0,028 и p=0,023 соответственно). Данные параметры могут быть использованы в качестве подтверждения эффективности проведения иммуносупрессивной терапии.

Список цитированных источников

1. Ведерникова, С. Л. Распространенность и структура заболеваний почек у пациентов по данным амбулаторно- поликлинического приема / С. Л. Ведерникова, Н. В. Сайгак, А. В. Алехнович // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12, № 2. – С.111–114.

2. Распространенность и морфологические особенности IgA-нефропатии у детей и подростков в Республике Беларусь / А. В. Сукало, Е. Д. Черствый [и др.] // Педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 28–32.

3. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective / F. P. Schena, I. Nistor // Semin. Nephrol. – 2018. – Vol. 38. N 5. – P. 435–442.

4. Coppo, R. C4d deposits in IgA nephropathy: where does complement activation come from / R. Coppo // Pediatr. Nephrol. – 2017. – Vol. 32. N 5. – P. 1097–1101.

5. Mesangial C4d deposition may predict progression of kidney disease in pediatric patients with IgA nephropathy / R. C. G. Fabiano, S. de Almeida Araújo [et al.] // Pediatr Nephrol. – 2017. – Vol. 32. N 5. – P. 1097–1101.

6. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial / C. Pozzi [et al/] // J. Am Soc. Nephrol. – 2004. – 15 (1). – P. 157–163.

Influence of glucocorticosteriode therapy on morphological and immunohistochemical manifestations of Berger's disease

Letkovskaya T. A. [1], *Komissarov K. S.*[2], *Shpakouski A. Yu.* [1], *Dmitrieva M. V.*[1], *Savosh V. V.*[1]

[1]*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus,*

[2]*Minsk Scientific Research Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus*

A prospective multicenter study of histological material was carried out on 12 patients with a histologically verified diagnosis of Berger's disease with proteinuria more than 0,75 g/day before and after immunosuppressive therapy. Statistically significant differences in the level of expression of the C4d protein and the number of macrophages in the glomeruli of the kidneys were revealed during the therapy.

Keywords: Berger's disease, methylprednisolone, C4d protein, CD68, number of macrophages.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.36-002-004-036.12:616.98:578.834.1SARS-CoV-2

ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Литвинчук Д. В., Данилов Д. Е., Карпов И. А.

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

Реферат. В исследование включены 11 203 госпитализированных пациента с Covid-19 в период с февраля 2020 г. по июнь 2023 г. В исследовании изучалось влияние хронических болезней печени на исходы госпитализации в зависимости от периода преобладания различных вариантов SARS-CoV-2, тяжести заболеваний печени, а также их этиологии. Статистический анализ выполнен в R 4.3.2. Частота встречаемости хронических болезней печени составила 4,4 % (494/11188), наибольшая встречаемость наблюдалась в период преобладания вариантов Омикрон. В структуре этиологии хронических болезней печени преобладали вирусные гепатиты В и С (49,8 %). Наличие хронических болезней печени ассоциировано с неблагоприятным исходом госпитализации (p=0,0001), в том числе при сравнении сопоставимых по полу и возрасту выборок (p<0,0001). Различия в исходах наблюдались в период преобладания вариантов Омикрон (p=0,0037) и в субпопуляции пациентов с алкогольной болезнью печени (p<0,0001). Данное исследование подтверждает влияние сопутствующей патологии печени на исходы госпитализации пациентов с Covid-19, наиболее выраженное в период преобладания вариантов Омикрон.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, Covid-19, хронические болезни печени, цирроз печени, хронический гепатит.

Введение. По результатам исследования с включением 867 пациентов, проведенного в 2020 г. (в период распространения «дикого» штамма SARS-CoV-2), хроническая патология печени в виде алкогольной болезни печени (ОР=2,42, 95%ДИ: 1,29–4,55), декомпенсированного цирроза (ОР=2,91, 95%ДИ: 1,70–5,00) и гепатоцеллюлярной карциномы (ОР=3,31, 95%ДИ: 1,53–7,16) являлась независимым предиктором летального исхода [1]. С другой стороны, Covid-19 может являться непосредственной причиной декомпенсации предсуществующей выраженной патологии печени [2]. Так, в исследованиях показана высокая частота развития холестатического синдрома у реконвалесцентов Covid-19 в когорте пациентов с преимущественно метаболической этиологией хронической болезни печени [3]. Непосредственное влияние на тяжесть и исходы Covid-19 может зависеть не столько от наличия хронической патологии печени, сколько от ее этиологии. Например, согласно Saviano и соавторам [4], наличие хронического гепатита В не ассоциировано с худшими исходами Covid-19, в то время как наличие неалкогольного стеатогепатита или неалкогольной жировой болезни печени является прогностически неблагоприятным фактором.

Несмотря на подробный анализ частоты поражения печени и описание возможных патогенетических механизмов при Covid-19 по данным систематических обзоров [5], учет различной этиологии, в том числе при различных вариантах SARS-CoV-2, до настоящего времени нуждается в дополнительном анализе.

Цель работы – изучить частоту встречаемости, структуру и влияние на исходы хронических болезней печени у госпитализированных пациентов с Covid-19.

Материалы и методы. В исследование включены 11 203 пациента, госпитализированных с диагнозом Covid-19 в период с февраля 2020 г. по июнь 2023 г. в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска.

Периоды госпитализации условно разделены в зависимости от преобладавшего варианта SARS-CoV-2:

– оригинальный штамм (дикий): февраль–август 2020 г.;

– варианты Альфа/Бета: сентябрь 2020 г. – февраль 2021 г.;

– вариант Дельта: март 2021 г. – август 2021 г.;

– варианты Омикрон: сентябрь 2021 г. – июнь 2023 г.

В диагнозах (основные, фон, сопутствующие) из выписных эпикризов автоматическим методом найдены совпадения по ключевым словам: «гепатит», «цирроз», «ВГС», «HCV», «ВГВ», «HBV», «порт*», «ГЦК», «гепатоцеллюлярн*», «ОТП», «трансплант*», «НАЖБ», «неалкогольн*», «алкогольн*» с последующей верификацией диагноза непосредственно исследователями. Пациенты с острыми формами гепатитов исключались из исследования (15 пациентов). Количественные переменные представлены в виде медиан и межквартильного диапазона, количественные – в виде процентов и частот в группах. Сравнение количественных показателей в группах выполнялось с применением критерия Краскелла–Уоллиса, качественных – критерия хи-квадрат. Балансировка групп сравнения по полу и возрасту выполнялась методом псевдорандомизации с соотношением пациентов один к одному. Анализ выживаемости выполнен с применением функции выживаемости Каплана–Мейера. Событие интереса – летальный исход в период 30 дней после госпитализации. Сравнение кривых выживаемости выполнялось с применением лог-ранг-критерия. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Статистический анализ выполнен в R 4.2.3 с пакетами dplyr, gtsummary, survival, survminer, MatchIt, ggplot2.

Результаты и их обсуждение. Частота встречаемости хронических болезней печени среди госпитализированных пациентов с Covid-19 в период с февраля 2020 г. по июнь 2023 г. составила 4,4 % (494/11 188). Частота встречаемости хронических болезней печени в периоды преобладания различных вариантов SARS-CoV-2 представлена в таблице 1. Как следует из таблицы 1, наибольшая встречаемость наблюдалась в периоды преобладания вариантов Омикрон.

Таблица 1 – Частота встречаемости хронических болезней печени в периоды преобладания различных вариантов SARS-CoV-2

Хронические болезни печени	Вариант SARS-CoV-2				p
	Оригинальный штамм (дикий)	Альфа/Бета	Дельта	Омикрон	
	53/1582 (3,4 %)	92/2049 (4,5 %)	62/1716 (3,6 %)	287/5841 (4,9 %)	0,016

Таблица 2 – Этиология хронических болезней печени

Этиология*	Оригинальный штамм (дикий)	Альфа/Бета	Дельта	Омикрон	Всего
Гепатит С (anti-HCV)	24/53 (45,3 %)	27/92 (29,3 %)	31/62 (50,0 %)	106/287 (36,9 %)	188/494 (38,1 %)
Гепатит В (HBsAg)	9/53 (17,0 %)	5/92 (5,4 %)	8/62 (12,9 %)	36/287 (12,5 %)	58/494 (11,7 %)
Алкогольная болезнь печени	5/53 (9,4 %)	12/92 (13,0 %)	5/62 (8,1 %)	102/287 (35,5 %)	124/494 (25,1 %)
Неалкогольный стеатогепатит/неалкогольная жировая болезнь печени	12/53 (22,6 %)	46/92 (50,0 %)	16/62 (25,8 %)	38/287 (13,2 %)	112/494 (22,7 %)
Неуточненная	5/53 (9,4 %)	6/92 (6,5 %)	1/62 (1,6 %)	30/287 (10,5 %)	42/494 (8,5 %)
Лекарственный гепатит	2/53 (3,8 %)	0/92 (0,0 %)	0/62 (0,0 %)	2/287 (0,7 %)	4/494 (0,8 %)
Аутоиммунный гепатит	0/53 (0,0 %)	0/92 (0,0 %)	3/62 (4,8 %)	6/287 (2,1 %)	9/494 (1,8 %)
Гепатит D (anti-HDV)	0/53 (0,0 %)	0/92 (0,0 %)	0/62 (0,0 %)	3/287 (1,0 %)	3/494 (0,6 %)
Другие уточненные	0/53 (0,0 %)	0/92 (0,0 %)	0/62 (0,0 %)	2/287 (0,7 %)	2/494 (0,4 %)

Примечание: * – у 46 пациентов более одной этиологии.

Среди 494 пациентов с хронической болезнью печени цирроз печени установлен у 139/494 (28,1 %), в том числе среди пациентов с доступной оценкой класса тяжести – декомпенсированный (классы В и С) у 73/88 (83,0 %). У 4/494 (0,8 %) имелся анамнез гепатобилиарного рака, у 5/494 (1,0 %) – трансплантации печени.

В таблицах 2 и 3 представлена этиология хронических болезней печени, в том числе в различные периоды пандемии Covid-19.

Как следует из таблицы 2, в структуре этиологии хронических болезней печени преобладают вирусные гепатиты (49,8 %) с наибольшей встречаемостью в период преобладания варианта SARS-CoV-2 Дельта (62,9 %).

Согласно данным, представленным в таблице 3, наиболее часто встречаемое сочетание хронической патологии было представлено в виде хронических вирусных гепатитов и алкогольной болезни печени.В таблице 4 представлена частота встречаемости цирроза печени (в том числе декомпенсированного) в периоды преобладания различных вариантов SARS-CoV-2.

В таблице 5 представлен анализ возраста и пола пациентов в зависимости от наличия или отсутствия хронических болезней печени.

Таблица 3 – Сочетание различной этиологии у пациентов с хроническими болезнями печени

Этиология	Гепатит С (anti-HCV)	Гепатит В (HBsAg)	Алкогольная болезнь печени	Неалкогольный стеатогепатит/неалкогольная жировая	Лекарственный гепатит	Аутоиммунный гепатит	Гепатит D (anti-HDV)	Другие уточненные
Гепатит С (anti-HCV)	188	9	29	2	0	0	2	0
Гепатит В (HBsAg)	9	58	3	0	0	0	3	0
Алкогольная болезнь печени	29	3	124	4	2	0	0	0
Неалкогольный стеатогепатит/ неалкогольная жировая болезнь печени	2	0	4	112	0	0	0	0
Лекарственный гепатит	0	0	2	0	4	0	0	0
Аутоиммунный гепатит	0	0	0	0	0	9	0	0
Гепатит D (anti-HDV)	2	3	0	0	0	0	3	0
Другие уточненные	0	0	0	0	0	0	0	2

Таблица 4 – Частота встречаемости цирроза среди госпитализированных пациентов с хроническими болезнями печени на протяжении пандемии Covid-19

Диагноз	Оригинальный штамм (дикий)	Альфа/Бета	Дельта	Омикрон	p
Цирроз печени	6/53 (11,3 %)	15/92 (16,3 %)	6/62 (9,7 %)	112/287 (39,0 %)	<0,001
В том числе декомпенсированный цирроз	1/1 (100,0 %)	3/8 (37,5 %)	2/3 (66,7 %)	67/76 (88,2 %)	0,003

Таблица 5 – Возраст и пол пациентов в зависимости от наличия или отсутствия хронических болезней печени

Показатель		Хронические болезни печени		p
		Нет, N=10694	Да, N=494	
Пол	Женский	6104/10694 (57,1 %)	202/494 (40,9 %)	<0,001
	Мужской	4590/10694 (42,9 %)	292/494 (59,1 %)	
	Возраст, лет	60 (47; 70)	55 (43; 64)	<0,001

Как следует из таблицы 5, медиана возраста пациентов с хроническими болезнями печени была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без фоновой патологии печени. Кроме того, были выявлены статистически значимые различия в распределении по полу в зависимости от наличия или отсутствия хронических болезней печени: в группе пациентов с хроническими болезнями печени преобладали лица мужского пола (59,1 %).

Наблюдаемые различия в возрасте между группами могут указывать на потенциальную роль хронических болезней печени как фактора риска тяжелого течения Covid-19: пациенты с хронической патологией печени, даже имея меньший возраст, тем не менее госпитализируются в связи с утяжелением течения Covid-19. С другой стороны, имеющиеся различия могут отражать более низкую среднюю продолжительность жизни пациентов с хроническими болезнями печени в популяции. Различия, наблюдаемые в распределении по полу между группами, могут быть объяснены различиями в распределении по полу в возрастных группах, наиболее часто госпитализируемых с Covid-19, и большей восприимчивостью женщин к данной инфекции [6]. Вместе с тем преобладание лиц мужского пола в группе пациентов с хроническими болезнями печени может быть обусловлено большей распространенностью хронических вирусных гепатитов (в частности, ВГС-инфекции [7]) и алкогольной болезни печени среди мужчин.

С учетом выявленных демографических особенностей, а также известной роли пола и возраста как одних из основных предикторов летального исхода Covid-19 [6], для оценки непосредственного влияния хронических болезней печени на исходы госпитализации был применен метод псевдорандомизации по коэффициенту склонности (таблица 6).

Таблица 6 – Возраст и пол пациентов в зависимости от наличия или отсутствия хронических болезней печени (выборка после псевдорандомизации)

Показатель		Хронические болезни печени		p
		Нет, N=494	Да, N=494	
Пол	Женский	202/494 (40,9 %)	202/494 (40,9 %)	>0,9
	Мужской	292/494 (59,1 %)	292/494 (59,1 %)	
	Возраст, лет	55 (43; 64)	55 (43; 64)	>0,9

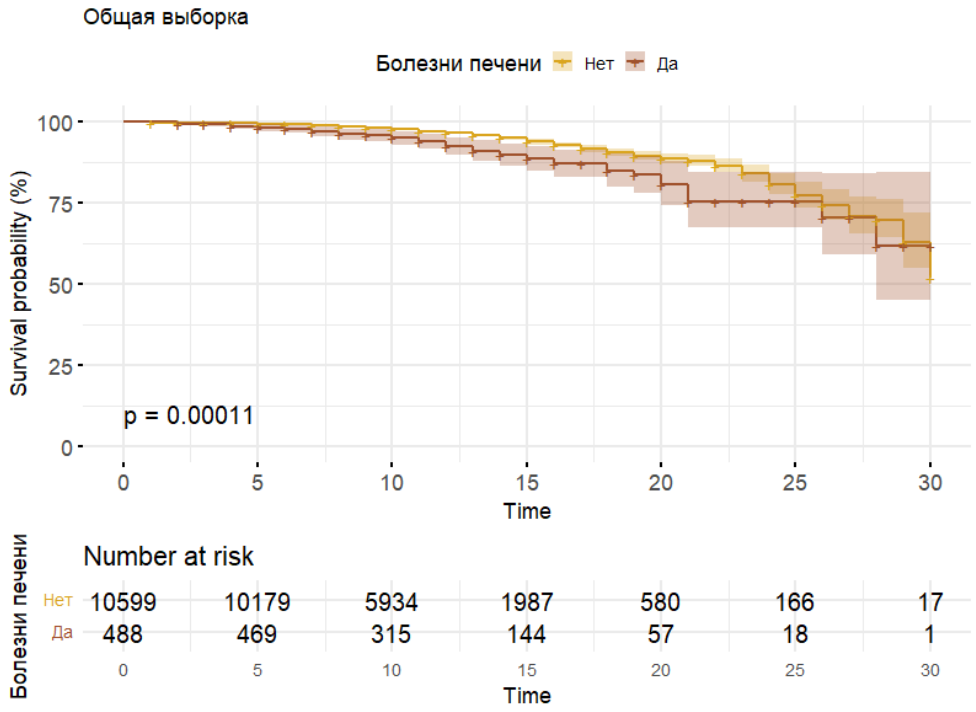


Рисунок 1 – Анализ выживаемости в зависимости от наличия хронических болезней печени у госпитализированных пациентов с Covid-19 (общая выборка)

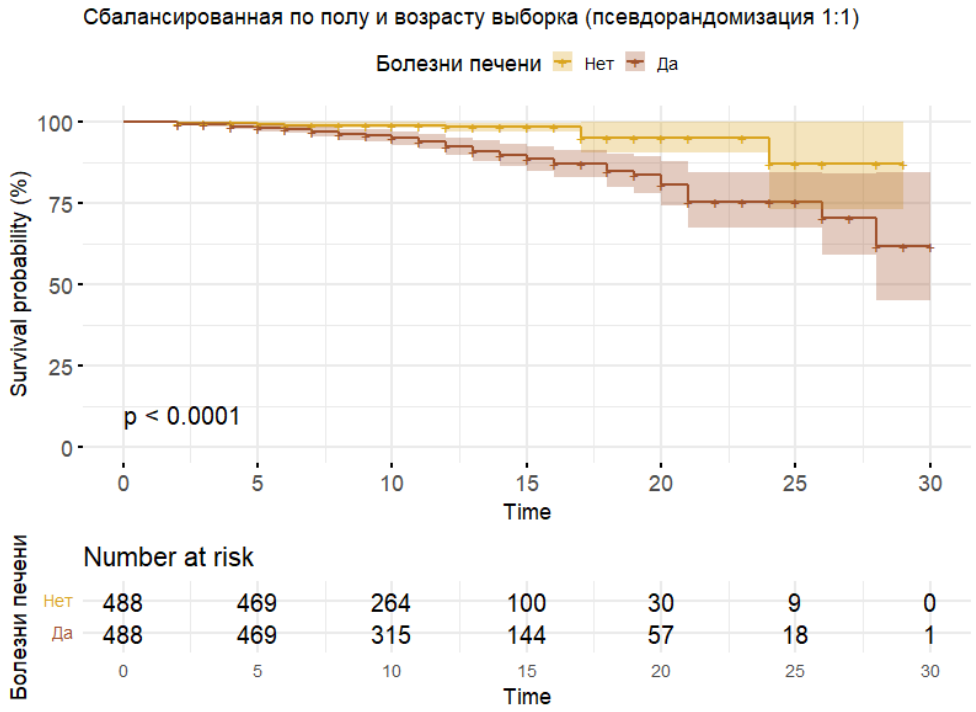


Рисунок 2 – Анализ выживаемости в зависимости от наличия хронических болезней печени у госпитализированных пациентов с Covid-19 (выборка после псевдорандомизации)

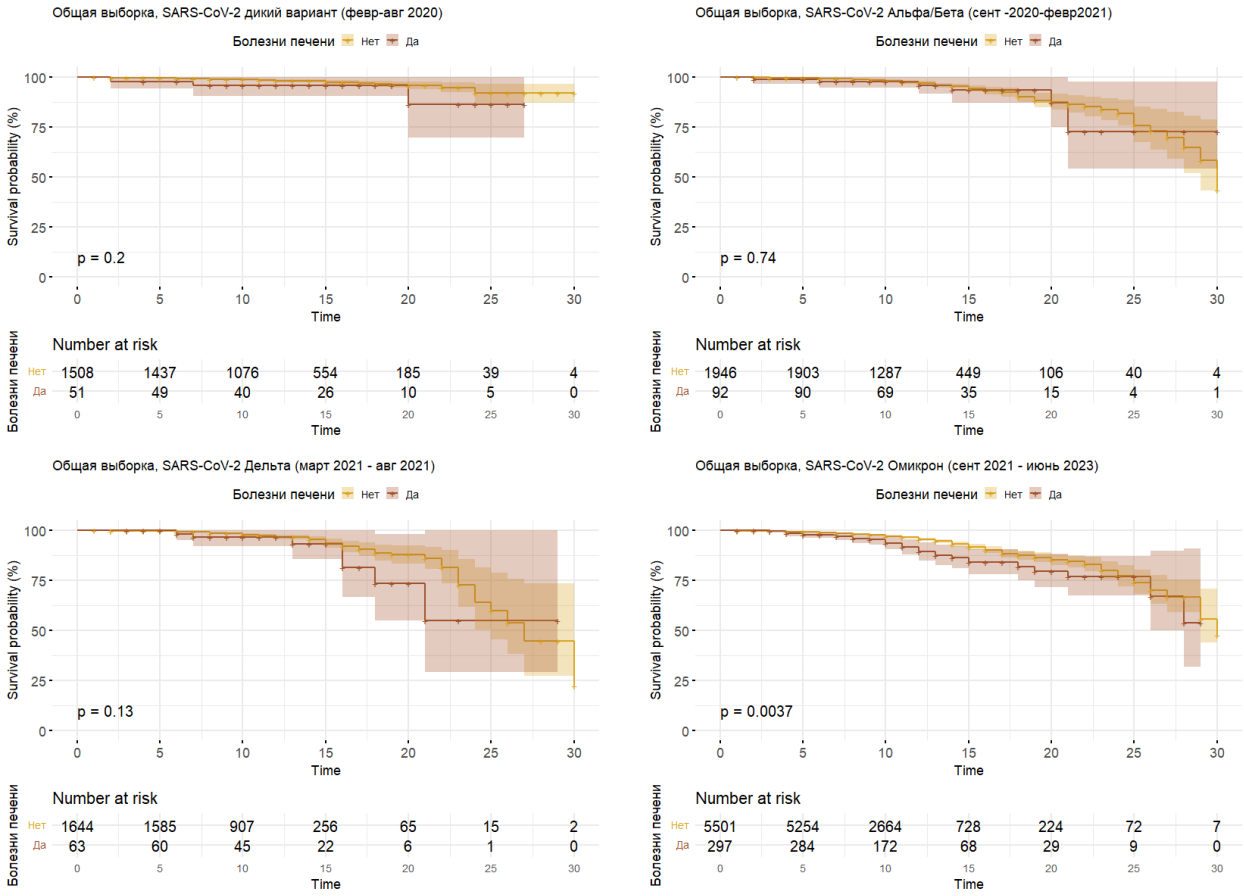


Рисунок 3 – Анализ выживаемости в периоды преобладания различных вариантов SARS-CoV-2

На рисунке 1 (общая выборка) и на рисунке 2 (выборка после псевдорандомизации) представлены результаты анализа выживаемости в зависимости от наличия хронических болезней печени у госпитализированных пациентов с Covid-19.

Как следует из результатов анализа выживаемости, представленного на рисунках 1 и 2, наличие хронических болезней печени ассоциировано с неблагоприятным исходом госпитализации. Причем после проведения псевдорандомизации наблюдаемые различия в выживаемости становятся более выраженными (за счет снижения вероятности неблагоприятного исхода в группе без хронических болезней печени).

На рисунке 3 представлены результаты анализа выживаемости в периоды преобладания различных вариантов SARS-CoV-2.

Как следует из данных, представленных на рисунке 3, наблюдаемые различия в выживаемости отмечались в период преобладания вариантов Омикрон. Данная тенденция может обусловливаться тем, что в процессе эволюции превалирующих вариантов SARS-CoV-2 наблюдалось снижение вирулентности наряду с увеличением контагиозности, что, в свою очередь, нашло отражение в снижении летальности в общей группе, но не среди пациентов с хроническими болезнями печени. Таким образом, несмотря на меньшую тяжесть заболевания и более низкую частоту осложнений в период преобладания вариантов Омикрон, пациенты с хроническими болезнями печени оставались в группе риска по неблагоприятному исходу госпитализации.

На рисунке 4 представлены результаты анализа выживаемости в зависимости от этиологии хронических болезней печени.

Согласно данным, представленным на рисунке 4, различия в выживаемости наблюдались в подгруппе пациентов с алкогольной этиологией хронической болезни печени (в том числе при сочетании с другими причинами, в первую очередь – вирусными).

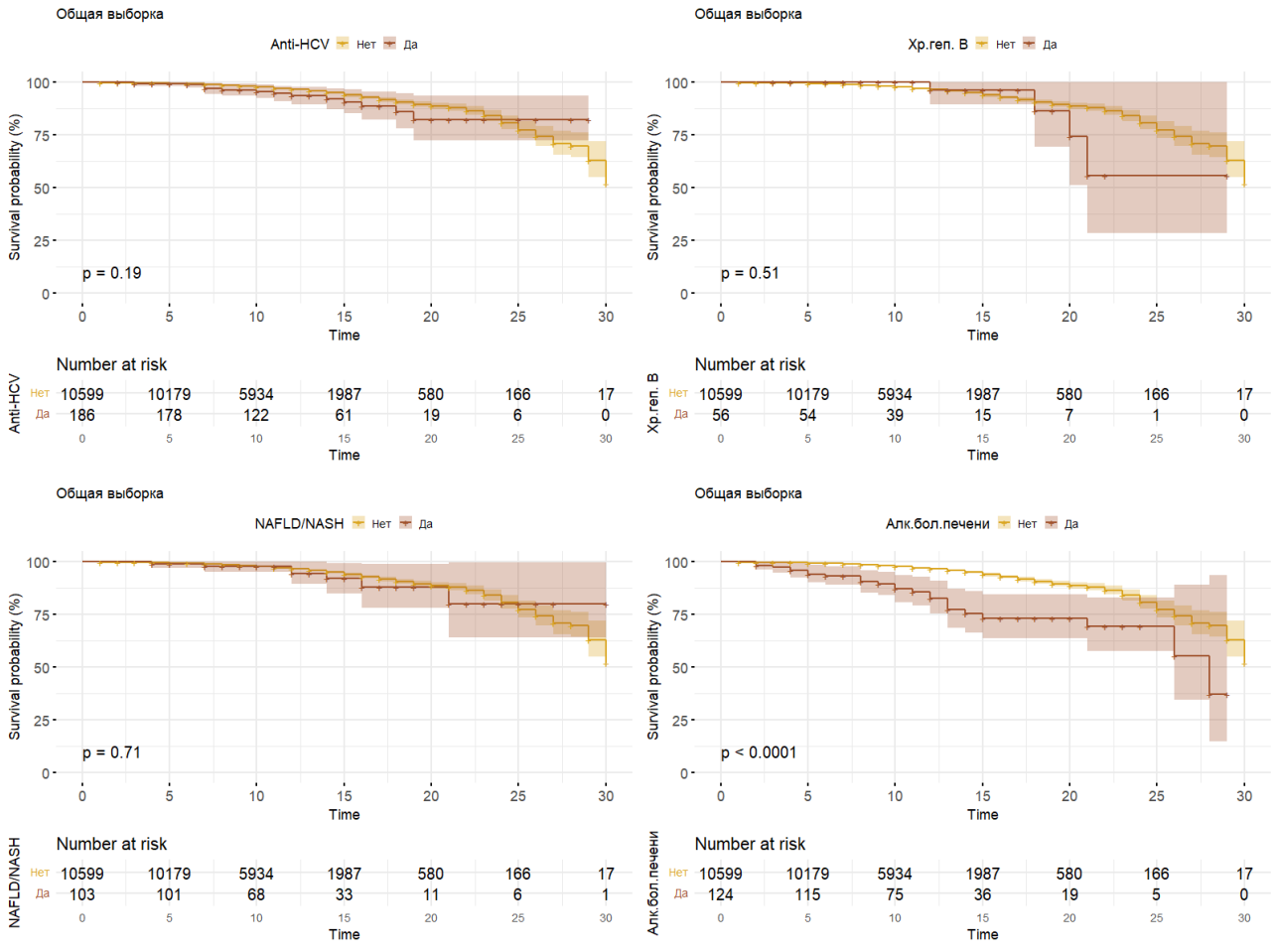


Рисунок 4 – Анализ выживаемости в зависимости от этиологии хронических болезней печени

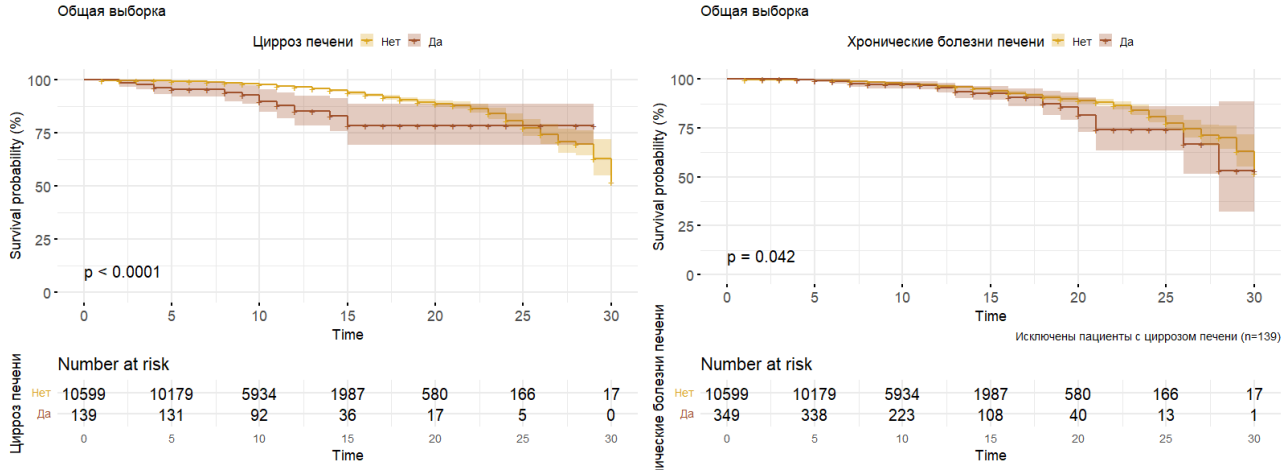


Рисунок 5 – Анализ выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия цирроза печени

На рисунке 5 представлены результаты анализа выживаемости в зависимости от наличия цирроза печени. Как следует из данных, представленных на рисунке 5, различия в исходах госпитализации в зависимости от наличия хронических болезней печени не могут объясняться исключительно наличием цирроза печени. Так, даже при отсутствии у пациента цирроза печени, сами по себе наличие хронической печеночной патологии было ассоциировано с большей частотой неблагоприятных исходов госпитализации.

Заключение. Частота встречаемости хронических болезней печени у госпитализированных пациентов с Covid-19 за период пандемии составила 4,4 % и была наибольшей в период преобладания вариантов SARS-CoV-2 Омикрон. Наиболее частой этиологией (49,8 %) хронических болезней печени являлись вирусы гепатитов В и С. Наличие хронических болезней печени было ассоциировано с неблагоприятным исходом госпитализации у пациентов с Covid-19. Следует отметить, что различия в летальности наблюдались только в период преобладания вариантов SARS-CoV-2 Омикрон, что подчеркивает влияние сопутствующих заболеваний на исходы госпитализации при общей тенденции к снижению вирулентности данных вариантов вируса. Отсутствие различий в исходах в периоды преобладания предыдущих, более вирулентных вариантов SARS-CoV-2 может объясняться непосредственным воздействием вируса на организм, которое приводило к летальному исходу вне зависимости от наличия сопутствующей патологии. В данном контексте необходимо учитывать факт, что в исследование включены госпитализированные пациенты, у которых наличие сопутствующей патологии могло являться одним из критериев госпитализации при меньшей исходной тяжести по сравнению с пациентами без хронических болезней печени. Необходимо признать, что причины летального исхода пациентов с Covid-19 в различные периоды пандемии могли различаться: по всей вероятности, в период циркуляции менее вирулентных вариантов (Омикрон) ведущую роль играла декомпенсация сопутствующих заболеваний.

Список цитированных источников

1. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study / D. Kim [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2021. – Vol. 19, № 7. – P. 1469–1479.

2. Effect of COVID-19 on patients with compensated chronic liver diseases / D. Ji [et al.] // Hepatology International. – 2020. – Vol. 14, № 5. – P. 701–710.

3. Progressive cholestasis and associated sclerosing cholangitis are frequent complications of COVID-19 in patients with chronic liver disease / L. Hartl [et al.] // Hepatology (Baltimore, Md.). – 2022. – Vol. 76, № 6. – P. 1563–1575.

4. Liver Disease and Coronavirus Disease 2019: From Pathogenesis to Clinical Care / A. Saviano [et al.] // Hepatology (Baltimore, Md.). – 2021. – Vol. 74, № 2. – P. 1088–1100.

5. Kullar, R. Hepatic Injury in Patients With COVID-19 / R. Kullar, A. P. Patel, S. Saab // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2020. – Vol. 54, № 10. – P. 841–849.

6. Influence of age and gender on the epidemic of COVID-19: Evidence from 177 countries and territories–an exploratory, ecological study / D. Hu [et al.] // Wiener klinische Wochenschrift. – 2021. – Vol. 133, № 7–8. – P. 321–330.

7. Gender differences in prevalence of hepatitis C virus infection in Egypt: a systematic review and meta-analysis / M. Abdel-Gawad [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 2499

Chronic liver disease in hospitalized patients with COVID-19

Litvinchuk D. V., Danilau D. E., Karpov I. A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

This study analyzed the impact of chronic liver disease on hospitalization outcomes in 11203 COVID-19 patients admitted between February 2020 and June 2023. We examined the association between chronic liver disease, the prevalence of different SARS-CoV-2 variants, the severity of liver disease, and various etiologies. Statistical analysis was performed using R version 4.3.2. Approximately 4.4 % of patients (494 of 11188) had chronic liver disease. The prevalence of chronic liver disease was higher during the dominance of Omicron variants. Viral hepatitis B and C were the most prevalent in the etiology of chronic liver disease (49.8 %). Chronic liver disease is associated with adverse outcome of hospitalization (p=0.0001), even when comparing samples that are comparable in terms of sex and age (p<0.0001).

Differences in outcomes were also observed during the prevalence of Omicron variants (p=0.0037), as well as in a subgroup of patients with alcohol-related liver disease (p<0.0001). This study confirms that chronic liver disease has an impact on the outcome of hospitalization for patients with COVID-19, especially during Omicron predominance.

Keywords: SARS-CoV-2, Covid-19, chronic liver disease, liver cirrhosis, chronic hepatitis.

Поступила 05.06.2024

УДК 618.4/.5-056.23

ИСХОДЫ РОДОВ У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РОСТА

Малолеткина О. Л., Русакевич П. С.

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

Реферат. В статье представлен сравнительный анализ исходов родов и осложнений родоразрешения у женщин различного роста. Констатировано, что в условиях акселерации у женщин высокого роста наиболее часто диагностируется вторичная слабость родовой деятельности с родоразрешением и операцией кесарева сечения. У женщин ниже среднего роста спектр осложнений более обширный: первичная слабость родовой деятельности с неудачными попытками стимуляции родов медикаментозными средствами, острая гипоксия плода в родах и более частое абдоминальное родоразрешение. С уменьшением роста женщин наиболее часто в сравнительном аспекте наблюдался преждевременный разрыв плодных оболочек.

Ключевые слова: беременность, акселерация, осложнения родов, кесарево сечение.

Введение. Осложнения родов – это состояния и/или процессы, которые возникают в течение родов и влияют на их исходы [1]. Осложнения родов могут сопровождаться следующими нарушениями: изменениями сократительной активности миометрия и кровотечениями, изменениями частоты сердечных сокращений плода и выходом мекония в амниотическую жидкость, патологическим состоянием пуповины, дистрессом плода во время родов и родоразрешения.

Причинами осложнений родов могут быть: сопутствующая экстрагенитальная патология, осложнения, возникшие во время беременности (воспалительные изменения органов малого таза, неправильные положение и предлежание плода и так далее), узкий таз, анатомические особенности родовых путей (изменение эластичности тканей с возрастом), возраст матери также рассматривается как предполагаемый фактор неблагоприятных исходов беременности и родов. По литературным данным мы не нашли осложнений родов, причиной которых являются антропометрические данные, в частности рост как показатель физического развития.

Общеизвестно, что в связи с процессами акселерации произошли изменения в сторону увеличения антропометрических показателей женщин, в частности роста. Прослеживается тенденция к увеличению количества женщин с более высоким ростом (167 см и выше) с 50,49 % в 2010–2011 гг. до 60,69 % в 2019–2020 гг. Наблюдаются достоверные отличия в массе и длине тела новорожденных обоих полов за 2010–2020 гг.: масса новорожденных мальчиков и девочек за 2019–2020 гг. достоверно больше массы новорожденных мальчиков и девочек за 2010–2011 гг. [2].

В процессе родов и рост, и физическое развитие пациентки имеют определенное значение. Увеличение группы женщин высокого роста и увеличение массы новорожденных не может не отразиться на осложнениях родов и родоразрешения. В отечественной и зарубежной литературе мы не нашли примеров влияния роста на развитие акушерской патологии. Это и определило цель нашего исследования.

Цель работы – провести сравнительный анализ исходов родов, осложнений родоразрешения, частоты оперативных вмешательств и показаний к оперативному родоразрешению у женщин разного роста.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ исхода родов и их осложнений у 770 пациенток, родоразрешившихся с 2011 по 2022 гг. в учреждениях здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», «Дзержинская центральная районная больница» и «Жодинская центральная городская больница».

Согласно данным ВОЗ (2012) общепризнана следующая рубрикация роста для женщин: карликовый – ниже 140 см, очень низкий 140–149,9 см, низкий – 150–157,9 см, ниже среднего – 158–162,9 см, средний – 163–166,9 см, выше среднего –167 см и выше [3].

В соответствии с этим женщины по росту были разделены на 4 группы: A, B, C и D.В группу А вошли женщины (n=43), рост которых был определен как низкий; в группу В (n=103) – ниже среднего; в группу С включены женщины (n=232) среднего роста, и группу D (n=392) составили пациентки выше среднего роста (более 167 см).

Критерием включения женщин в исследование являлась доношенная одноплодная беременность.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием прикладных компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA (версия 10.0). Применяли непараметрические методы статистического анализа. Относительные величины (частота, удельный вес) представлены в виде M±m, где M – относительная величина, m – ошибка репрезентативности (стандартная ошибка). Сравнение качественных признаков проводили с применением точного критерия Фишера (Fisher exact, one-tailed) при значениях менее 30 и с поправкой Йейтса при значениях более 30 (Yates corrected Chi-square). Различия считали достоверными при значении $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате анализа исходов родов и осложнений родоразрешения у женщин высокого, среднего и низкого роста были получены следующие данные, представленные в таблице 1. Анализируя данные таблицы 1 установлено, что преждевременный разрыв плодных оболочек чаще наблюдался у женщин с низким ростом в группе А, чем у пациенток группы С (средний рост): 14 (32,6±4,7) и 39 (16,8±3,7) беременных соответственно ($p<0,05$; $p=0,017$).

При этом в группе В первичная слабость родовой деятельности встречалась чаще, чем в группах А и D: 21 (20,4±4,0), 3 (6,9±2,6) и 43 (10,9±3,1) беременных соответственно ($p<0,05$).

В то же время вторичная слабость родовой деятельности встречалась чаще в группах А и D, чем в группе С: 5 (11,6±3,2) и 40 (10,2±3,0), 5 (2,2±1,5) пациенток соответственно ($p<0,05$).

Манипуляции и операции, применяемые в родах у пациенток разного роста представлены в таблице 2. В группах А, В, С, D количество выполненных манипуляций и операций статистически значимо не различалось между собой ($p>0,05$). Перечень показаний к операции кесарева сечения и их распределение по группам у пациенток представлены в таблице 3.

Таблица 1 – Осложнения родов у женщин разного роста, n (M±m, %)

Осложнения беременности, родов (код по МКБ-10)	A (n=43)	B (n=103)	C (n=232)	D (n=392)	p
O42.0 Преждевременный разрыв плодных оболочек	14*** (32,6±4,7)	25 (24,3±4,3)	39 (16,8±3,7)	81 (20,1±4,9)	A,C=0,0170
O62.0 Первичная слабость родовой деятельности	3** (6,9±2,6)	21* (20,4±4,0)	29 (12,5±3,3)	43 (10,9±3,1)	A,B=0,0350 B,D=0,0110
O62.1 Вторичная слабость родовой деятельности	5*** (11,6±3,2)	10 (9,7±2,9)	5* (2,2±1,5)	40 (10,2±3,0)	A,C=0,0001 C,D=0,0003

Примечание: * Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе D, p<0,05. ** Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе B, p<0,05. *** Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе C, p<0,05.

Таблица 2 – Манипуляции и операции, проведенные во время беременности и в начале первого периода родов , n (M±m, %)

Манипуляции, операции		A (n=43)	B (n=103)	C (n=232)	D (n=392)	p
Кесарево сечение	плановое	5 (11,6±3,2)	17 (16,5±3,7)	23 (9,9±2,9)	42 (10,7±3,1)	–
	экстренное	6 (13,9±3,5)	23 (22,3±4,2)	24 (10,3±3,1)	60 (15,3±3,6)	–
Амниотомия на 1–4 см раскрытия шейки матки		17 (39,5±4,9)	41 (39,8±4,9)	75 (32,3±4,7)	157 (40,1±4,9)	–

Таблица 3 – Показания к операции кесарева сечения, n (M±m, %)

Наименования показаний	A (n=43)	B (n=103)	C (n=232)	D (n=392)	p
O62.0 Первичная слабость родовой деятельности	0*** (0,0+0,8)	8 (7,8±2,7)	9* (3,9±1,9)	22 (5,6±2,3)	
O62.1 Вторичная слабость родовой деятельности	4 (9,3±2,9)	2 (1,9±1,4)	3 (1,3±1,1)	19 (4,8±2,2)	A,C=0,013; C,D=0,036
O45.0 Преждевременная отслойка плаценты	0 (0,0+0,8)	1 (0,9±0,98)	4 (1,7±1,3)	3 (0,7±0,8)	–
O34.2 Послеоперационный рубец матки, требующий предоставления медицинской помощи матери (рубец на матке)	0 (0,0+0,8)	6 (5,8±2,4)	11 (4,7±2,1)	20 (5,1±2,2)	–
O32.1 Ягодичное предлежание плода	1 (2,3±1,5)	2 (1,9±1,4)	2 (0,9±0,9)	2 (0,5±0,7)	–
O33.3 Сужение выхода таза, приводящее к диспропорции, требующей предоставления медицинской помощи матери	1 (2,3±1,5)	3 (2,9±1,7)	1 (0,4±0,7)	3 (0,7±0,9)	–
O15.0 Эклампсия во время беременности	0 (0,0+0,8)	0 (0,0+0,5)	0 (0,0+0,3)	1 (0,2±0,5)	–
O32.2 Поперечное или косое положение плода	0 (0,0+0,8)	2 (1,9±1,4)	0 (0,0+0,3)	1 (0,2±0,5)	–

Окончание табл. 3

O36.3 Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери (хроническая гипоксия плода)	1 (2,3±1,5)	0 (0,0+0,5)	0 (0,0+0,3)	1 (0,2±0,5)	–
O36.6 Избыточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (крупный плод)	1 (2,3±1,5)	1 (0,9±0,98)	1 (0,4±0,7)	9 (2,3±1,5)	–
O68.0 Острая гипоксия плода	4 (9,3±2,9)	10* (9,7±2,9)	16 (6,8±2,5)	13 (3,3±1,8)	B,D=0,01
O61 Неудачная попытка стимуляции родов медикаментозными средствами	2 (4,6±2,1)	5 (4,8±2,2)	2** (0,9±0,9)	7 (1,8±1,3)	B,C=0,031
Соматические заболевания, требующие исключения потуг (осложненная миопия высокой степени)	0 (0,0+0,8)	0 (0,0+0,5)	2 (0,9±0,93)	0 (0,0+0,25)	-
Вспомогательные репродуктивные технологии при осложненном акушерско-гинекологическом анамнезе	0 (0,0+0,8)	0 (0,0+0,5)	0 (0,0+0,3)	4 (1,0±1,0)	-
O26.7 Подвывих лонного сочленения во время беременности, родов и в послеродовом периоде	0 (0,0+0,8)	1 (0,9±0,98)	2 (0,9±0,93)	4 (1,0±1,0)	-

Примечание: * Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе D, p<0,05. ** Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе B, p<0,05. *** Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе C, p<0,05.

Как показывают данные таблицы 3, наиболее частыми показаниями для выполнения операции кесарева сечения в экстренном порядке были первичная и вторичная слабость родовой деятельности, рубец на матке (после выполненной миомэктомии или кесарева сечения в анамнезе), крупный плод, острая гипоксия плода в родах, неудачная попытка стимуляции родов медикаментозными средствами.

Вторичная слабость родовой деятельности чаще являлась показанием для операции кесарева сечения в группах A и D, чем в группе C: 4 (9,3±2,9) и 19 (4,8±2,2), 3 (1,3±1,1) пациентки соответственно (p<0,05).

В группе B острая гипоксия плода чаще являлась показанием для операции кесарева сечения, чем в группе D: 10 (9,7±2,9) и 13 (3,3±1,8) беременных соответственно (p<0,05; p=0,01).

Неудачная попытка стимуляции родов медикаментозными средствами чаще являлась показанием для операции кесарева сечения в группе B, чем в группе C: 5 (4,8±2,8) и 2 (0,9±0,9) пациентки соответственно (p<0,05; p=0,031).

Манипуляции и операции, проведенные в родах и в послеродовый период у женщин исследуемых групп представлены в таблице 4.

Анализ таблицы 4 показал, что в группе A ручное отделение и выделение последа выполняли чаще, чем в группах B, C, D: 4 (9,3±2,9) и 1 (0,9±0,98), 0 (0,0+0,3), 9 (2,3±1,5) беременных соответственно (p<0,05). Также в группе D данную манипуляцию выполняли чаще, чем в группе C: 9 (2,3±1,5) и 0 (0+0,3) пациенток соответственно (p<0,05; p=0,048).

Вакуум-экстракция плода чаще выполнялась в группе A, чем в группах B и C: 3 (6,9±2,6), 0 (0,0+0,5) и 0 (0,0+0,3) женщин соответственно (p<0,05). Разрыв слизистой влагалища чаще наблюдался в группе D, чем в группе C: 40 (10,2±3,0) и 11 (4,7±2,1) пациенток соответственно (p<0,05; p=0,023).

Таблица 4 – Манипуляции и операции, проведенные во втором и третьем периодах родов, n (M±m, %)

Наименования оперативных вмешательств	A (n=43)	B (n=103)	C (n=232)	D (n=392)	p
Эпизиотомия	6 (13,9±3,5)	6 (5,8±2,4)	23 (9,9±2,9)	40 (10,2±3,0)	–
Ручное отделение и выделение последа	4 *,**,*** (9,3±2,9)	1 (0,9±0,98)	0 (0,0+0,3)	9*** (2,3±1,5)	A,B=0,0270; A,D=0,0310; A,C=0,0005; D,C=0,0480
Выскабливание полости матки	1 (2,3±1,5)	2 (1,9±1,4)	5* (2,2±1,5)	7 (1,8±1,3)	–
Вакуум экстракция плода	3** (6,9±2,6)	0 (0,0+0,5)	0 (0,0+0,3)	7 (1,8±1,3)	A,B=0,0240; A,C=0,0036

Примечание: * Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе D, p<0,05. ** Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе B, p<0,05. *** Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе C, p<0,05.

Таблица 5 – Осложнения второго периода родов и раннего послеродового периода, n (M±m, %)

Наименование осложнений	A (n=43)	B (n=103)	C (n=232)	D (n=392)	p
Разрыв шейки матки 1-й степени	6 (13,9±3,5)	6 (5,8±2,4)	16 (6,8±2,5)	25 (6,4±2,4)	–
Разрыв слизистой влагалища	3 (6,9±2,6)	8 (7,8±2,7)	11 (4,7±2,1)	40** (10,2±3,0)	D,C=0,023
Разрыв промежности 1-й степени	0 (0,0+0,8)	3 (2,9±1,7)	2* (0,9±0,9)	13 (3,3±1,8)	–
Раннее гипотоническое кровотечение	0 (0,0+0,8)	0 (0,0+0,5)	2 (0,9±0,93)	0 (0,0+0,25)	–

Примечание: * Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе B, p<0,05. ** Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в группе C, p<0,05.

Заключение.

1. За последние 10 лет (2010–2020 гг.) чаще наблюдаются следующие осложнения родов и родоразрешения:

– у женщин группы A (низкий рост) чаще, чем в других группах констатировали преждевременный разрыв плодных оболочек;

– разрыв слизистой влагалища чаще наблюдался в группе D (женщины высокого роста), чем в группе C;

– у женщин, рост которых был определен как выше среднего (группа D), чаще диагностируется вторичная слабость родовой деятельности, которая и является наиболее частым показанием для операции кесарева сечения;

– у женщин группы B (рост ниже среднего) более часто, чем в других группах, встречаются: первичная слабость родовой деятельности, острая гипоксия плода, неудачная попытка стимуляции родов медикаментозными средствами, которые и являлись показанием для выполнения операции кесарева сечения.

2. За последние 10 лет (2010–2020 гг.) чаще выполнялись следующие манипуляции и операции в родах и в послеродовый период:

– операция кесарева сечения в плановом порядке и по экстренным показаниям проводилась чаще в группе B, чем в группах A, C и D;

– ручное отделение и выделение последа чаще выполняли в группах A и D, чем в группах B и C.

Список цитированных источников

1. Чернуха, Е. А. Современные методы исследования во время беременности и родов / Е. А. Чернуха // Родовой блок : руководство для врачей / Е. А. Чернуха; под ред. В. А. Голубева. – Москва, 2003. – Гл. 2. – С. 65–158.

2. Малолеткина, О. Л. Динамика изменения во времени основных антропометрических показателей физического развития беременных женщин и их новорожденных / О. Л. Малолеткина // Сборник ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»» «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности». – 2021. – № 14 . – С. 195–205.

3. Wighton, K. Dutch men and Latvian women are now the tallest in the world, height study reveals. Where do you stand on the global height chart? [Электронный ресурс] / K. Wighton. – 2016. – Режим доступа: https://www.imperial.ac.uk/news/173634/dutch-latvian-women-tallest-world-according. – Дата доступа: 03.07.2021.

Birth outcomes in women depending on height

Maloletkina O. L., Rusakevich P. S.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents a comparative analysis of the outcomes of childbirth and complications of delivery in women of different heights. It was stated that in conditions of acceleration in tall women, secondary weakness of labor activity with cesarean section delivery is most often diagnosed. In women of lower than average height, the spectrum of complications is more extensive: primary weakness of labor with unsuccessful attempts to stimulate labor with medications, acute fetal hypoxia during childbirth and more frequent abdominal delivery. With a decrease in the height of women, premature rupture of the membranes was most often observed in a comparative aspect.

Keywords: pregnancy, acceleration, complications of childbirth, cesarean section.

Поступила 05.06.2024

УДК 618.5:616-008.9:611.018.6]-07

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН СО СЛАБОСТЬЮ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Мельник Е. В., Воскресенский С. Л.

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

Реферат. В работе представлен сравнительный анализ показателей азотистого обмена и ферментов, участвующих в метаболизме мышечной ткани, у женщин со слабостью родовой деятельности и женщин без данной патологии. Исследование указанных маркеров проводилось в сыворотке крови накануне родов, в первом и втором периодах родов. Установлено, что при слабости родовой деятельности отмечаются более высокие, чем при физиологическом течении родов, уровни изучаемых показателей: креатинина – накануне родов, мочевины и мочевой кислоты – в первом периоде родов, лактатдегидрогеназы – во втором периоде родов. Обнаруженные изменения могут быть результатом нарушения адаптации организма к родам, перенапряжения и повреждении мышечной ткани, в том числе миометрия.

Ключевые слова: роды, слабость родовой деятельности, креатинин, мочевина, мочевая кислота.

Введение. Вопросам этиопатогенеза слабости родовой деятельности посвящено множество исследований. Гипоактивность матки в родах является многофакторной патологией, и в настоящее время нет единого мнения относительно причин ее развития. Одни авторы в качестве этиопатогенетических механизмов рассматривают снижение уровня окситоцина в крови и концентрации его рецепторов в миометрии [1, 2], другие – нарушение структуры миоцитов, щелевых контактов между ними [3], существуют данные о влиянии строения и функции соединительной ткани на сократительную способность миометрия [4], также некоторые авторы указывают на изменение процессов деполяризации и реполяризации мембраны миоцитов при аномалиях родовой деятельности [5].

В любом случае, и в классическом акушерстве, и в большинстве современных исследований причиной слабости родовой деятельности считают снижение сократительной способности миометрия. Для оценки последней были предложены показатели комплексного анализа длительности, интенсивности и частоты схваток (единица Монтевидео, Александрийская единица и прочие), инструментальные методы исследования: внутренняя и наружная токография, электромиография [6]. Однако в практической деятельности результаты указанных исследований не всегда соответствуют особенностям течения родового процесса. Поэтому возникает необходимость поиска дополнительных показателей, способных более точно оценивать характер родовой деятельности.

Анализ биохимических показателей крови играет ключевую роль в диагностике и мониторинге состояния здоровья пациентов. Уровни креатинина (CRE), мочевины (UREA), мочевой кислоты (UA), лактатдегидрогеназы (LDH), аспартатаминотрансферазы (AST) могут отражать различные аспекты метаболического процесса и функционирования организма, полезны при оценке адекватности физической нагрузки и активности мышечной ткани. В контексте акушерства данные показатели у женщин со слабостью родовой деятельности могут быть индикаторами напряженности метаболизма мышечной ткани, в том числе и миометрия, степени гипоксии, энергетического баланса, что делает их важными маркерами для анализа.

Несмотря на то, что значимость этих показателей в процессе родов еще не до конца изучена, их анализ может предложить ценные сведения о возможных патологических механизмах, ведущих к развитию аномалий родовой деятельности.

Цель работы – оценить показатели метаболизма мышечной ткани при слабости родовой деятельности для уточнения этиопатогенетических механизмов указанной патологии.

Задачами исследования являются: изучение уровней CRE, UREA, UA, LDH, AST накануне родов, в первом периоде родов (в латентную и активную фазу), во втором периоде родов у женщин с первичной и вторичной слабостью родовой деятельности; проведение сравнительного анализа указанных показателей у женщин со слабостью родовой деятельности и при физиологическом течении родового процесса.

Материалы и методы. В исследование вошла 141 женщина с доношенной беременностью, госпитализированные для родоразрешения в учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области». После оценки характера родовой деятельности все женщины были разделены на группы. Пациенты с первичной слабостью родовой деятельности составили группу 1 (n=64), с вторичной слабостью родовой деятельности – группу 2 (n=32), в группу сравнения вошли женщины, у которых не наблюдались аномалии родовой деятельности (группа 3, n=45).

Критериями включения женщин в исследование являлись: доношенная беременность (срок гестации с 37 недель до 41 недели 6 дней), спонтанное начало родовой деятельности, головное предлежание плода, одноплодная беременность, первичная слабость родовой деятельности (для группы 1), вторичная слабость родовой деятельности (для группы 2), отсутствие аномалий родовой деятельности (для группы 3), подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения женщин из исследования являлись: срок гестации менее 37 недель или 42 недели и более, показания для планового кесарева сечения, преиндукция и индукция родов, многоплодная беременность, тазовое предлежание плода. Все пациенты, участвующие в исследовании, подписывали информированное согласие. Установление диагнозов «первичная слабость родовой деятельности» и «вторичная слабость родовой деятельности», а также определение тактики ведения проводились согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и

гинекологии» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17).

Биохимическое исследование сыворотки крови проводилось за 1–5 дней до родов, а также в первом периоде родов в латентную фазу (при раскрытии шейки матки до 5 см), в активную фазу (при раскрытии шейки матки 5–9 см) и во втором периоде родов.

Взятие венозной крови у женщин осуществляли в вакуумные пробирки для сыворотки крови с активатором образования сгустка Vacuette объемом 6 мл (Greiner Bio-One, Австрия).

Пробирки центрифугировали при 3500 оборотах в минуту в течение 10 минут.

Проводился анализ доступных в практической деятельности биохимических показателей азотистого обмена и ферментов, участвующих в метаболизме мышечной ткани: CRE, UREA, UA, LDH, AST.

Исследование уровней CRE и AST проводилось кинетическим методом; UREA, UA и LDH – спектрофотометрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе BA400 (BioSystems, Испания).

Единицы измерения CRE и UA – мкмоль/л, UREA – ммоль/л, LDH и AST – Ед/л. Референсные значения для CRE составляли 44–97 мкмоль/л, для UREA – 2,5–7,5 ммоль/л, UA – 160–440 мкмоль/л, LDH – 207–414 Ед/л, AST – 1–40 Ед/л.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8,0.

Применяли непараметрические методы статистического анализа, так как распределение большинства признаков подчинялось непараметрическим законам, что подтверждалось критериями Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные признаки представлены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана, (Q1; Q3) – интерквартильный интервал (25‰ и 75‰). Качественные данные представлены в виде процентных долей (%) и абсолютных значений (абс.) с указанием числителя и знаменателя вычисленных процентов. Сравнение количественных данных двух независимых групп проводили с помощью теста Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test), трех и более независимых групп – метода Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis test) с введением поправки Бонферрони для множественного сравнения; при сравнении групп 1 и 2 с группой 3 различия считали значимыми с учетом поправки Бонферрони при $p<0,025$. Сравнение качественных признаков проводили при использовании точного критерия Фишера (Fisher exact, two-tailed).

Различия считали статистически значимыми при значении $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведено сравнение исходной клинико-анамнестической характеристики исследуемых групп. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по возрасту, росту, массе тела на момент госпитализации, паритету, сроку беременности при родоразрешении, сопутствующей соматической и акушерской патологии, временным параметрам взятия материала накануне родов и степени раскрытия шейки матки в родах при заборе сыворотки крови для исследования ($p>0,05$).

Учитывая, что на изучаемые нами биохимические показатели большое влияние оказывают возраст, антропометрические данные женщин, патология почек, щитовидной железы, сахарный диабет, артериальная гипертензия, указанные параметры отражены в таблице1.

Биохимические показатели метаболизма мышечной ткани в сыворотке крови накануне родов у женщин исследуемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 1 – Исходная клинико-анамнестическая характеристика групп

Параметр	Группа 1 (n=64)	Группа 2 (n=32)	Группа 3 (n=45)	Уровень значимости, p
Возраст (лет), Me (Q1; Q3)	27 (23; 31)	29 (25; 30)	27,5 (25; 31)	p_{1-3}=0,34; p_{2-3}=0,90; p_{1-2}=0,44
Рост (см), Me (Q1; Q3)	165 (162; 169)	166 (160; 170)	166 (161; 170)	p_{1-3}=0,82; p_{2-3}=0,91; p_{1-2}=0,91

Окончание табл. 1

Масса тела (кг), Me (Q1; Q3)	75,0 (67,2; 84,5)	74,6 (68,0; 82,0)	76,0 (70,0; 87,0)	p_{1-3}=0,56; p_{2-3}=0,44; p_{1-2}=0,88
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, абс. (%)	5/64 (7,8)	3/32 (9,4)	3/45 (6,7)	p_{1-3}=1,00; p_{2-3}=0,69; p_{1-2}=1,00
Хроническая болезнь почек, стадия 1, абс. (%)	1/64 (1,6)	0/32 (0,0)	1/45 (2,2)	p_{1-3}=1,00; p_{2-3}=1,00; p_{1-2}=1,00
Мочекаменная болезнь, абс. (%)	1/64 (1,6)	0/32 (0,0)	1/45 (2,2)	p_{1-3}=1,00; p_{2-3}=1,00; p_{1-2}=1,00
Гипертензия при беременности, абс. (%)	8/64 (12,5)	4/32 (12,5)	5/45 (11,1)	p_{1-3}=1,00; p_{2-3}=1,00; p_{1-2}=1,00
Умеренная преэклампсия, абс. (%)	3/64 (4,7)	2/32 (6,3)	0/45 (0,0)	p_{1-3}=0,27; p_{2-3}=0,18; p_{1-2}=1,00
Болезни щитовидной железы, абс. (%)	11/64 (17,2)	6/32 (18,8)	7/45 (15,5)	p_{1-3}=1,00; p_{2-3}=0,76; p_{1-2}=1,00
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	6/64 (9,4)	3/32 (9,4)	1/45 (2,2)	p_{1-3}=0,24; p_{2-3}=0,30; p_{1-2}=1,00
Время взятия материала накануне родов (сутки до родов), Me (Q1; Q3)	2,0 (1,0; 3,0)	1,5 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 4,0)	p_{1-3}=0,68; p_{2-3}=0,38; p_{1-2}=0,55
Раскрытие шейки матки при взятии материала в латентную фазу (см), Me (Q1; Q3)	3,5 (3,0; 4,0)	3,5 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,5)	p_{1-3}=0,08; p_{2-3}=0,18; p_{1-2}=0,89
Раскрытие шейки матки при взятии материала в активную фазу (см), Me (Q1; Q3)	5,8 (5,0; 6,5)	6,0 (5,5; 7,5)	5,5 (5,0; 6,5)	p_{1-3}=0,77; p_{2-3}=0,39; p_{1-2}=0,55

Таблица 2 – Биохимические показатели метаболизма мышечной ткани накануне родов

Показатель	Группа 1 (n=64); Me (Q1; Q3)	Группа 2 (n=32); Me (Q1; Q3)	Группа 3 (n=45); Me (Q1; Q3)	Уровень значимости, p
CRE (мкмоль/л)	64,0 (57,0; 75,0)	69,0 (59,0; 75,0)	59,7 (52,0; 73,6)	p_{1-3}=0,02; p_{2-3}=0,01
UREA (ммоль/л)	3,4 (3,0; 3,8)	3,5 (2,8; 4,0)	3,1 (2,8; 3,9)	p_{1-3}=0,26; p_{2-3}=0,32
UA (мкмоль/л)	295,1 (244,0; 333,0)	302,0 (252,5; 367,0)	288,0 (255,0; 316,0)	p_{1-3}=0,54; p_{2-3}=0,13
LDH (Ед/л)	313,0 (281,1; 359,6)	332,1 (304,6; 373,0)	338,0 (297,7; 365,0)	p_{1-3}=0,21; p_{2-3}=0,64
AST (Ед/л)	17,1 (13,3; 22,7)	17,5 (15,6; 21,4)	16,4 (13,6; 21,3)	p_{1-3}=0,40; p_{2-3}=0,21

Проведено сравнение групп 1 и 2 с группой 3. При анализе биохимических показателей в сыворотке крови накануне родов было установлено, что у женщин с первичной и вторичной слабостью родовой деятельности наблюдались более высокие, чем у женщин без аномалий родовой деятельности, но не превышающие референсные значения уровни CRE: 64,0 (57,0; 75,0) мкмоль/л, 69,0 (59,0; 75,0) мкмоль/л и 59,7 (52,0; 73,6) мкмоль/л соответственно ($p<0,025$).

Учитывая отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами по антропометрическим данным, частоте заболеваний почек, эндокринной и сердечно-сосудистой патологии, мы исключили влияние последних факторов на уровни CRE.

CRE является продуктом распада креатинфосфата в мышцах, и его концентрация в крови может отражать мышечную массу, напряжение мышечной ткани [7]. Было отмечено, что у женщин с аномалиями родовой деятельности накануне родов часто наблюдается патологический прелиминарный период, проявляющийся нерегулярными и болезненными схваткообразными болями, повышенным тонусом миометрия на протяжении более 6–8 часов. Указанная патология может быть причиной более высоких уровней CRE в сыворотке крови. Кроме того, изменения объема циркулирующей крови, гидратации организма могут также влиять на уровни CRE. Во время беременности организм женщины испытывает значительные физиологические изменения, касающиеся в том числе увеличения объема циркулирующей крови, почечной фильтрации, что должно снижать концентрации CRE и других продуктов азотистого обмена в крови. Можно предположить, что более высокие уровни CRE в сыворотке крови являются следствием дегидратации организма, более низкой степени гиповолемии беременных и снижения кровотока в почках.

Результаты биохимического исследования сыворотки крови в латентную фазу родов представлены в таблице 3. Было проведено сравнение групп 1 и 2 с группой 3. Установлено, что в латентную фазу родов у рожениц с первичной слабостью родовой деятельности отмечались более высокие уровни UREA и UA, чем у рожениц без аномалий родовой деятельности: 3,5 (2,9; 4,0) ммоль/л и 307,0 (269,0; 333,6) мкмоль/л по сравнению с 3,0 (2,5; 3,5) ммоль/л и 275,0 (237,5; 312,0) мкмоль/л соответственно ($p<0,025$). Полученные в группе 1 показатели не превышали референсные значения.

UREA представляет собой конечный продукт метаболизма белков [7]. UA — продукт обмена пуриновых оснований, входящих в состав нуклеопротеинов [7]. Более высокие уровни UREA и UA в латентную фазу родов у женщин с первичной слабостью родовой деятельности могут говорить об интенсивном потреблении и распаде белков, об усиленном распаде клеток, что увеличивает уровень пуринов. Также причиной может быть обезвоживание, увеличивающее концентрации растворенных веществ в крови, включая UREA, UA. Кроме того, возможная гипоксия тканей усиливает анаэробный метаболизм, в результате чего также увеличивается синтез UA.

Для более детального анализа роженицы группы 1 были разделены на две подгруппы: получавшие на момент взятия материала лекарственные средства для родостимуляции и не получавшие последние. Далее проведено сравнение этих подгрупп с группой 3. Установлено, что уровень UREA был статистически значимо выше как у рожениц 1-й группы, получавших родостимулирующие лекарственные средства — 3,6 (3,2; 4,0) ммоль/л ($p=0,02$), так и у рожениц без указанной терапии — 3,4 (2,8; 3,9) ммоль/л ($p=0,02$). Данный факт исключает определяющее влияние лекарственных родостимулирующих средств на полученные уровни UREA в группе 1.

В то же время уровень UA был статистически значимо выше только у рожениц 1-й группы, получавших родостимулирующие лекарственные средства — 324,0 (305,0; 402,5) мкмоль/л ($p=0,01$), а у рожениц без указанной терапии не было значимых различий с группой 3 — 306,0 (249,0; 324,0) мкмоль/л ($p=0,08$). Это указывает на влияние лекарственных средств на полученные уровни UA в группе 1. Биохимические показатели метаболизма мышечной ткани в активную фазу родов представлены в таблице 4. При сравнении групп 1 и 2 с группой 3 установлено, что в активную фазу родов у рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности отмечались более высокие, чем у рожениц без аномалий родовой деятельности, но не превышающие референсные значения уровни UA: 286 (251; 332) мкмоль/л и 249 (212; 267) мкмоль/л соответственно ($p<0,025$). При этом уровень UA был статистически значимо выше как у рожениц 2-й группы, получавших родостимулирующие лекарственные средства — 287,5 (240,0; 335,0) мкмоль/л ($p=0,02$), так и у рожениц без указанной терапии — 286 (251; 332) мкмоль/л ($p=0,025$). Это исключает влияние лекарственных

родостимулирующих средств на полученные в группе 2 уровни UA. Также проведено биохимическое исследование крови вначале второго периода родов (таблица 5).

Таблица 3 – Биохимические показатели метаболизма мышечной ткани в латентную фазу родов

Показатель	Группа 1 (*n*=64); Me (Q1; Q3)	Группа 2 (*n*=32); Me (Q1; Q3)	Группа сравнения (n=45); Me (Q1; Q3)	Уровень значимости, p
CRE (мкмоль/л)	61,0 (52,0; 72,0)	54,0 (49,0; 67,0)	59,5 (50,0; 65,0)	p_{1-3}=0,29; p_{2-3}=0,54
UREA (ммоль/л)	3,5 (2,9; 4,0)	3,3 (2,6; 3,7)	3,0 (2,5; 3,5)	p_{1-3}=0,01; p_{2-3}=0,41
UA (мкмоль/л)	307,0 (269,0; 333,6)	265,0 (232,0; 295,0)	275,0 (237,5; 312,0)	p_{1-3}=0,02; p_{2-3}=0,61
LDH (Ед/л)	359,5 (330,9; 424,4)	358,5 (294,0; 379,6)	364,9 (339,0; 409,0)	p_{1-3}=0,53; p_{2-3}=0,39
AST (Ед/л)	19,3 (17,0; 22,5)	16,9 (12,1; 18,8)	16,5 (14,6; 22,6)	p_{1-3}=0,14; p_{2-3}=0,23

Таблица 4 – Биохимические показатели метаболизма мышечной ткани в активную фазу родов

Показатель	Группа 1 (n=64); Me (Q1; Q3)	Группа 2 (n=32); Me (Q1; Q3)	Группа сравнения (n=45); Me (Q1; Q3)	Уровень значимости, p
CRE (мкмоль/л)	63,0 (53,0; 64,0)	67,0 (59,0; 80,0)	59,5 (55,0; 65,0)	p_{1-3}=0,90; p_{2-3}=0,08
UREA (ммоль/л)	4,3 (3,6; 4,4)	3,4 (2,5; 4,5)	2,9 (2,3; 3,9)	p_{1-3}=0,04; p_{2-3}=0,23
UA (мкмоль/л)	293,0 (150,0; 297,0)	286,0 (251,0; 332,0)	249,0 (212,0; 267,0)	p_{1-3}=0,84; p_{2-3}=0,02
LDH (Ед/л)	374,1 (364,5; 449,8)	349,7 (318,5; 403,8)	410,1 (338,7; 426,6)	p_{1-3}=0,91; p_{2-3}=0,15
AST (Ед/л)	16,5 (16,5; 18,4)	19,1 (14,9; 21,5)	19,9 (15,6; 25,2)	p_{1-3}=0,67; p_{2-3}=0,48

При сравнении групп 1 и 2 с группой 3 установлено, что в активную фазу родов у рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности отмечались более высокие, чем у рожениц без аномалий родовой деятельности, но не превышающие референсные значения уровни UA: 286 (251; 332) мкмоль/л и 249 (212; 267) мкмоль/л соответственно (p<0,025). При этом уровень UA был статистически значимо выше как у рожениц 2-й группы, получавших родостимулирующие лекарственные средства — 287,5 (240,0; 335,0) мкмоль/л (p=0,02), так и у рожениц без указанной терапии — 286 (251; 332) мкмоль/л (p=0,025). Это исключает влияние лекарственных родостимулирующих средств на полученные в группе 2 уровни UA.

Также проведено биохимическое исследование крови вначале второго периода родов (таблица 5). При сравнении групп статистически значимые различия выявлены между группами 1 и 3: у рожениц с первичной слабостью родовой деятельности наблюдались более высокие уровни CRE: 68,5 (66,0; 108,0) мкмоль/л и 61,5 (59,0; 68,0) мкмоль/л соответственно (p<0,025).

Статистически значимых отличий по другим биохимическим параметрам выявлено не было, однако обращают на себя внимание более высокие уровни всех изучаемых биохимических показателей у рожениц со слабостью родовой деятельности, при этом уровни LDH в группах 1 и 2 превышают референсные значения. LDH

является маркером тканевого повреждения [7]. В результате слабости родовой деятельности роды затягиваются, это увеличивает риск гипоксии тканей, приводит к усилению анаэробного гликолиза и, как следствие, к накоплению лактата и повышению активности LDH. Данный фермент повышается в крови при чрезмерных физических нагрузках, при травмах тканей.

Таблица 5 – Биохимические показатели метаболизма мышечной ткани во втором периоде родов

Показатель	Группа 1 (n=64); Me (Q1; Q3)	Группа 2 (n=32); Me (Q1; Q3)	Группа сравнения (n=45); Me (Q1; Q3)	Уровень значимости, p
CRE (мкмоль/л)	68,5 (66,0; 108,0)	77,0 (60,5; 92,5)	61,5 (59,0; 68,0)	p_{1-3}=0,01; p_{2-3}=0,08
UREA (ммоль/л)	3,5 (2,7; 4,4)	4,0 (3,2; 4,7)	3,3 (2,7; 4,4)	p_{1-3}=0,62; p_{2-3}=0,09
UA (мкмоль/л)	311,0 (269,0; 349,0)	298,5 (252,0; 338,5)	293,0 (233,0; 302,0)	p_{1-3}=0,23; p_{2-3}=0,38
LDH (Ед/л)	424,3 (372,9; 455,3)	420,0 (338,8; 480,1)	397,7 (379,8; 443,6)	p_{1-3}=0,59; p_{2-3}=1,0
AST (Ед/л)	20,1 (17,0; 24,3)	20,6 (13,7; 22,4)	17,9 (16,2; 24,3)	p_{1-3}=0,78; p_{2-3}=0,66

Заключение. При слабости родовой деятельности наблюдались более высокие, чем при физиологическом течении родов, уровни сывороточных показателей азотистого обмена и ферментов, принимающих участие в метаболизме мышечной ткани. Так, накануне родов при указанной акушерской патологии был выше уровень CRE. В латентную фазу родов более высокие концентрации UREA и UA отмечались при первичной слабости родовой деятельности. В активную фазу родов содержание UA было выше при вторичной слабости родовой деятельности.

Во втором периоде родов был выявлен превышающий референсные значения уровень LDH.

Обнаруженные изменения могут быть следствием нарушения адаптации организма к родам, перенапряжения и повреждения мышечной ткани, в том числе миометрия.

Однако для правильной трактовки полученных результатов необходимо учитывать и другие факторы, включая степень гидратации организма, особенности питания, что требует дальнейшего изучения.

Список цитированных источников

1. Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth — a systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin / K. Uvnäs-Moberg [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 285–302.

2. Yulia, A. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways / A. Yulia, M. R. Johnson // Minerva Ginecol. – 2014. – Vol. 66, № 3. – P. 267–280.

3. Роль биологически активных молекул в развитии сократительной деятельности матки / Т. У. Кузьминых [и др.] // Журн. акуш. и жен. болезн. – 2012. – Т. 68, № 1. – С. 21–27.

4. Кесова, М. И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани / М. И. Кесова // Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 81–84.

5. Non-selective (NALCN) regulates myometrial excitability and facilitates successful parturition / E. L. Reinl [et al.] // Cell Physiol. Biochem. – 2018. – Vol. 48, № 2. – P. 503–515.

6. Толибова, Г. Х. Экспериментальные исследования сократительной активности матки / Г. Х. Толибова, Н. Н. Константинова // Журн. акуш. и жен. болезн. – 2011. – № 3. – С. 134–143.

7. Камышников, В. С. Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии / В. С. Камышников. – Москва :МЕДпресс, 2021. – 480 с.

Indicators of muscle tissue metabolism in women with weak labor contractions

Melnik E. V., Voskresensky S. L.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents a comparative analysis of nitrogenous metabolism and enzymes involved in the metabolism of muscle tissue in women with weak labor contractions and women without this pathology. The study of these markers was carried out in serum before labor, in the first and second periods of labor. It has been established that with weak labor contractions, higher levels of the studied indicators are noted than with the physiological course of labor: creatinine - before labor, urea and uric acid - in the first period of labor, lactate dehydrogenase - in the second period of labor. The detected changes may be the result of impaired adaptation of the body to labor, overstrain and damage to muscle tissue, including myometrium.

Keywords: labor, weak labor contractions, creatinine, urea, uric acid.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.1-725.515

ПОКАЗАТЕЛИ РИТМА СЕРДЦА И ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, ПОСТУПАЮЩИХ НА ОЗДОРОВЛЕНИЕ В САНАТОРИЙ «ИСЛОЧЬ

Митюкова Т. А.[1], Кохан С. Б.[1], Басалай А. А.[1], Костюченко Н. С.[1], Полулях О. Е.[1], Лемешко Е. В.[1], Карпович Ж. А.[2], Чешик А. А.[2]

[1]Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь.
[2]Республиканское санаторно-курортное унитарное предприятие «Санаторий «Ислочь» Национальной академии наук Беларуси», Минская область, Республика Беларусь

Реферат. Отдых в санатории позволяет провести коррекцию ряда хронических заболеваний, а также пересмотреть привычный образ жизни и стимулировать тенденцию к оздоровлению. Цель работы — провести антропометрическое и электрофизиологическое обследование участников оздоровительной программы, направленной на выявление и коррекцию последствий избыточной массы тела и ожирения. Включение в оздоровительную программу проводили в санатории «Ислочь», дальнейшее обследование проходило на базе Института физиологии НАН Беларуси. Оценивали вариабельность ритма сердца (ВРС) и проводили дисперсионное картирование электрокардиограммы (ЭКГ). Выявлено, что у мужчин с ожирением общая мощность спектра нейрогуморальной регуляции ВРС снижена и регистрируется сдвиг симпато-парасимпатического баланса в сторону преобладания симпатической регуляции, а также нарастание стресс-индекса. Электрофизиологические показатели миокарда у женщин были относительно стабильными. Полученные данные демонстрируют целесообразность проведения антропометрических и электрофизиологических исследований для инициации активного оздоровления, профилактики и выявления отклонений вегетативной регуляции у лиц, отдыхающих в санатории.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, дисперсионное картирование электрокардиограммы, вариабельность ритма сердца.

Введение. Способность к депонированию жира была необходима организму для выживания в трудных экологических и сезонных условиях и являлась эволюционным преимуществом, что способствовало ее закреплению у выжившего потомства. Однако для современных людей склонность к ожирению превращается в серьезную проблему, которая влечет за собой многочисленные негативные последствия. По данным ВОЗ в большинстве развитых стран Европы ожирением страдает около 25 % взрослого населения.

Интерес к проблеме ожирения повсеместно усиливается. Во всех средствах массовой информации встречаются формулировки: «Ожирение — эпидемия XXI века», «Ожирение — глобальная катастрофа» и другие. На сегодня санаторные программы, и в частности программа санатория «Ислочь» НАН Беларуси, дают возможность пройти начальный курс оздоровления и получить мотивацию для дальнейшего улучшения состояния здоровья, ориентируя отдыхающих на здоровый образ жизни. На начальном этапе оздоровления целесообразно проводить оценку антропометрических характеристик в сочетании с показателями состояния сердечно-сосудистой системы и вегетативной регуляции в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), что необходимо для дальнейшего мониторинга состояния здоровья.

Цель работы – провести антропометрическое и электрофизиологическое обследование участников оздоровительной программы, направленной на выявление и коррекцию последствий избыточной массы тела и ожирения.

Материалы и методы. На основе информированного согласия отдыхающие включались в оздоровительную программу в период пребывания в санатории «Ислочь». Критерии включения: осознанное желание перейти к здоровому образу жизни и начать оздоровительный процесс в период пребывания в санатории. Критерии исключения: онкологическая патология; психическая патология и психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ; наличие острой либо обострение любой хронической патологии; отказ от участия в исследовании. Участники программы получали направление в Институт физиологии НАН Беларуси для последующего обследования и динамического наблюдения.

На начальном этапе работы первичное обследование прошли 35 человек (мужчин — 11, женщин — 24), возраст 25–65 лет. Антропометрическое обследование включало измерение массы тела (кг) и роста (м) с использованием весов Tanita и ростомера медицинского РМ соответственно и расчет ИМТ (ИМТ = масса тела / рост^2). Все обследованные были разделены на группы в зависимости от ИМТ: 18–25 кг/м^2 (норма), 25–30 кг/м^2 (избыточная масса тела) и > 30 кг/м^2 (ожирение).

Оценку состояния миокарда проводили с помощью метода дисперсионного картирования ЭКГ [1, 2] с использованием аппаратно-программного комплекса «Экосан». Применяли программное обеспечение «Кардиовизор-06с» («Медицинские Компьютерные Системы», Россия). Метод основан на информационно-топологической модели микроколебаний сигнала ЭКГ, величина которых составляет 3–5 % от амплитуды зубца R и позволяет оценить характер и степень нарушений электрофизиологических свойств миокарда, обусловленных метаболическим состоянием сердечной мышцы. Эти показатели невозможно определить при регистрации классической ЭКГ. Суммарная величина площади отклонений G1−G9 образует интегральный показатель «Миокард», который варьирует в диапазоне 0–100 % (норма < 15 %). Интегральный индекс «Ритм» характеризует вариабельность значений RR интервалов и изменяется в диапазоне 0–100 % (норма < 40 %). Оценивали интегральные индексы «Миокард», «Ритм» и «Пульс» (норма 60–90 уд./мин). С помощью программного обеспечения «Варикард» проводили оценку ВРС [3] с анализом следующих показателей: частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов RR (SDNN, мс), коэффициент вариации (CV, %), индекс напряжения регуляторных систем (SI), индекс централизации (IC), число аритмий (N_{Arr}, %), мощность высокочастотной составляющей, показатель парасимпатической активности (HF, %), мощность низкочастотной составляющей, показатель симпатической активности (LF, %), мощность очень низкочастотных волн, показатель гормонально-метаболической активности (VLF, %), общая мощность спектра нейрогуморальной регуляции (TP), квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов (RMSSD, мс), показатель активности автономного контура регуляции (pNN50), период максимума спектра LF (LF max, с), показатель симпато-парасимпатического баланса (LF/HF). Адаптационные резервы обследуемых оценивали на основе интегрального показателя активности регуляторных систем (ПАРС), учитывающего отклонения показателей ВРС от нормы в баллах: 1–3 балла — удовлетворительные процессы регуляции, 4–5 баллов — функциональное

напряжение, 6–7 баллов — перенапряжение, 8–10 баллов — срыв адаптации. Норма < 4 баллов [3].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием параметрических либо непараметрических методов статистики в зависимости от нормального либо отклоняющегося от нормального распределения величин с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica 10.0 (Tibco, США). Соответственно результаты выражали в виде средних величин и средней ошибки (X ± Sx) либо в виде медиан и процентилей (Me [25; 75]). Сравнение между группами осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента либо U-критерия Манна–Уитни. Отличия между группами считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Основные характеристики обследованных лиц представлены в таблице 1. Группы обследованных мужчин и женщин были сопоставимы по среднему возрасту ((48,4 ± 4,4) и (47,2 ± 2,0) лет соответственно), а также по средним значениям ИМТ ((28,0 ± 1,8) и (29,5 ± 1,0) кг/м^2 соответственно).

Таблица 1 – Средние возрастные характеристики и биометрические показатели в группах мужчин и женщин при первичном обследовании, X ± Sx

Показатель	Группы		p
	Мужчины, n=11	Женщины, n=24	
Возраст, лет	48,4 ± 4,4	47,2 ± 2,0	>0,05
Рост, см	174,1 ± 1,7	165,8 ± 1,0*	**<0,05**
Масса тела, кг	84,8 ± 5,5	81,2 ± 3,0	>0,05
ИМТ, кг/м^2	28,0 ± 1,8	29,5 ± 1,0	>0,05

Примечание. Статистически значимые различия при p <0,05: * — от группы «Мужчины».

Как видно из данных таблицы 2, у мужчин с ожирением выявлены многочисленные статистически значимые сдвиги показателей ВРС, характеризующие отклонения от контроля (ИМТ в пределах нормы). Снижение показателя SDNN, который является мерой изменения ЧСС, отражая все циклические компоненты, ответственные за изменчивость ВРС, демонстрирует снижение адаптивных возможностей ВРС [3-5]. Снижение показателя CV указывает на снижение ВРС, что может свидетельствовать об усталости либо о подавлении вегетативной регуляции на фоне стресса. Сниженные значения SDNN и CV свидетельствуют об уменьшении функциональных резервов организма [3–5]. Повышение значения SI подтверждает напряжение регуляторных систем организма – наличие компенсированного дистресса.

Нарастание показателя IC свидетельствует о преобладании автономных (сегментарных) влияний в управлении процессом регуляции физиологических функций [3–5].

Относительно устойчивое срединное значение ПАРС соответствует напряжению функциональных систем на уровне донозологического и преморбидного (переходных) состояний в обследованных группах, но не выходит за пределы физиологической адаптации.

Таблица 2 – Показатели ВСР у мужчин в зависимости от ИМТ, Me [25; 75]

Показатель	Группы		p
	Мужчины с ИМТ 18–25	Мужчины с ИМТ > 30	
ЧСС, уд/мин	65,0 [48,0; 75,5]	75,0 [70,0; 78,0]	>0,05
SDNN, мс	119,2 [78,7; 184,5]	**28,3 [24,8; 44,9]***	**<0,05**
CV, %;	11,5 [7,5; 20,5]	**3,45 [3,25; 5,30]***	**<0,05**
SI, у. е.	11,5 [11,0; 18,0]	**206,5 [124,0; 301,0]***	**<0,05**
IC, у. е.	1,2 [0,6; 1,8]	**6,4 [5,2; 8,2]***	**<0,05**

Окончание табл. 2

ПАРС, у. е.	6,0 [6,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]	>0,25
N_{Art}, %	1,5 [0,8; 2,1]	0,55 [0,15; 0,80]	>0,05
Мощность HF, %	47,9 [36,3; 66,7]	**13,55 [11,10; 16,40]***	**<0,05**
Мощность LF, %	37,7 [29,0; 43,0]	36,35 [32,90; 41,00]	>0,99
Мощность VLF, %	13,0 [5,3; 20,7]	**51,9 [43,7; 55,0]***	**<0,05**
TP, мс^2	12318,0 [5254,0; 24830,0]	**732,0 [567,0; 2139,0]***	**<0,05**
RMSSD, мс	133,0 [89,0; 234,0]	**12,5 [10,0; 21,0]***	**<0,05**
pNN50, %	19,1 [8,6; 50,2]	**0,0 [0,0; 3,4]***	**<0,05**
LF max, с	20,7 [13,2; 22,0]	15,2 [12,7; 20,5]	>0,75
LF/HF	0,9 [0,5; 1,2]	**2,7 [2,3; 3,3]***	**<0,05**

Примечание. Статистически значимые различия при p <0,05: * — от группы мужчин с ИМТ 18 – 25.

При оценке показателей спектрального анализа ВРС у мужчин было выявлено статистически значимое снижение парасимпатической активности – мощность HF (%) в группе ожирения была в 3 раза ниже, чем в группе с нормальной массой тела, индекс LF/HF был статистически значимо повышен при ожирении.

Отмечено статистически значимое снижение вклада парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в общий вегетативный тонус по показателям RMSSD и pNN50.

Выявлено резкое 4-кратное нарастание мощности VLF (%) у мужчин с ожирением, что свидетельствовало о повышении активности нейрогуморальной регуляции – ангиотензиновой, терморегуляторной, хеморецептивной систем. Данный факт демонстрирует дополнительное привлечение ресурсов организма [3–5].

Статистически значимое снижение показателя TP у мужчин с ожирением может указывать на уменьшение внутренних ресурсов, необходимых для восстановления при заболеваниях и стрессах, а также на преобладание гипоергических вариантов реагирования [3–5].

Таким образом, у мужчин с ожирением общая мощность регуляции ВРС была снижена, отмечался сдвиг симпато-парасимпатического баланса в сторону преобладания симпатического отдела регуляции, а также нарастание стресс-индекса, характеризующее снижение адаптации и напряжение регуляторных систем. Проведение дисперсионного картирования ЭКГ у мужчин в зависимости от ИМТ не выявило статистически значимых отклонений (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели дисперсионного картирования ЭКГ у мужчин в зависимости от ИМТ, Me [25; 75]

Показатель	Группы		p
	Мужчины с ИМТ 18–25	Мужчины с ИМТ > 30	
Миокард, %	14,5 [10,5; 15,0]	13,0 [12,0; 14,5]	>0,50
Ритм, %	47,5 [23,5; 74,5]	46,0 [26,0; 54,0]	>0,75
Пульс, уд/мин	63,0 [49,5; 72,5]	75,5 [71,5; 79,5]	>0,05
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	122,5 [120,0; 142,5]	135,0 [122,5; 145,0]	>0,75
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80,0 [75,0; 80,0]	80,0 [80,0; 81,5]	>0,25

Результаты исследования ВРС у женщин представлены в таблице 4. У женщин с избыточной массой тела и ожирением отмечалась тенденция к уменьшению значений SDNN и CV, не достигающая статистической значимости, но по направленности изменений сходная с таковыми у мужчин. Показана вариабельность интегрального показателя ПАРС на уровне преморбидного (переходного) состояния при различных значениях ИМТ. При оценке параметров спектрального анализа ВРС была выявлена вариабельность значений LF (%) в зависимости от ИМТ. Колебания уровня LF (%), по-видимому, отражают нестабильность симпатической составляющей вегетативной регуляции у женщин с избыточной массой тела.

Таблица 4 – Показатели ВРС у женщин в зависимости от ИМТ, Me [25; 75]

Показатель	Группы			p
	Женщины с ИМТ 18–25	Женщины с ИМТ 25–30	Женщины с ИМТ > 30	
ЧСС, уд./мин	68,0 [62,0, 77,0]	72,0 [69,5; 77,0]	74,0 [71,0; 77,0]	>0,05
SDNN, мс	113,2 [20,4; 306,5]	43,3 [31,3; 55,0]	53,2 [27,5; 54,8]	>0,25
CV, %	14,5 [2,3; 31,5]	5,6 [3,6; 7,2]	6,3 [3,5; 6,8]	>0,25
SI, у. е.	44,0 [11,0; 335,0]	106,5 [34,5; 185,0]	34,0 [33,0; 212,0]	>0,75
IC, у. е.	0,8 [0,2; 4,8]	2,8 [1,6; 3,4]	0,4 [0,4; 4,0]	>0,25
ПАРС, у. е.	6,0 [4,0; 7,0]	**3,5 [2,0; 4,5]***	6,0 [5,0; 7,0]	**<0,05**
N_{Art}, %	0,8 [0,0; 3,3]	0,1 [0,0; 0,5]	0,3 [0,0; 0,3]	>0,25
Мощность HF, %	54,3 [17,2; 80,1]	26,9 [22,8; 38,8]	72,9 [20,2; 73,1]	>0,25
Мощность LF, %	23,1 [18,8; 47,4]	**39,85 [32,0; 43,7]***	18,2 [17,2; 25,3]	**<0,05**
Мощность VLF, %	22,6 [1,2; 35,4]	33,7 [22,5; 40,8]	10,0 [8,6; 50,4]	>0,05
TP, $мс^2$	10922,0 [404,0; 62592,0]	961,5 [743,0; 1788,5]	1901,0 [642,0; 2187,0]	>0,25
RMSSD, мс	151,0 [12,0; 328,0]	31,0 [19,5; 46,5]	60,0 [18,0; 66,0]	>0,25
pNN50, %	3,7 [0,0; 20,3]	1,1 [0,7; 10,5]	0,5 [0,0; 0,9]	>0,05
LF max, с	10,5 [7,5; 22,3]	14,2 [9,5; 24,1]	13,7 [13,3; 16,8]	>0,25
LF/HF	0,4 [0,2; 2,8]	1,4 [1,2; 1,6]	0,3 [0,2; 1,3]	>0,05

Примечание. Достоверные значимые различия при p <0,05: * — от группы женщин с ИМТ > 30.

Следует отметить, что избыточная масса тела и ожирение у женщин в меньшей степени влияли на показатели ВРС, чем это было показано выше у мужчин.

По данным дисперсионного картирования у женщин не было выявлено статистически значимых отличий в зависимости от ИМТ (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели дисперсионного картирования у женщин в зависимости от ИМТ, Me [25; 75]

Показатель	Группы			p
	Женщины с ИМТ 18–25	Женщины с ИМТ 25–30	Женщины с ИМТ > 30	
Миокард, %	16,0 [12,0; 20,0]	14,5 [14,0; 18,0]	14,0 [12,0; 15,0]	>0,25
Ритм, %	44,0 [26,0; 45,0]	30,5 [11,5; 41,5]	30,0 [22,0; 62,0]	>0,20
Пульс, уд./мин	74,0 [66,0; 81,0]	71,5 [69,5; 78,5]	72,0 [70,0; 77,0]	>0,50
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	125,0 [100,0; 140,0]	121,5 [118,5; 130,0]	130,0 [122,0; 132,0]	>0,25
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	79,0 [70,0; 80,0]	77,5 [71,5; 85,5]	81,0 [80,0; 90,0]	>0,05

Полученные данные соответствуют представлениям о причинах электрической нестабильности миокарда и напряжения регуляторных систем [4–6], а также результатам медицинского обследования лиц, страдающих ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа [7]. Очевидно, что выявление признаков формирующейся сердечно-сосудистой патологии целесообразно проводить на ранних этапах заболевания, когда актуальна своевременная инициация активного оздоровления и переход к здоровому образу жизни.

Заключение. Таким образом, по итогам проведенных электрофизиологических исследований было выявлено, что у мужчин с ожирением общая мощность спектра нейрогуморальной регуляции ВРС снижена, наблюдаются нарушение симпато-парасимпатического равновесия в

сторону преобладания симпатического отдела регуляции, нарастание стресс-индекса, характеризующее напряжение регуляторных систем. Вместе с тем электрофизиологические показатели миокарда у женщин при избыточной массе тела и ожирении остаются относительно стабильными. Полученные данные демонстрируют целесообразность проведения антропометрических и электрофизиологических исследований для инициации активного оздоровления, профилактики и выявления отклонений вегетативной регуляции на донозологическом уровне диагностики.

Список цитированных источников

1. Возможности метода дисперсионного картирования ЭКГ для оценки распространенности сердечно-сосудистых заболеваний / А. Н. Бритов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 3. – С. 98–105.

2. Иванов, Г. Г. Дисперсионное ЭКГ картирование: теоретические основы и клиническая практика / Г. Г. Иванов, А. С. Сула. – Москва : Техносфера, 2009. – 190 с.

3. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем : методические рекомендации / Р. Баевский [и др.] // Вестник аритмологии. − 2001. − Т. 24. − С. 69−85.

4. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / под ред. А. М. Вейна. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.

5. Яблучанский, Н. И. Вариабельность сердечного ритма. Помощь практическому врачу / Н. И. Яблучанскай, А. В. Мартыненко. – Харьков : КНУ, 2010. – 131 с.

6. Электрическая нестабильность миокарда: механизмы развития, диагностика, клиническое значение / А. В. Фролов [и др.]. – Минск : Беларус. навука, 2014. – 229 с.

7. Мохова, И. Г. Оценка вариабельности сердечного ритма во взаимосвязи с нарушениями пищевого поведения у женщин с разными типами ожирения и сахарным диабетом 2-го типа / И. Г. Мохова, Б. Б. Пинхасов, В. Г. Селятицкая // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38, № 3. – С. 43–48.

Heart rhythm and electrocardiogram dispersion mapping parameters in men and women entering the sanatorium «Isloch» for recuperation

Mityukova T. A.[1], Kokhan S. B.[1], Basalai A. A.[1], Kastiuchenka M. S.[1], Poluliakh O. Y.[1], Lemeshko Y. V.[1], Karpovich J. A.[2], Cheshik A. A.[2]

[1]The State Scientific Institution "Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Republic of Belarus;

[2]Republican sanatorium-resort Unitary Enterprise "Sanatorium Isloch" of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk region, Republic of Belarus

Rest in a sanatorium allows you to correct a number of chronic diseases, as well as to revise the usual way of life and stimulate the tendency to recovery. The aim of the work is to conduct an anthropometric and electrophysiological examination of the participants of a health improvement program aimed at identifying and correcting the consequences of overweight and obesity. Inclusion in the health improvement program was carried out in the sanatorium “Isloch”, further examination was carried out at the Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus. Heart rate variability (HRV) was assessed and electrocardiogram (ECG) variance mapping was performed. It was revealed that in obese men the total power of the spectrum of neurohumoral regulation of HRV is reduced and a shift of sympatho-parasympathetic balance towards the predominance of sympathetic regulation is registered, as well as an increase in stress-index. Myocardial electrophysiologic parameters in women were relatively stable. The data obtained demonstrate the expediency of anthropometric and electrophysiological studies for the initiation of active health improvement, prevention and detection of deviations in autonomic regulation in persons resting in a sanatorium.

Keywords: overweight, obesity, ECG dispersion mapping, heart rate variability.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.36-004.4:577.17

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕПТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Михайлова Е. И., Першенкова О. С., Шафорост А. С., Яцук М. Н.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. Целью этого исследования было изучение уровней лептина в сыворотке крови пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) в зависимости от тяжести поражения печени. Было проведено открытое исследование типа «случай-контроль», в котором приняли участие 130 пациентов с АБП, из которых с 91 (70 %) пациент имел признаки цирроза печени (ЦП) и 39 (30 %) пациентов признаки хронических стеатогепатитов. Группу контроля составил 41 здоровый донор. При АБП концентрация лептина оказалась существенно выше по сравнению с контролем. Однако значимых различий в концентрации маркера в зависимости от стадии АБП (стеатогепатит и ЦП) не обнаружено. В то же время уровень лептина резко снижался при декомпенсации ЦП, что соответствовало классу С по Чайлду–Пью. Прогрессивное увеличение лептина было тесно связано с возрастом, уровнями холестерина, триглицеридов и щелочной фосфатазы (ЩФ). Уровень маркера имел прямую положительную связь с массой тела и индексом массы тела (ИМТ) в группе пациентов с АБП на стадии стеатогепатита и ЦП без асцита.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, лептин, стеатогепатит, цирроз печени, классы по Чайлду–Пью.

Введение. Проявлениями АБП принято считать стеатоз, алкогольный гепатит (стеатогепатит), фиброз печени и ЦП. Одним из самых ранних и типичных проявлений АБП считают накопление в цитоплазме гепатоцитов большого количества липидных капель, которые делают печень восприимчивой к различным воспалительным медиаторам или иным токсическим агентам. Непосредственным результатом паренхиматозного липидоза является прогрессирование поражения печени с дальнейшей трансформацией стеатоза сначала в гепатит, а затем в фиброз печени и ЦП — терминальную стадию заболевания. Известно, что употребление алкоголя приводит к нарушению метаболизма липидов в печени, который реализуется несколькими путями, включая липогенез de novo, окисление жирных кислот, поглощение липидов и их экспорт в виде липопротеинов очень низкой плотности [1].

До недавнего времени полагали, что белая жировая ткань представляет собой лишь пассивную ткань для хранения дополнительной энергии в виде жира, однако не так давно появились сведения о том, что жировая ткань – это самостоятельный эндокринный и паракринный орган, который способен вырабатывать и секретировать различные гормоны, тем самым влияя на функцию различных органов и систем организма [2]. Гормоны, выделяемые белой жировой тканью, называются адипокинами и являются разновидностью цитокинов (небольших пептидных информационных молекул), которые играют заметную роль в регуляции иммунной, эндокринной, нервной и выделительной систем организма. Наиболее важными представителями адипокинов считают адипонектин, лептин, резистин, апелин, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-2 и др.

Лептин – белковый гормон, близкий по своей структуре к первому классу цитокинов и секретируемый жировыми клетками. Он является одним из главных иммунонейроэндокринных регуляторов и способен в значительной степени влиять на гомеостаз липидов, приводя к снижению их накопления в клетках печени. Лептин оказывает важное влияние на энергетический обмен в организме. Передача сигнала лептина в печени происходит через лептиновый рецептор b (LepRb) и приводит к активации оси AMP-активированной протеинкиназы (AMPK) и сигнального трансдуктора Stat3. Результатом активации пути AMPK/Stat3 является стимуляция окисления жирных кислот, уменьшение количества жирных кислот и подавление липогенеза de novo,

что в конечном итоге приводит к снижению содержания липидов в клетках печени [3]. Для иллюстрации можно привести результаты эксперимента на мышах, у которых в отсутствие лептина развивалось не только общее ожирение, но и жировая дистрофия печени [4].

Лептин усиливает фагоцитарную активность и выработку цитокинов купферовскими клетками и макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода, то есть участвует в запуске оксидативного стресса как нового этапа в патогенезе АБП. Лептин может рассматриваться в качестве предиктора развития стеатоза, воспалительных изменений и фиброза при АБП, однако результаты проведенных исследований неоднозначны и требуют дальнейшего подтверждения.

Цель работы – изучить уровень лептина в сыворотке крови пациентов с АБП в зависимости от тяжести поражения печени.

Материалы и методы. Было проведено открытое исследование типа «случай-контроль», в котором приняли участие 130 пациентов с АБП, из которых с 91 (70 %) пациент имел признаки ЦП и 39 (30 %) пациентов – признаки хронических стеатогепатитов.

Группу контроля составил 41 здоровый донор. Среди обследованных было 113 (66,08 %) мужчин и 58 (33,92 %) женщин. Медиана возраста составила 48 лет (минимальный возраст – 20 лет, максимальный возраст – 76 лет). Исходная характеристика исследуемой популяции представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Исходная характеристика исследуемой популяции

	Показатель	Группа 1 n=130	Группа 2 n=41
Возраст (Me, 95%ДИ)	Мужчины	52,00 (48,75–57,21)	32,00 (25,99–39,00)
	Женщины	48,00 (43,18–47,19)	40,00 (21,38–53,34)
Пол (абсолютное количество, %)	Мужчины	80 (61,53)	32 (78,05)
	Женщины	50 (38,47)	9 (21,95)

Диагноз АБП установлен в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 54 [5]. Тяжесть поражений печени определялась по результатам подсчета баллов по шкале Чайлда–Пью. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 24.03.2021). Добровольное информированное согласие было получено у каждого субъекта до включения в исследование.

Все пациенты, включенные в группу АБП, соответствовали критерию предшествующего и текущего употребления алкоголя, которое определялось как 21 или более порций в неделю для мужчин и 14 и более порций в неделю для женщин в течение 4 недель до включения в исследование (1 стандартная порция – 12 г абсентного алкоголя). Любые инфекционные процессы, гепатоцеллюлярная карцинома, гепатиты и ЦП иной, кроме алкогольной, этиологии явились критериями исключения.

У всех пациентов с АБП в лаборатории определяли показатели гематограммы, активность АЛТ, АСТ, ГГГТ, ЩФ, содержание глюкозы, общего билирубина, общего белка, альбумина, ферритина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), креатинина, МНО, ПИ.

Концентрацию лептина определяли методом ИФА с использованием набора реагентов Elabscience® Human LEP (Leptin) ELISA Kit (Elabscience, США) на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета. Анализы проводились в образцах сыворотки, собранных после стандартного клинического обследования и хранившихся при температуре –80 °С. Образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после не менее чем 12-часового голодания.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался тест Колмогорова–Смирнова. Ввиду того что распределение совокупности данных было отличным от нормального, непрерывные переменные

представлялись в виде медианы (Me) с указанием 95 % доверительного интервала (95 %ДИ). Достоверность различий между 3 и более независимыми выборками оценивалась с помощью множественного сравнения с использованием для количественных признаков критерия Крускала–Уоллиса.

Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню какого-либо признака, измеренного количественно, использовался критерий Манна–Уитни. Для апостериорного сравнения групп применялся критерий Данна. В качестве меры взаимозависимости между рядами рангов использовался коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ). На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Концентрация лептина у пациентов с АБП и здоровых добровольцев представлена в таблице 2. Оказалось, что при развитии АБП уровень лептина начинал значительно превышать таковой у здоровых добровольцев (p=0,0001).

Таблица 2 – Концентрация лептина у здоровых добровольцев и пациентов с алкогольными гепатитами и ЦП

Показатель	Здоровые добровольцы		Пациенты с АБП		Пациенты с гепатитом		Пациенты с ЦП	
	Me	95%ДИ	Me	95%ДИ	Me	95%ДИ	Me	95%ДИ
Лептин, пг/мл	841,35	303,47–1544,82	2150,32	1656,57–3039,63	3003,50	1745,02–4161,23	1898,33	1414,81–2785,63

При множественном сравнении значений лептина у здоровых добровольцев и пациентов с АБП на разных стадиях ее развития (гепатиты и ЦП) обнаружены существенные различия (p=0,0001).

При последовательном сравнении концентрация лептина у пациентов с алкогольными гепатитами и ЦП оказалась существенно выше таковой у здоровых добровольцев (p<0,0001, p=0,01 соответственно). Значительные различия в значениях лептина у пациентов с алкогольными гепатитами и ЦП не наблюдались (p=0,09).

При распределении пациентов с алкогольным ЦП по тяжести заболевания согласно классификации Чайлда–Пью медиана значений лептина при классе А составила 1905,53 (95%ДИ:1049,71–5230,34) пг/мл, классе В – 2614,76 пг/мл (95%ДИ: 1709,48–4420,32) пг/мл и классе С – 848,36 (95%ДИ:579,15 1685,17) пг/мл. При множественном сравнении по уровням лептина между группами были выявлены существенные различия (p=0,0001). При последовательном сравнении лептин показал значительно более низкие значения при классе С по сравнению с таковыми при классе В и классах А и В в совокупности (p=0,01 и p=0,02 соответственно). Концентрация лептина у пациентов с ЦП в зависимости от тяжести заболевания согласно классификации Чайлда–Пью представлена на рисунке 1. В группе пациентов с АБП лептин показал положительную корреляцию с возрастом пациентов (p=0,006), ЩФ (p=0,03), холестерином (p=0,02) и триглицеридами (p=0,03).

Корреляционный анализ между уровнем лептина и характеристиками пациентов с АБП представлен в таблице 3.

В группе пациентов с АБП на стадии стеатогепатита и ЦП без асцита системный лептин показал положительную корреляцию с массой тела пациентов (τ=0,23; 95ДИ: –0,05–0,41; p=0,01) и ИМТ (τ=0,21; 95ДИ: –0,03–0,39; p=0,03). Таким образом, при АБП концентрация лептина оказалась существенно выше по сравнению с контролем. Однако значимых различий в концентрации маркера в зависимости от стадии АБП (стеатогепатит и ЦП) не обнаружено. В то же время уровень лептина резко снижался при декомпенсации ЦП, что соответствовало классу С по Чайлду–Пью. Прогрессивное увеличение лептина было тесно связано с возрастом, уровнями холестерина, триглицеридов и ЩФ. Уровень циркулирующего лептина имел прямую связь с массой тела и ИМТ в группе пациентов с АБП на стадии стеатогепатита и ЦП без асцита. Однако ИМТ вряд ли связан с жировой тканью, даже в отсутствие асцита, поскольку обычно, как уже доказано, пациенты с ЦП часто истощены и могут быть чрезмерно гидратированы. Таким образом, это отношение может, по крайней мере частично, быть отражением тяжести заболевания.

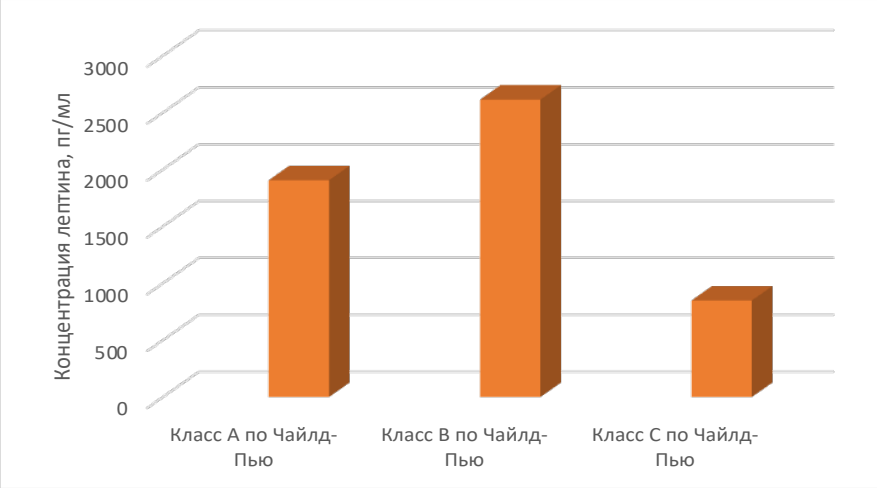


Рисунок 1 – Концентрация лептина у пациентов с ЦП в зависимости от тяжести заболевания согласно классификации Чайлда–Пью

Таблица 3 – Корреляционный анализ между уровнем лептина и характеристиками пациентов с АБП

Показатель, единица измерения	τ (коэффициент корреляции по Кендаллу)	95% ДИ	p
Возраст, лет	0,163	0,034–0,274	0,0055
Билирубин общий, мкмоль/л	-0,0090	–0,206–0,0057	0,0900
АСТ, Ед/л	–0,0469	–0,0162–0,0744	0,4254
АЛТ, Ед/л	–0,00271	–0,01370–0,08600	0,6442
ЩФ, Ед/л	–0,135	–0,234 – –0,025	0,0259
ГГТП, Ед/л	–0,0115	–0,136–0,102	0,8485
Общий белок, г/л	–0,0059	–0, 122–0,114	0,9191
Альбумин, г/л	0,076	–0,580–0,209	0,2383
ПИ	0,099	–0,0345–0,216	0,0988
Креатинин, мкмоль/л	0,111	0,00369–0,24000	0,0664
Холестерин, ммоль/л	0,142	0,00388–0,25000	0,0232
Ферритин, мкг/л	–0,0201	–0,155–0,0896	0,7345
ЛПНП, ммоль/л	–0,00926	–0,186–0,152	0,9069
Триглицериды, ммоль/л	0,163	–0,00711–0,29100	0,0349
МНО	–0,101	–0,2500–0,0305	0,1816
Глюкоза, ммоль/л	0,0654	–0,0503–0,1680	0,2743
Лейкоциты, 10^9/л	–0,0737	–0,1890–0,0507	0,2130
СОЭ, мм/ч	–0,00895	–0,1300–0,0947	0,8788

Несмотря на то что литературные данные по лептину весьма противоречивы, результаты нашего исследования совпадают с некоторыми из них. Так, в ряде исследований продемонстрировано, что для алкогольного ЦП свойственны более высокие уровни лептина. Предполагается, что это может быть связано с тем, что алкоголь может увеличивать массу жировой ткани и стимулировать секрецию лептина. Повышенные значения маркера при АБП могут служить индикаторами степени воспаления, окислительного стресса и резистентности к инсулину. В других исследованиях, напротив, показано, что уровень лептина при ЦП или понижался, или вообще не отличался от контроля. Важно отметить, что эти исследования включали только здоровый контроль и не изучали, в отличие от нашего исследования, уровень маркера при алкогольных стеатогепатитах. Одной из возможных причин таких противоречивых результатов могут явиться различия исследуемых групп по гендерному составу, так как часть исследований указывает гендерные различия в уровнях системного лептина при АБП, хотя другие, напротив, такую связь не подтверждают. С другой стороны, системный лептин положительно коррелирует с ИМТ у пациентов с ЦП. Показано, что у пациентов с ЦП, получающих недостаточное питание, уровень лептина в сыворотке

ниже, чем у пациентов, получающих соответствующее питание. Это говорит о том, что антропометрические переменные и статус питания тесно связаны с уровнем сывороточного лептина, что следует учитывать при его анализе у пациентов с ЦП. Не менее противоречивые результаты получены при изучении корреляции уровней циркулирующего лептина с тяжестью заболевания и дисфункцией печени. В некоторых исследованиях повышенный уровень лептина был выявлен у пациентов мужского пола с более высоким классом по Чайлду–Пью [6]. Другое исследование описывает преходящее повышение уровней лептина на ранних стадиях поражения печени, которые опускаются до нормальных значений у пациентов с далеко зашедшим заболеванием. Существуют исследования, которые вообще не выявили никаких ассоциаций лептина с классом ЦП по шкале Чайлда–Пью [7] или демонстрировали более низкие значения у пациентов с печеночной декомпенсацией.

Заключение. Лептин может стать новым биомаркером прогрессирования АБП. При злоупотреблении алкоголем по мере формирования и увеличения тяжести АБП отмечается прогрессивный рост уровней лептина, которые достигают максимальных значений при алкогольном гепатите, а затем снижаются на стадии декомпенсации алкогольного ЦП.

Следует отметить, что этот адипокин тесно связан с ИМТ и состоянием питания, а не только с функцией печени.

Список цитированных источников

1. Gao, B. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets / B. Gao, R. Bataller // Gastroenterology. – 2011. – 141. – P. 1572–1585.

2. Leptin Deficiency Contributes to the Pathogenesis of Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice / T. Xiaobing [et al.] // Am. J. Pathol. – 2012. – N. 181(4). – P. 1279–1286.

3. Balasubramaniyan, V. Role of leptin on alcohol-induced oxidative stress in Swiss mice / V. Balasubramaniyan, N. J. Kalaivani Sailaja // Nalini Pharmacol/ Res. – 2003. – N 47(3). – P. 211–216.

4. Association of Serum Adiponectin, Leptin, and Resistin Concentrations with the Severity of Liver Dysfunction and the Disease Complications in Alcoholic Liver Disease / B. Kasztelan-Szczerbinska [et al.] // Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. – 2013. – N 1. – P. 12.

5. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения : клинический протокол : утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017 № 54. – Минск. – 167 с.

6. Serum leptin is a biomarker of malnutrition in decompensated cirrhosis / V. Rachakonda [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – N 11. – P. 142–148.

7. Plasma cytokine levels imbalance in cirrhotic patients with impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. A prospective study / D. Garcia-Compean [et al.] // Ann. Hepatol. – 2014. – N 13. – P. 403–410.

Serum leptin content in patients with alcoholic liver disease depending on the stage and severity of the disease

Mikhailova E. I., Pershenkova O. S., Shaforost A. S., Jatsuk M. N.
Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

The aim of this study was to investigate serum leptin levels in ALD patients depending on the severity of liver damage. The study material was 130 patients with ALD, of which 91 (70 %) patients had signs of liver cirrhosis and 39 (30 %) patients had signs of chronic steatohepatitis. The control group consisted of 41 healthy donors.

Leptin concentrations were significantly higher in ALD compared to controls. However, no significant differences in the marker concentration depending on the stage of ALD (steatohepatitis and cirrhosis) were found. At the same time, leptin level was sharply decreased in liver cirrhosis decompensation, which corresponded to Child–Pugh class C. The progressive increase in leptin was closely related to age, cholesterol, triglyceride and alkaline phosphate levels. Marker levels had a direct positive relationship with body weight and BMI in the group of patients with ALD at the steatohepatitis stage and liver cirrhosis without ascites.

Keywords: alcoholic liver disease, leptin, steatohepatitis, cirrhosis, Child-Pugh classes.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.13–089

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КАРБОКСИАНГИОГРАФИИ ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

С. В. Мшар [1], С. А. Алексеев [2]

[1]Учреждение здравоохранения «Брестская областная клиническая больница», Брест, Республика Беларусь.
[2]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Выполнен анализ эндоваскулярных вмешательств за 2022–2023 годы у 87 пациентов старше 60 лет с атеросклерозом артерий нижних конечностей. В исследовании пациенты разделены на группы (41 пациент с использованием CO_2-ангиографии, 46 пациентов с йодконтрастной ангиографией). При эндоваскулярных вмешательствах выполнялись баллонная ангиопластика и стентирование. Удалось снизить объем йодконтрастного препарата в группе CO_2-ангиографии (в 1-й группе 30,0 [26,3;42,2] мл, во 2-й группе 150,0 [126,8;168,4] мл, $p<0,0001$). Уменьшение объема йодконтрастного препарата позволило снизить риск развития контраст-индуцированной нефропатии. Показано, что CO_2 является альтернативным контрастным веществом и безопасным в использовании.

Ключевые слова: карбоксиангиография, эндоваскулярные вмешательства, йодконтрастный препарат, облитерирующий атеросклероз, контраст-индуцированная нефропатия.

Введение. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей занимает третье место в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы по причинам смерти и инвалидности. С увеличением возраста отмечается рост заболеваемости облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и достигает 20 % в возрастной группе старше 70 лет, помимо этого отмечается увеличение тяжелой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), хронической болезни почек (по данным NHANES за 1999–2004 гг.) в США распространенность хронической болезни почек в группе населения 70–79 лет составляет 16,5 %, а в группе старше 80 лет – 51,1 %), сахарного диабета [1, 2].

Учитывая высокие риски периоперационных осложнений и летальности в группе пациентов пожилого и старческого возраста все большую роль приобретают рентгенэндоваскулярные методы лечения облитерирующего атеросклероза. К сожалению, применение йодконтрастных препаратов не обходится без таких осложнений, как аллергические реакции и контраст-индуцированная нефропатия.

Контраст-индуцированная нефропатия – острое повреждение почек, обусловленное нефротоксическим действием йодированного рентгеноконтрастного вещества, характеризующееся увеличением уровня креатинина на 25 % от исходного или на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) в течение 24–48 ч после введения йодконтрастного препарата. Пожилой возраст, наличие сахарного диабета, предшествующая почечная недостаточность, сердечная недостаточность являются наиболее важными немодифицируемыми факторами риска развития контраст-индуцированной нефропатии. Модифицируемыми факторами риска являются объем йодконтрастного вещества, гипотония, дегидратация, гипоальбуминемия, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, нефротоксических антибиотиков [3].

Применение йодконтрастных препаратов осложняется контраст-индуцированной нефропатией приблизительно в 20 % случаев при сопутствующей почечной недостаточности, а

госпитальная летальность пациентов с контраст-индуцированной нефропатией составляет около 7 % [3].

Отсутствие нефротоксичности и аллергических реакций на CO_2 в значительной мере расширяет возможности безопасного выполнения ангиографии пациентам высокого риска развития контраст-индуцированной нефропатии и при наличии аллергии на йодконтрастные препараты.

Первое использование углекислого газа (CO2) в артериографии датировано 70-ми годами 20-го столетия Hawkins, с появлением цифровой субстрационной ангиографии данный метод получил широкое распространение в ангиологии и прошел эволюцию от мануального шприцевого введения до использования автоматических инъекционных систем [4]. CO_2 – нетоксичный, негорючий газ, его вязкость ниже йодконтрастных препаратов в 400 раз, растворимость в крови в 20–30 раз выше, чем у кислорода.

Цель работы – изучить эффективность и безопасность применения углекислого газа в качестве контрастного вещества при эндоваскулярных вмешательствах на артериях нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. На базе учреждения здравоохранения «Брестская областная клиническая больница» нами выполнено когортное ретроспективное исследование эндоваскулярных вмешательств за 2022–2023 гг. у 87 пациентов старше 60 лет с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В исследовании пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 41 пациент с использованием карбокси-ангиографии (CO_2-ангиографии), 2-я группа — 46 пациентов с йодконтрастной ангиографией.

Критериями включения в исследование являются степень ишемии конечности 2б–4 по Фонтейну–Покровскому, наличие показаний к эндоваскулярной или гибридной реваскуляризации конечности, согласие пациента на вмешательство. Дополнительными критериями включения в 1-ю группу являются наличие аллергической реакции на йодконтрастные препараты и гипертиреоидизм. Критериями исключения из исследования являются наличие необратимых ишемических изменений конечности, показание к высокой ампутации, отказ пациента от вмешательства.

Всем пациентам перед эндоваскулярным вмешательством выполнялось ангиографическое исследование нижних конечностей, измерение лодыжечно-плечевого индекса до и после операции, определение уровня креатинина до операции и через 48 ч после операции, произведена оценка выделительной функции почек (расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта), оценивались клинический и технический успех лечения, наличие осложнений (местные осложнения – болевой синдром при введении контраста (оценивался по визуально-аналоговой шкале боли от 0 до 10 баллов), дистальная эмболизация CO_2 висцеральных органов и абдоминальная ишемия, кровотечение, гематома, тромбоз зоны интервенции; общие осложнения – развитие контраст-индуцированной нефропатии, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, полиорганной недостаточности, смерть). Оперативные вмешательства выполнялись в условиях ангиографической операционной с использованием ангиографа Siemens Artis Zee Biplane. Эндоваскулярные вмешательства выполнялись под местной анестезией пункционным доступом, гибридные вмешательства выполнялись под спинномозговой анестезией из открытого доступа.

Йодконтрастные препараты (йогексол) вводились мануально: на подвздошном сегменте 15–20 мл, на бедренном, подколенном сегменте и артериях голени 7–10 мл контрастного вещества на разовое введение. CO_2-ангиография при эндоваскулярных вмешательствах на артериях нижних конечностей производилась при помощи автоматического CO_2-инъектора Angiodroid и с возвышенным ножным концом операционного стола (3–5°). С учетом нашего опыта выполнения диагностической CO_2-ангиографии и возникновения выраженного болевого синдрома нами был модифицирован протокол введения CO_2, был уменьшен объем вводимого CO_2. Данные модифицированного протокола CO_2-ангиографии приведены в таблице 1. С целью медицинской профилактики контраст-индуцированной нефропатии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и клиническим рекомендациям по медицинской профилактике и лечению контрастиндуцированной нефропатии Российской ассоциации нефрологов за 12 ч до вмешательства и в течении 12 ч после вмешательства пациентам со сниженной функцией почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) проводилась внутривенная инфузия физиологического раствора хлорида натрия со скоростью 1 мл/кг/ч, в остальных случаях – оральная регидратация 2,5 л/сут, за 2 суток до вмешательства пациентам с сахарным диабетом отменялся метформин. Интраоперационно внутриартериально всем пациентам болюсом вводилось 5000 МЕ нефракционированного гепарина с целью медицинской профилактики тромботических осложнений.

Таблица 1 – Протокол CO_2-ангиографии в зависимости от локализации

Локализация	Рекомендовано производителем Angiodroid		Модифицированный протокол			
	Объем CO_2 для промывки системы (мл)	Объем CO_2 для контрастирования (мл)	Давление в системе (мм рт. ст.)	Объем CO_2 для промывки системы (мл)	Объем CO_2 для контрастирования (мл)	Давление в системе (мм рт. ст.)
Подвздошные артерии	10–15	40	250	10–15	25–30	250
Бедренно-подколенный сегмент	20	30	240	20	20–25	240
Артерии голени	20	30	240	20	20–25	240

В послеоперационный период все пациенты получали аспирин (75 мг) и клопидогрел (75 мг), аторвастатин (20–40 мг).

После извлечения инструментов и интродьюсера в случае эндоваскулярного вмешательства осуществлялся мануальный компрессионный гемостаз с наложением на 24 ч давящей повязки, при гибридных вмешательствах пункционное отверстие ушивалось.

Обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0. Проверку данных на нормальность распределения осуществляли с помощью теста Шапиро–Уилка. При нормальном распределении признака использовали методы параметрической статистики. Оценку достоверности разности сравниваемых величин проводили на основании величины критерия Стьюдента. Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики – Манна–Уитни (U). Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5 % ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение. В настоящем исследовании производилась оценка демографических показателей пациентов (пол и возраст), степени ишемии конечности, наличия факторов риска облитерирующего атеросклероза и сопутствующих заболеваний (курение, гиперхолестеринемия, наличие сахарного диабета, ишемической болезни сердца со стенокардией напряжения, инфаркта миокарда и инфаркта мозга в анамнезе, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, анемии). По клинико-демографическим показателям группы сопоставимы. Значимые различия между группами получены по следующим показателям: перенесенный инфаркт мозга в анамнезе в 1-й группе у 5 (12,2 %), во 2-й – у 0 ($p=0,0157$), хроническая болезнь почек в стадии 3а и выше в 1-й группе у 23 (57,5 %), во 2-й – у 12 (26 %) ($p=0,0047$). В 1-ю группу (CO_2-ангиографии) включены 2 пациента с аллергическими реакциями на йодконтрастные препараты и 1 пациент с гипертиреозом, которым противопоказано введение йодконтрастных препаратов Данные по характеристике пациентов приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов групп CO_2- и йодконтрастной ангиографии

Характеристика	Группа 1 CO_2-ангиографии, n=41	Группа 2 йодконтрастной ангиографии, n=41	p
Мужчины	28 (68,3 %)	31 (67,4 %)	0,9450
Средний возраст	(70,14 ± 7,89) лет	(69,5 ± 7,17) лет	0,6900
Хроническая артериальная недостаточность 2Б	3 (7,3 %)	5 (10,9 %)	0,2560
Хроническая артериальная недостаточность 3	24 (58,5 %)	22 (47,8 %)	0,2390
Хроническая артериальная недостаточность 4	14 (34,2 %)	19 (41,3 %)	0,5610
Лодыжечно-плечевой индекс до операции	0,41±0,19	0,40±0,16	0,7890
Ишемическая болезнь сердца	37 (90,24 %)	40 (86,9 %)	0,6380
Инфаркт миокарда в анамнезе	11 (31 %)	8 (17,4 %)	0,2930
Фибрилляция предсердий	7 (17 %)	8 (17,4 %)	0,9720
Артериальная гипертензия	41 (100 %)	44 (95,6 %)	0,1340
Инфаркт мозга в анамнезе	5 (12,2 %)	0 (0 %)	0,0157
Хроническая артериальная недостаточность ФК 2–3 по NYHA	13 (31,7 %)	13 (21,7 %)	0,2780
Сахарный диабет	17 (41,4 %)	16 (34,8 %)	0,5950
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2	23 (56 %)	12 (26 %)	0,0047
Курение	26 (63,4 %)	27 (58,7 %)	0,6580
Гиперхолестеринемия	20 (48,7 %)	19 (41,3 %)	0,4890
Анемия	11 (26,8 %)	10 (21,7 %)	0,5850

По данным диагностической ангиографии выявлено распределение пациентов по типу поражения TASC II целевого сегмента реваскуляризации: в 1-й группе TASC II A — 12 пациентов (29,2 %), B — 13 (31,7 %), C — 12 (29,2 %), D — 4 (9,9 %); во 2-й группе TASC II A — 22 пациента (47,9 %), B — 12 (26,1 %), C — 10 (21,7 %), D — 2 (4,3 %). Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Вмешательства выполнялись как на одном сегменте, так и многоуровневые. Статистически значимых различий в группах сравнения по уровню реваскуляризации не выявлено, данные приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Уровень реваскуляризации

Уровень вмешательства		Группа 1 CO_2-ангиографии, n=41		Группа 2 йодконтрастной ангиографии, n=46		p
Одноуровневые вмешательства	Подвздошный	61 %	13 (31,7 %)	69,6 %	19 (41,3 %)	0,359
	Бедренный		7 (17,1 %)		12 (26,1 %)	0,315
	Подколенный		3 (7,3 %)		1 (2,2 %)	0,260
	Берцовый		2 (4,9 %)		0 (0 %)	0,136
Многоуровневые вмешательства	Подвздошно-бедренный	39 %	4 (9,8 %)	30,4 %	2 (4,4 %)	0,327
	Бедренно-подколенный		5 (12,2 %)		6 (13 %)	0,625
	Подколенно- берцовый		7 (17 %)		6 (13 %)	0,911

При эндоваскулярных вмешательствах в группах CO_2- и йодконтрастной ангиографии на артериях подвздошного и бедренного сегмента выполнялись баллонная ангиопластика и стентирование артерий (баллонорасширяемыми на общей подвздошной артерии и нитиноловыми стентами без медикаментозного покрытия на уровне наружной подвздошной и поверхностной бедренной артерии), на подколенном и берцовом сегменте выполнялась изолированно баллонная ангиопластика (баллонами без медикаментозного покрытия). В 1-й группе у 2 пациентов выполнялась одномоментная реваскуляризация подвздошного сегмента и почечной артерии. Гибридные вмешательства при многоуровневом поражении выполнены в 1-й группе у 5 пациентов (3 случая эндоваскулярного вмешательства на подвздошном сегменте и открытых операций на бедренном сегменте, 2 случая открытых вмешательств на бедренном сегменте и эндоваскулярных вмешательств на подколенном сегменте), во 2-й группе у 3 пациентов (2 случая эндоваскулярного вмешательства на подвздошном сегменте и открытых операций на бедренном сегменте, 1 случай открытого вмешательства на бедренном сегменте и эндоваскулярного вмешательства на подколенном сегменте). Эндоваскулярные вмешательства выполнялись под местной анестезией, гибридные вмешательства выполнялись под спинальной анестезией.

Несмотря на тяжелую коморбидность и наличие ишемии по Фонтейну–Покровскому у большинства пациентов с хронической артериальной недостаточностью 3–4 в обеих группах достигнут технический и клинический успех в 97,5 % случаев. В обеих группах в 100 % случаев удалось избежать высоких ампутаций.

Прирост лодыжечно-плечевого индекса в группе CO_2-ангиографии составил 0,33 ± 0,2, в группе йодконтрастной ангиографии – 0,35 ± 0,18.

Продолжительность госпитализации в обеих группа значимо не отличалась: в 1-й группе средняя продолжительность госпитализации (16,3 ± 12,16) дня, во 2-й группе (12,3 ± 7) дня.

Продолжительность операции между группами значительно не отличается (в группе 1 продолжительность операции (88,62 ± 16,12) мин, в группе 2 – (75,69 ± 36,9) мин).

В нашем исследовании удалось значительно снизить объем использованного йодконтрастного препарата в группе CO_2-ангиографии (в 1-й группе среднее количество контрастного препарата 30,0 [26,3;42,2] мл, во 2-й группе – 150,0 [126,8;168,4] мл, $p<0,0001$). В 1-й группе в 3 случаях удалось выполнить эндоваскулярные вмешательства без использования йодконтрастных препаратов (у пациентов с аллергической реакцией на йодсодержащие препараты и гипертиреозом). Уменьшение объема йодконтрастного препарата в 1-й группе пациентов позволило в значительной мере снизить риск развития контраст-индуцированной нефропатии (в группе 1 контраст-индуцированная нефропатия развилась в 2 (4,8 %) случаев, в группе 2 – в 10 (21,7 %) случаев), так прирост креатинина через 48 ч в 1-й группе составил 2,0 [0,1;8,5] мкмоль/л, во 2-й группе — 18,8 [16,3;21,3] мкмоль/л ($p<0,0001$).

Одним из местных осложнений при CO_2-ангиографии является болевой синдром при введении углекислого газа. Так, в группе 1 (CO_2-ангиографии) у 3 пациентов болевой синдром по визуальной аналоговой шкале боли 6 баллов, 3 пациента – 7 баллов. В группе 2 выше 3 баллов по визуальной аналоговой шкале боли не отмечалось. Болевой синдром носит обратимый характер, купировался в течение 5 мин после введения CO_2.

В обеих группах выявлено по 1 случаю тромбоза стента и по 1 случаю дистальной эмболии атеротромботическими массами в ранний послеоперационный период, выполнена успешная тромбаспирация и баллонная ангиопластика зоны тромбоза. В 1-й группе раневых осложнений не отмечалось, во 2-й группе – 2 случая гематомы области артериальной пункции (место пункционного дефекта ушито из открытого доступа).

В послеоперационный период в 1-й и 2-й группах летальных исходов, инфаркта миокарда и инфаркта мозга не было.

В последние десятилетия с улучшением эндоваскулярной техники отмечается увеличение количества эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей у пациентов пожилого и старческого возраста, что ведет к увеличению использования йодконтрастных препаратов и риска развития контраст-индуцированной нефропатии. В нашем ретроспективном исследовании впервые в Беларуси проведен анализ безопасности и эффективности CO_2-ангиографии при эндоваскулярных вмешательствах на артериях нижних конечностей в группе пациентов пожилого и старческого возраста.

Сравнивая результаты нашей работы по предотвращению контраст-индуцированной нефропатии с результатами исследований других авторов, мы получили сопоставимые результаты: достоверное снижение объема использования йодконтрастных препаратов и частоты развития контраст-индуцированной нефропатии в группе

CO_2-ангиографии 4,8 % по сравнению с группой йодконтрастной ангиографии (21,7 %) (по данным исследования Tim Jakobi и соавторов (2020) контраст-индуцированная нефропатия в группе CO_2-ангиографии развилась в 6,6 %, в группе йодконтрастной ангиографии – в 19,6 %, в исследовании Evilia Stegemann и соавторов (2016) контраст-индуцированная нефропатия в группе CO_2 ангиографии развилась в 5 %, в группе йодконтрастной ангиографии – 19 %) [5, 6]. Во всех случаях контраст-индуцированная нефропатия купирована водной нагрузкой без применения гемодиализа. При оценке рисков развития контраст-индуцированной нефропатии выявлено, что относительный риск контраст-индуцированной нефропатии в группе 2 составил 4,46 [95 %ДИ: 1,04–19,16].

При выполнении CO_2-ангиографии зачастую возникает болевой синдром при внутриартериальной инъекции газа, что приводит к движению конечности и возникновению артефактов и снижению качества изображения. На качестве CO_2-ангиографии при аортографии и артериографии таза негативно сказываются артефакты перистальтики и газированность кишечника. Качество изображения оценивалось по предложенной Masahiko Fujihara (2014) схеме: тип I – сосуд и стеноз визуализируется, локализация и степень стеноза полностью определяются, тип II – сосуд контрастируется, но степень стеноза невозможно определить, тип III – четко не контрастируется сосуд, невозможно оценить локализацию стенотического поражения (рисунок 1) [7].

Наше исследование показало, что качество изображения йодконтрастной ангиографии превосходит CO_2-ангиографические изображения. Так, типа I в 1-й группе 11 (26,8 %), во 2-й группе – 38 (82,6 %), типа II в 1-й группе 27 (65,8 %), во 2-й группе – 8 (17,4 %), типа III в группе CO_2-ангиографии в 3 (7,4 %) случаях с наложением на изображение артефактов перистальтики кишечника и движения конечности. Однако комбинированное применение CO_2- и йодконтрастного препарата позволило улучшить качество получаемого ангиографического изображения и уменьшить объем применения йодсодержащего контрастного вещества со 150 мл во 2-й группе до 30 мл в 1-й группе.

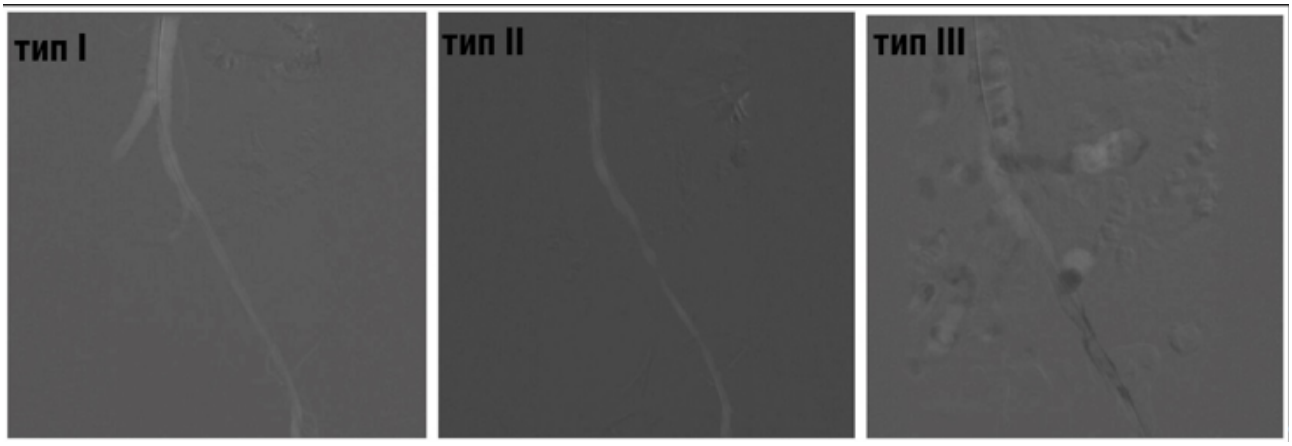


Рисунок 1 – Оценка качества изображения при CO_2-ангиографии

Стоит отметить и низкую стоимость применения углекислого газа в качестве контрастного вещества. Так, стоимость заправки баллона CO_2 на 3 кг составляет 40 белорусских рублей (не менее 50 ангиографических исследований), а стоимость 100 мл йогексола (Омнипак) — около 45 белорусских рублей.

Заключение. Риск развития контраст-индуцированной нефропатии обусловливает оценку функции почек при планировании эндоваскулярного вмешательства с применением йодконтрастных препаратов. Углекислый газ является альтернативным контрастным веществом и, как показало наше исследование, безопасным в использовании. Не было зарегистрировано ни одного случая CO_2-эмболии висцеральных артерий, коронарных артерий и артерий головного мозга.

Применение комбинированной CO_2 ангиографии безопасно в сочетании с йодсодержащими контрастными препаратами и позволяет уменьшить объем йодконтрастного препарата и снизить риск развития контраст-индуцированной нефропатии.

Снижение объема вводимого CO_2 позволило уменьшить болевой синдром при карбоксиангиографии.

Список цитированных источников

1. Safety of Contemporary Percutaneous Peripheral Arterial Interventions in the Elderly / B. R. Plaisance [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. Intv. – 2011. – Vol. 4 (6). – P. 694–701.
2. Bowling, B. C. Epidemiology of Chronic Kidney Disease Among Older Adults: A Focus on the Oldest Old / C. B. Bowling, P. Muntner // J. Gerontol. Sci. Med. Sci. – 2012. – Vol. 67, N 12. – P. 1379–1386.
3. Mehran, R. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk / R. Mehran, E. Nikolsky // Kidney International. – 2006. – Vol. 69. – P. 11–15.
4. Hawkins, I. F. Carbon Dioxide Digital Subtraction Arteriography / I. F. Hawkins // AJR. – 1982. – Vol. 139. – P. 19–24.
5. Feasibility and impact of carbon dioxide angiography on acute kidney injury following endovascular interventions in patients with peripheral artery disease and renal impairment / T. Jakobi [et al.] // J. Nephrol. – 2021. – Vol. 34 (3). – P. 811–820.
6. Carbondioxide-Aided Angiography Decreases Contrast Volume and Preserves Kidney Function in Peripheral Vascular Interventions / E. Stegemann [et al.] // Angiology. – 2016. – Vol. 67 (9). – P. 875–81.
7. Endovascular Therapy by CO2 Angiography to prevent Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease: A Prospective Multicenter Trial of CO_2 Angiography Registry / M. Fujihara [et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. – 2015 – Vol. 85, N 5. – P. 870–877.

Effectiveness and safety of carboxyangiography in endovascular interventions on lower limb arteries in elderly patients

Mshar S. V.[1], Alexeev S. A.[2]
[1]Brest Regional Hospital, Brest, Republic of Belarus,
[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

To assess the safety and effectiveness of using carbon dioxide as a contrast agent during endovascular interventions on the lower extremities in elderly patients.

An analysis of endovascular interventions for 2022–2023 was performed in 87 patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities. Patients were divided into groups (41 patients using CO_2, 46 patients with iodine contrast).

For endovascular interventions balloon angioplasty and stenting were performed. It was possible to reduce the volume of iodine contrast agent in the CO_2 angiography group. Reducing the volume of iodine contrast decreased the risk of developing contrast-induced nephropathy. CO_2 is an alternative contrast agent and is safe to use.

Keywords: carboxyangiography, endovascular interventions, iodine contrast, obliterating atherosclerosis, contrast-induced nephropathy.

Поступила 05.06.2024

УДК 616-018.2-007.17:618.3

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Небышинец Л. М.

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

Реферат. В последнее время в акушерской практике все больший интерес уделяется недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ), а именно ее роли в развитии акушерской патологии. Несмотря на высокую распространенность соединительнотканной дисплазии среди населения, она характеризуется низкой распознаваемостью. В работе проведена оценка частоты встречаемости фенотипических признаков нДСТ у беременных, которые можно выявить при первичном осмотре. Поскольку для прогноза течения заболевания и развития осложнений решающее значение имеют висцеральные проявления соединительнотканной дисплазии, выявление внешних признаков нДСТ имеет вспомогательное значение для формирования групп лиц, нуждающихся в дальнейшем обследовании и проведении профилактических мероприятий.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, внешние фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, миопия.

Введение. Под термином «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» в русскоязычной литературе объединяется группа гетерогенных состояний, возникающих вследствие различных повреждений структуры и функции соединительной ткани, приводящих к нарушению формообразования органов и систем, имеющих прогредиентное течение и определяющих особенности формирования различной ассоциированной патологии: деформаций грудной клетки и позвоночника, костно-хрящевой дисплазии, патологических изменений мышечной системы, изменений сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, почек, глаз, кожи, ЛОР-органов [1, 2]. Следует отметить, что в МКБ-10 нДСТ в отдельную рубрику не выделена. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов на территории Российской Федерации диагноз устанавливается по ведущему заболеванию, клиническому синдрому и/или симптому, соответствующему МКБ-10. Для того, чтобы подчеркнуть полиорганность/полисистемность клинических проявлений нДСТ, в разделе «Диагноз» указывается нозология, послужившая причиной обращения за медицинской помощью, и далее перечисляются все выявленные патологические состояния, присущие нДСТ и имеющие код по МКБ-10, при этом нДСТ указывается как фоновое заболевание – «Другие уточненные системные поражения соединительной ткани» (М35.8) [1].

Распространенность нДСТ составляет 20 %. Считается, что отдельные внешние проявления дисморфогенеза соединительной ткани встречаются у 85,4 % молодых людей [1]. Как правило, в возрасте старше 35 лет новые фенотипические признаки дисморфогенеза уже не появляются, а у абсолютного большинства пациентов с нДСТ основную проблему составляют определяющие инвалидизацию пациентов и летальные потери в группе осложнения клинических синдромов [1, 2].

По данным ряда авторов, частота встречаемости патологии беременности (угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность, преждевременный разрыв плодных оболочек и другие) у женщин с нДСТ значительно выше, чем у здоровых, и составляет около 85 % [3]. Проведенные ранее исследования продемонстрировали, что наличие сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, оказывает влияние на течение беременности, родов и перинатальные исходы, приводя к более частому развитию хронической гипоксии плода и различных инфекционных заболеваний во время беременности, дистрессу плода при родоразрешении [4].

К сожалению, несмотря на высокую распространенность нДСТ среди населения, распознаваемость ее не превышает 2,4 % [3]. Поэтому актуальным является исследование по изучению встречаемости внешних фенотипических признаков нДСТ, которые возможно выявить при первом осмотре беременной, для дальнейшего ее обследования с целью уточнения диагноза нДСТ и проведения мероприятий по профилактике акушерских и перинатальных осложнений.

Цель работы – оценить частоту встречаемости внешних фенотипических признаков нДСТ у практически здоровых беременных.

Материалы и методы. Проведено открытое проспективное обсервационное исследование среди беременных, обратившихся за консультативной помощью в учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом минской области». Использован метод случайной выборки.

Исследование одобрено Комитетом по этике государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (протокол № 1 от 06.02.2020) в рамках выполнения темы НИР «Разработать метод медицинской профилактики самопроизвольного аборта и преждевременных родов у беременных с дисплазией соединительной ткани».

Критерии включения: женщины репродуктивного возраста с одноплодной беременностью; отсутствие на момент обследования острых заболеваний и обострения хронических заболеваний, активных жалоб на нарушение самочувствия, сохраненная трудоспособность.

Критерии невключения: беременные с тяжелой сопутствующей экстрагенитальной патологией; беременные с многоплодной беременностью; отказ от подписания информированного согласия.

Критерии исключения: моногенные формы нарушений соединительных тканей, отказ от ответов на вопросы, осмотра или инструментального обследования; наличие на момент обследования острых заболеваний или обострения хронических заболеваний.

В исследование вошли 92 практически здоровые беременные. Практически здоровыми считались беременные, у которых на момент обследования не было острых заболеваний; имевшиеся хронические заболевания находились в стадии ремиссии.

Выявление признаков нДСТ проводилось в соответствии с национальными клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани» на основании оценки основных признаков дисморфогенеза, свидетельствующих о системном вовлечении соединительной ткани: костных, кожных, мышечных, суставных, глазных, со стороны сердечно-сосудистой системы, респираторной системы, органов брюшной полости, малого таза, мочевыделительной системы, системы кроветворения [2].

Наличие признаков дисплазии со стороны костно-мышечной системы, включающее деформацию грудной клетки, сколиоз, прямую спину, Х- и О-образную деформацию нижних конечностей, оценивали при общем осмотре, а также с использованием отвеса. Высокое или готическое небо, лицевые дисморфии (долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия) диагностировали при осмотре беременных. Наличие арахнодактилии как одного из главных маркеров нДСТ определяли по тестам «запястья» и «большого пальца»: тест «большого пальца» положительный, если дистальная фаланга большого пальца выступает за ульнарный край ладони; тест «запястья» положительный, если дистальные фаланги I и V пальцев частично перекрещиваются при обхвате запястья. Долихостеномелию – непропорционально длинные конечности – диагностировали путем вычисления индексов «длина кисти/рост» > 11 % и «длина стопы/рост» > 15 %. Мобильность суставов оценивалась по модифицированным критериям, которые предусматривают поэтапное исследование тестов: пассивное приведение большого пальца через сторону до соприкосновения с предплечьем; разгибание мизинца на 90°; переразгибание в локтевых суставах на 10°; переразгибание в коленных суставах на 10°; способность коснуться ладонями пола, не сгибая колени. Для скрининга использовался модифицированный счет P. Beighton: 1 балл – патологическое переразгибание одного сустава на одной стороне. Показатель от 0 до 3 баллов расценивался как вариант физиологической нормы, 4 и более баллов – гипермобильность. Гипермобильность 1-го плюснефалангового сустава способствует возникновению hallus valgus – главного клинического признака поперечного плоскостопия. Варикозное расширение вен нижних конечностей, миопию, смещение носовой перегородки,

плоскостопие, тонкую и/или бархатистую кожу, атрофические стрии выявляли при сборе анамнеза, осмотре пациентов и анализе амбулаторных карт. Наиболее часто выявляемые малые аномалии развития или стигмы дизэмбриогенеза – приросшие мочки ушей, мягкие ушные раковины, патологический прикус, нарушение роста зубов, диспропорцию пальцев стоп с hallux valgus – выявляли при общем осмотре и сборе анамнеза. Оценку растяжимости кожи производили на тыле кисти, кончике носа, лбу: гиперрастяжимость кожи – безболезненное ее оттягивание более 2–3 см в области тыла кисти и/или на лбу либо возможность формирования кожной складки на кончике носа (тенденция к растяжимости кожи – безболезненное оттягивание кожи на 2,5–3,0 см в области тыла кисти и/или на лбу). Всем обследуемым женщинам выполнялась эхокардиография с допплеровским исследованием кровотока и ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства. Индекс массы тела (ИМТ) оценивался с учетом веса пациенток до беременности [1, 2, 5, 6]. На этапе установления наличия нДСТ при оценке внешних признаков дисморфогенеза перечень костных, кожных и суставных проявлений соединительнотканной дисплазии для исключения гипердиагностики ограничивался лишь маркерами, вошедшими в согласованные экспертами национальные клинические рекомендации. Таким образом, наличие нДСТ или многофакторных нарушений соединительной ткани диагностировали в случае выявления 6 и более признаков дисморфогенеза (внешних и/или висцеральных), включающих изменения 3 и более различных органов из разных систем организма, после исключения моногенных наследственных синдромов (синдромов с согласованными диагностическими критериями) [2].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft, США), Microsoft Office, Excel 2016, MedCalc 15.8 (MedCalc Software, Бельгия). Соответствие нормальному распределению количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественных показателей данные предоставлены в виде среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (SD), при распределении, отличном от нормального, — в формате медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3), качественные показатели представлены в виде частоты (%). Сравнение количественных данных двух независимых групп проводили с помощью теста Манна–Уитни. По категориальным признакам группы сравнивали попарно при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Оценивали относительный риск (ОР) и статистическую значимость ОР, исходя из значений 95% доверительного интервала (95% ДИ). Построение ROC-кривой проводилось для установления порогового значения количества признаков дисморфогенеза у беременных с нДСТ, определения площади под ROC-кривой area under curve (AUC), оценки специфичности и чувствительности предложенной прогностической модели в точке порогового значения. При проверке гипотез статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Формирование выборки исследования и ее характеристика представлены на рисунке 1. В результате проведенного исследования нДСТ в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [2] была выявлена у 39,1 % (56/92) обследованных беременных, вошедших в основную (экспонированную) группу. В группу сравнения (неэкспонированную) было включено 36 беременных без нДСТ. Сравниваемые группы по возрасту были сопоставимы: возраст беременных в основной группе составил 31 [27; 34] год и достоверно не отличался от возраста женщин группы сравнения — 30 [26; 35] лет ($p>0,05$). ИМТ у беременных экспонированной группы и женщин без нДСТ составил соответственно 24,2 [21,3; 27,3] и 27,5 [23,8; 29,9]. U-тест Манна–Уитни был проведен для сравнения ИМТ у обследованных беременных: ИМТ у женщин с нДСТ оказался достоверно ниже, чем у беременных группы сравнения ($z=2,65$; $p=0,008$). Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что у пациентов с соединительнотканной дисплазией отмечается более низкая масса тела: так, в частности, было установлено, что у 45 % пациентов молодого возраста регистрировался дефицит массы тела [7]. У беременных экспонированной группы соматические заболевания, ассоциированные с нДСТ, являющиеся висцеральными проявлениями системного вовлечения соединительной ткани (пролапс митрального клапана и малые аномалии сердца, варикозная болезнь, нефроптоз, аномалии формы желчного пузыря, миопия, грыжи и пролапсы органов), встречались достоверно чаще, чем у беременных без соединительнотканной дисплазии ($p<0,05$) (таблица 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Экстрагенитальная патология, рассматриваемая в рамках соединительнотканной дисплазии, у обследованных беременных

Заболевание	Экспонированная группа, N=56, % (n)	Неэкспонированная группа, N=36, % (n)	p
Пролапс митрального клапана и малые аномалии сердца	42,9 (24)	16,7 (6)	0,01
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, вульвы, малого таза, развившаяся в молодом возрасте	30,4 (17)	8,3 (3)	0,02
Нефроптоз	28,6 (16)	8,3 (3)	0,03
Аномалии формы желчного пузыря	53,6 (30)	22,2 (8)	0,00
Миопия	64,3 (36)	27,8 (10)	0,00
Грыжи и пролапсы органов	25,0 (14)	0,0 (0)	0,00
Недостаточность кардии желудка	7,1 (4)	0,0 (0)	0,15

В среднем на одну беременную основной группы приходилось в 3,1 раза больше висцеральных фенотипических проявлений соединительнотканной дисплазии, чем на одну беременную группы сравнения: индекс коморбидности в экспонированной группе составил 2,5±1,2, в неэкспонированной группе — 0,8±0,8 (p=0,00).

Для оценки связи между изучаемой экстрагенитальной патологией и наличием соединительнотканной дисплазии рассчитывался ОР, для оценки значимости ОР — границы 95% доверительного интервала (95% ДИ): выявленная связь расценивалась как статистически значимая (p<0,05), если ДИ не включал 1 (таблица 2).

Таблица 2 – Риск наличия нДСТ при выявлении экстрагенитальной патологии, рассматриваемой в рамках соединительнотканной дисплазии

Заболевание	ОР (95% ДИ)
Пролапс митрального клапана и малые аномалии сердца	2,6 (1,2–5,7)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, вульвы, малого таза, развившаяся в молодом возрасте	3,6 (1,1–11,5)
Нефроптоз	3,4 (1,1–10,9)
Аномалии формы желчного пузыря	2,4 (1,2–4,7)
Миопия	2,3 (1,3–4,1)
Грыжи и пролапсы органов	18,8 (1,2–306,1)

При анализе полученных данных было установлено, что риск наличия нДСТ у беременных с пролапсом митрального клапана и малыми аномалиями сердца, варикозной болезнью, развившейся в молодом возрасте, нефроптозом, аномалиями формы желчного пузыря и миопией в сравнении с беременными без указанной патологии оказался статистически значимо в 2,3–3,6 раза выше ($p<0,05$). Несмотря на статистически значимое более частое выявление грыж и пролапсов органов у беременных экспонированной группы, риск наличия нДСТ при грыжах и пролапсах органов является неопределенным из-за большого разброса данных в диапазоне значений ДИ.

Для исследования фенотипа в изучаемых группах проводилось изучение костных, кожных и суставных проявлений соединительнотканной дисплазии. Кроме внешних проявлений системного вовлечения соединительной ткани, указанных в национальных клинических рекомендациях, использовались диагностические критерии, применяемые в терапевтической практике [2, 5, 6] (таблица 3).

Таблица 3 – Внешние фенотипические признаки соединительнотканной дисплазии у обследованных беременных

Признак	Экспонированная группа; N=56, % (n)	Неэкспонированная группа; N=36, % (n)	p
Тенденция к растяжимости кожи	21,4 (12)	13,9 (5)	0,42
Тонкая, просвечивающая кожа	42,9 (24)	11,1 (4)	0,00
Атрофические стрии	8,9 (5)	0,0 (0)	0,15
Множественность пигментных пятен	7,1 (4)	8,3 (3)	1,00
Бархатистая кожа	10,7 (6)	11,1 (4)	1,00
Отслойка сетчатки	8,9 (5)	0,0 (0)	0,15
«Голубые» склеры	14,3 (8)	5,6 (2)	0,30
Высокое и готическое небо	17,9 (6)	0 (0)	0,08
Нарушение роста зубов	32,1 (18)	11,1 (4)	0,02
Аномалии прикуса	57,1 (32)	27,8 (10)	0,01
Малые или приросшие мочки ушей	39,3 (22)	22,2 (8)	0,11
Гипермобильность суставов	21,4 (12)	11,1 (4)	0,27
Вывихи, подвывихи, повторяющиеся в одном и более суставах	10,7 (6)	0,0 (0)	0,08
Плоскостопие	16,1 (9)	5,6 (2)	0,19
Х- или О-образное искривление ног	8,9 (5)	0 (0)	0,15
Сколиоз	32,4 (18)	2,8 (1)	0,00
Прямая спина	8,9 (5)	0,0 (0)	0,15
Деформация грудной клетки	7,1 (4)	0,0 (0)	0,15
Боли в позвоночнике	30,4 (17)	8,3 (3)	0,02
«Хруст» в суставах	50,0 (28)	11,1 (4)	0,00
Диспропорция пальцев стоп	19,6 (11)	8,3 (3)	0,23
Повышенная ломкость ногтей	42,9 (24)	33,3 (12)	0,39
Искривление носовой перегородки	39,3 (22)	16,7 (6)	0,04

Окончание табл. 3

Частые носовые кровотечения	16,1 (9)	5,6 (2)	0,19
Увеличение продольных размеров тела (долихостеномелия)	26,8 (15)	2,8 (1)	0,00
Арахнодактилия	12,5 (7)	0,0 (0)	0,04

Как представлено в таблице 3, из 26 изученных внешних проявлений системного вовлечения соединительной ткани у обследованных беременных с нДСТ достоверно чаще встречались девять признаков: тонкая, просвечивающая кожа, нарушение роста зубов, аномалии прикуса, сколиоз, боли в позвоночнике, «хруст» в суставах, искривление носовой перегородки, долихостеномелия и арахнодактилия ($p<0,05$). Для оценки связи между установленными достоверно чаще встречающимися внешними фенотипическими проявлениями нДСТ и наличием соединительнотканной дисплазии рассчитывался ОР, для оценки его значимости – границы 95% ДИ (таблица 4).

Таблица 4 – Риск наличия нДСТ при выявлении внешних фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии

Признак	ОР (95% ДИ)
Тонкая, просвечивающая кожа	3,9 (1,5–10,2)
Нарушение роста зубов	2,9 (1,1–7,9)
Аномалии прикуса	2,1 (1,2–3,7)
Сколиоз	11,6 (1,6–82,9)
Боли в позвоночнике	3,6 (1,1–11,5)
«Хруст» в суставах	4,5 (1,7–11,8)
Искривление носовой перегородки	2,4 (1,1–5,2)
Увеличение продольных размеров тела (долихостеномелия)	9,6 (1,3–69,9)
Арахнодактилия	9,7 (0,6–165,4)

Из достоверно чаще устанавливаемых внешних проявлений нДСТ (таблица 4) статистически значимых различий не было выявлено по одному — арахнодактилия: нижний уровень 95% ДИ менее 1. Полученные данные, вероятно, могут быть объяснены тем, что арахнодактилия и некоторые другие проявления соединительнотканной дисплазии (например, килевидная деформация грудной клетки и вальгусная деформация стопы) являются наиболее значимыми диагностическими признаками синдрома Марфана, имеющими более высокий балл по сравнению с другими частыми в популяции и менее специфичными для указанного синдрома признаками [2].

В последующем анализе для установления порогового значения количества признаков дисморфогенеза у беременных с нДСТ были отобраны восемь достоверно чаще встречающихся внешних фенотипических признаков системного вовлечения соединительной ткани и миопия как патология, наиболее часто встречающаяся у пациентов с нДСТ (таблица 1) и выявляемая без дополнительного обследования при сборе анамнеза и анализе амбулаторных карт. Для установления оптимального порогового значения количества признаков дисморфогенеза у беременных с нДСТ, оценки специфичности и чувствительности предложенной прогностической модели применялся метод ROC-анализа (рисунок 2). Согласно требованиям доказательной медицины, высокой статистической значимости соответствуют тесты, диагностическая чувствительность и/или диагностическая специфичность которых ≥ 70 % и показатель AUC $\geq 0,7$.

В результате построения ROC-кривой было определено оптимальное пороговое значение количества признаков дисморфогенеза при наличии нДСТ — два и более признака из числа установленных достоверно чаще встречающихся: тонкая, просвечивающая кожа, нарушение роста зубов, аномалии прикуса, сколиоз, боли в позвоночнике, «хруст» в суставах, искривление носовой перегородки, долихостеномелия, миопия. Чувствительность (Se%) и специфичность (Sp%) предложенной прогностической модели составили соответственно 70,5 и 100 %. Для получения численного значения клинической значимости теста применялся показатель AUC: согласно полученным данным, площадь под ROC-кривой составила 0,861 (AUC=0,861), ДИ — 0,805–0,916, что характеризует качество теста как «очень хорошее» ($p=0,00$).

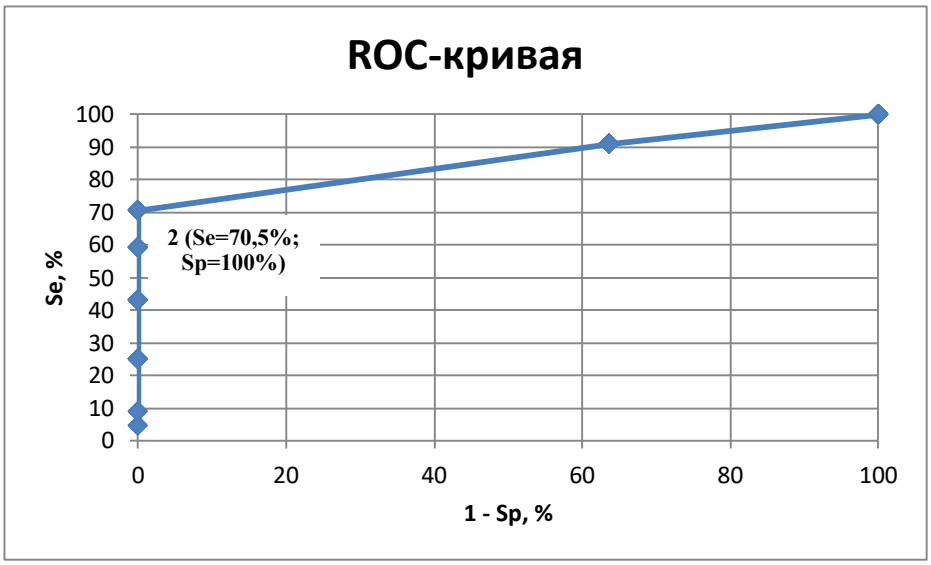


Рисунок 2 – Оптимальное пороговое значение количества признаков дисморфогенеза при наличии нДСТ

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало, что при наличии у беременных пролапса митрального клапана и малых аномалий сердца, варикозной болезни, развившейся в молодом возрасте, нефроптоза, аномалий формы желчного пузыря и миопии вероятность имеющейся у них нДСТ в 2,3–3,6 раза выше, чем у женщин без указанных заболеваний.

Из 26 изученных внешних проявлений системного вовлечения соединительной ткани у беременных с нДСТ диагностически значимыми оказались восемь достоверно чаще встречающихся признаков, выявляемых при осмотре и сборе анамнеза: тонкая, просвечивающая кожа, нарушение роста зубов, аномалии прикуса, сколиоз, боли в позвоночнике, «хруст» в суставах, искривление носовой перегородки, долихостеномелия.

В связи с тем, что для прогноза течения нДСТ и развития осложнений, в том числе и акушерских, решающее значение имеют висцеральные проявления соединительнотканной дисплазии, выявление внешних признаков нДСТ имеет вспомогательное значение для формирования групп лиц, нуждающихся в дальнейшем обследовании и проведении профилактических мероприятий. Было установлено, что при наличии двух и более признаков системного вовлечения соединительной ткани из девяти достоверно чаще встречающихся (восемь внешних фенотипических признаков и миопия, выявляемые при осмотре и сборе анамнеза) с чувствительностью 70,5 % можно предположить наличие нДСТ и рекомендовать дальнейшее обследование для подтверждения диагноза. При наличии только одного признака из числа девяти указанных выше можно сделать заключение об отсутствии нДСТ (специфичность 100 %). Предложенная прогностическая модель характеризуется высокой статистической значимостью: диагностическая чувствительность и/или диагностическая специфичность ≥ 70 % и показатель AUC ≥ 0,7 (AUC=0,861).

На этапе прегравидарной подготовки и/или при постановке на учет при беременности необходимо проводить оценку наличия у женщин тонкой, просвечивающей кожи, нарушения роста зубов, аномалий прикуса, сколиоза, болей в позвоночнике, «хруста» в суставах, искривления носовой перегородки, долихостеномелии и миопии как признаков системного вовлечения соединительной ткани с целью своевременной диагностики нДСТ и заблаговременного проведения профилактических мероприятий для улучшения исходов беременности.

Список цитированных источников

1. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) // Терапия. – 2019. – № 7 (33). – С. 9–42.

2. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани : национальные клинические рекомендации / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т ; Е. Л. Трисветова [и др.]. – Минск : ДокторДизайн, 2015. – 59 с.

3. Ильина, И. Ю. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани / И. Ю. Ильина, А. А. Чикишева // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – № 3 (3). – С. 182–188.

4. Небышинец, Л. М. Гестационные осложнения и перинатальные исходы у женщин с диспластикозависимыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы: сб. науч. тр / Л. М. Небышинец, И. В. Зеленко, А. В. Берещенко; БГМУ. – Минск, 2021. – Вып. 11: БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. – С. 52–57.

5. Ганцева, Х. Х. Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов / Х. Х. Ганцева, Р. И. Хусаинова, А. В. Тюрин // Медицинский совет. – 2022. – № 16 (21). – С. 156–161.

6. Земцовский, Э. В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце (аналитический обзор) / Э. В. Земцовский. – Санкт-Петербург, 2007. – 80 с.

7. Друк, И. В. Дефицит массы тела в группе пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / И. В. Друк, Г. И. Нечаева, Т. Л. Резиновская // Терапия. 2020. – № 6. – С. 52–58.

Phenotypic markers of connective tissue dysplasia in obstetric practice

Nebyshynets L. M.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Recently, in obstetric practice, increasing interest has been paid to the role of undifferentiated connective tissue dysplasia (uCTD) in the development of obstetric pathology. Connective tissue dysplasia is characterized by low recognizability. The paper evaluates the frequency of occurrence of phenotypic signs of uCTD in pregnant women, which can be detected during an initial examination. Since visceral manifestations of uCTD are crucial for the prognosis of the course of the disease, the identification of external signs of uCTD is of auxiliary importance for the formation of groups of people in need of further examination and preventive measures.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, external phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, myopia.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.36-004.4:577.17

ИНТЕРЛЕЙКИН- 6 И АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Першенкова О. С., Михайлова Е. И., Липская Е. А., Голубых Н. М., Лавренова А. С.

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. При алкогольной болезни печени (АБП) концентрации ИЛ-6 были достоверно повышены по сравнению с контролем, причем концентрация ИЛ-6 была самой высокой при наличии цирроза печени (ЦП). Маркер резко возрастал при декомпенсации ЦП, что соответствовало классу С по Чайлду-Пью. Прогрессивное увеличение ИЛ-6 тесно связано с ростом воспалительного процесса и снижением синтетической функции печени, так как маркер показал достоверную прямую корреляцию с уровнем печеночных ферментов и острофазовых показателей и обратную – с уровнем протромбинового индекса. Полученные данные расширяют наши представления о патогенезе АБП и позволяют предположить полезность ИЛ-6 в качестве маркера прогнозирования течения АБП.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, тяжесть поражения печени, интерлейкин-6.

Введение. В настоящее время около 80 % случаев ЦП в индустриальных странах прямо или косвенно обусловлено алкоголем [1]. Среднесуточное употребление алкогольных напитков в эквиваленте 40–80 г этанола на протяжении 10–12 лет приводит к АБП [2]. АБП включает в себя стеатоз, стеатогепатит, ЦП и гепатоцеллюлярную карциному. Почти все клинические формы АБП сопровождаются развитием фиброза в результате персистирующего воспаления, вызванного этанолом. В ответ на воздействие алкоголя и его метаболитов высвобождается целый каскад цитокинов, запускающих процессы воспаления, фиброгенеза и фибролиза, что приводит к избыточному накоплению внеклеточного коллагена [3].

К основным провоспалительным цитокинам, участвующим в ремоделировании внеклеточного матрикса, можно отнести ИЛ-6. ИЛ-6 является плейотропным цитокином, экспрессирующимся во многих провоспалительных клетках в ответ на различные стимулы. Он участвует в регуляции большого количества биологических процессов, включая формирование инсулинорезистентности и развитие воспаления. ИЛ-6 относят к гепатоцитактивирующим факторам, известно о его способности индуцировать синтез провоспалительных (острофазных) белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок. В нормальных физиологических условиях в печени цитокины продуцируются в минимальных концентрациях [4]. Однако различные патофизиологические стимулы, такие как накопление в клетках печени липидов, свободных радикалов, а также поступление в печень кишечных эндотоксинов, способствуют увеличению содержания провоспалительных молекул, например ИЛ-6. ИЛ-6 способен стимулировать воспаление, а также регулировать апоптоз и некроз клеток печени, индуцировать фиброз. ИЛ-6 играет важную роль в активации Т-клеточного ответа, способствуя развитию воспаления, которое ассоциировано с широким рядом заболеваний. С этой точки зрения он представляется потенциальным медиатором воспаления при АБП. В более ранних исследованиях получены данные протективной роли данного цитокина при фиброзе печени, поскольку он способствует пролиферации гепатоцитов и их защите от окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [5]. Однако опубликованные данные о роли ИЛ-6 в патофизиологических механизмах прогрессирования АБП и их возможности использования в качестве маркеров прогноза развития ЦП неоднозначны и требуют дальнейшего подтверждения.

Цель работы – зучить содержание ИЛ-6 в сыворотке крови при АБП в зависимости от тяжести поражения печени.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование вошел 171 пациент, среди которых было 113 (66,08 %) мужчин и 58 (33,92 %) женщин. Медиана возраста пациентов составила 48 лет (минимальный возраст – 20 лет, максимальный возраст – 76 лет). Все пациенты были разделены на 3 группы. В группу исследования 1 вошел 91 (53,21 %) пациент с алкогольным ЦП, в группу исследования 2 — 39 (22,81 %) пациентов с алкогольным стеатогепатитом, в группу контроля — 41 (23,98 %) здоровый донор. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета. До включения в исследование все пациенты подписывали форму информированного согласия. Из исследования исключали пациентов с хроническими заболеваниями печени неалкогольной этиологии.

Верификация диагноза и этиологии ЦП производилась в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017 № 54 [6]. Все пациенты, включенные в группу гепатитов и ЦП, употребляли алкоголь более 4 стандартных доз в сутки для мужчин, более 2 стандартных доз в сутки для женщин до включения в исследование (1 стандартная порция — 12,7 мл этанола). Для оценки тяжести алкогольного ЦП использовалась шкала Чайлда–Туркотта–Пью.

У всех пациентов определяли показатели общего анализа крови, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, содержание глюкозы, общего билирубина, общего белка, альбумина, ферритина, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, креатинина, МНО, протромбинового индекса. Концентрацию ИЛ-6 определяли методом ИФА с использованием набора реагентов «интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия). Референсные значения для ИЛ-6 составляли менее 6 пг/мл. Анализы проводились в образцах сыворотки, собранных после стандартного клинического обследования и хранившихся при температуре –80 °С. Образцы крови брали из локтевой вены утром натощак после не менее чем 12 ч голодания. Определение цитокина проводили на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере при помощи пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США, лицензионный номер 12334567). Для определения формы распределения использовался тест Колмогорова–Смирнова. Ввиду того, что распределение совокупности данных было отличным от нормального, непрерывные переменные представлялись в виде медианы (Me) с указанием 95% доверительного интервала (95%ДИ). Сравнение количественных данных двух и более независимых выборок проводился при помощи непараметрических критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Данна. В качестве меры взаимозависимости между рядами рангов использовался коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ). На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования установлено, что уровень ИЛ-6 был в пределах нормальных значений у 40 (97,43 %) здоровых добровольцев, у 24 (61,54 %) пациентов с АБП на стадии гепатита и у 26 (28,58 %) пациентов с АБП на стадии ЦП. При множественном сравнении между группами обнаружены существенные различия ($p<0,0001$). При последовательном сравнении значимые различия имели место между группами здоровых добровольцев и пациентов с АБП на стадии гепатита, здоровых добровольцев и пациентов с АБП на стадии ЦП, пациентов с АБП на стадии гепатита и ЦП ($p<0,0001$, $p<0,0001$ и $p=0,0009$ соответственно). Значения ИЛ-6 у здоровых добровольцев и пациентов с АБП представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Концентрация ИЛ-6 у здоровых добровольцев и пациентов с АБП

Показатель	Здоровые добровольцы		АБП на стадии гепатита		АБП на стадии ЦП	
	Me	95%ДИ	Me	95%ДИ	Me	95%ДИ
ИЛ-6, пг/мл	2,00	1,60–2,79	4,94	3,15–9,26	15,19	12,17–22,14

Пациенты с АБП на стадии ЦП, классифицированного как класс А по Чайлду–Пью, имели медиану значений ИЛ-6 на уровне 7,07 (95%ДИ: 3,27–24,44) пг/мл, класс В — 14,51 (95%ДИ: 11,87–18,64) пг/мл и С — 32,21 (95%ДИ: 12,13–49,61) пг/мл. При множественном сравнении между группами не обнаружены существенные различия ($p=0,0963$). При последовательном сравнении концентрация ИЛ-6 превосходила таковую у пациентов с АБП на стадии ЦП с классом С по сравнению с классом В и классом А и В в совокупности ($p=0,006$ и $p=0,003$ соответственно). На рисунке 1 представлена концентрация ИЛ-6 у пациентов с АБП на стадии ЦП в зависимости от класса тяжести по Чайлду–Пью.

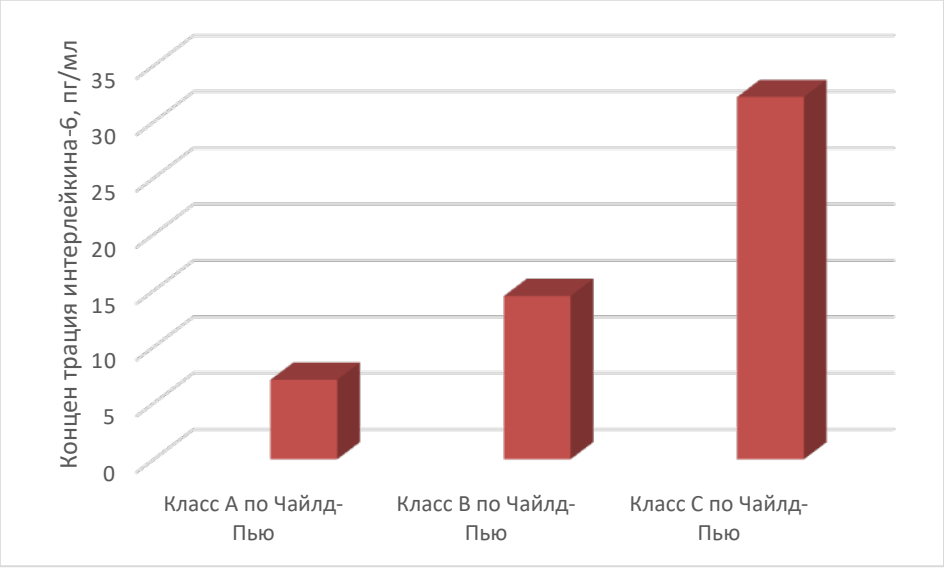


Рисунок 1 – Концентрация ИЛ-6 у пациентов с АБП на стадии ЦП в зависимости от класса тяжести по Чайлду–Пью

Среди пациентов с АБП на стадии ЦП значения ИЛ-6 показали положительную корреляцию с уровнями общего билирубина (P=0,002), аспартатаминотрансферазы (P=0,001), аланинаминотрансферазы (P=0,041), ферритином (P=0,0003), СОЭ (P=0,025), лейкоцитами (P=0,0190), креатинином (P=0,0191) и отрицательную корреляцию — с уровнем протромбинового индекса (P = 0,032).

Корреляционный анализ между уровнями ИЛ-6 и характеристиками пациентов с АБП на стадии ЦП представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Корреляционный анализ между уровнем ИЛ-6 и лабораторными показателями у пациентов с ЦП

Показатель	γ (коэффициент корреляции по Кендаллу)	95% ДИ	P
Возраст	0,072	–0,068–0,254	0,3113
Индекс массы тела	–0,004	–0,156–0,134	0,9487
Билирубин общий	0,226	0,0410–0,372	0,0017
Аспартатаминотрансфераза	0,253	0,101–0,390	0,0005
Аланинаминотрансфераза	0,147	0,00479–0,288	0,0412
ЩФ	0,045	–0,0970–0,190	0,5430
ГГТП	–0,141	–0,276–0,0264	0,0612
Общий белок	0,058	–0,0737–0,194	0,4293
Альбумин	0,063	–0,103–0,247	0,4081
Протромбиновый индекс	–0,156	–0,330–0,0110	0,0321
Креатинин	0,171	0,0269–0,321	0,0191
Холестерин	–0,106	–0,255–0,0670	0,1614
Ферритин	0,264	0,109–0,371	0,0003
Липопротеиды низкой плотности	0,056	–0,145–0,261	0,5887
Триглицериды	0,002	–0,178–0,166	0,9814
МНО	0,076	-0,131–0,262	0,3824
Глюкоза	–0,010	-0,256–0,0288	0,1592
Лейкоциты	0,169	-0,00668–0,306	0,0190
СОЭ	0,164	0,0243–0,305	0,0250

Таким образом, при АБП концентрации ИЛ-6 были достоверно повышены по сравнению с контролем, причем концентрация ИЛ-6 была самой высокой при наличии ЦП. Маркер резко возрастал при декомпенсации ЦП, что соответствовало классу С по Чайлду–Пью. Прогрессивное увеличение ИЛ-6 было тесно связано с ростом воспалительного процесса и снижением синтетической функции печени, так как маркер показал достоверную прямую корреляцию с уровнем печеночных ферментов и острофазовых показателей и обратную — с уровнем протромбинового индекса. Кроме этого, ИЛ-6 может являться предиктором почечной дисфункции, так как он положительно коррелировал с уровнем креатинина. Полученные данные подтверждаются результатами других исследователей. Известно, что длительное употребление алкоголя сопровождается изменением уровней цитокинов в различных органах и тканях, включая печень. Изменения содержания цитокинов в печени могут иметь ключевое значение для понимания патогенеза АБП. Взаимосвязь между ИЛ-6 и повреждением печени при АБП интересует многих исследователей. В одном из таких исследований были продемонстрировано, что средняя концентрация ИЛ-6 у пациентов с АБП на разных стадиях развития превышала таковую у здоровых добровольцев и пациентов с интактной печенью, употребляющих алкоголь. Содержание ИЛ-6 коррелировало с биохимическими показателями активности воспалительного процесса и белково-синтетической функции печени. В другом исследовании на большом количестве молодых людей показано, что наличие алкоголизма приводит к существенному увеличению концентрации ИЛ-6 [7].

По мнению некоторых авторов, определение цитокинового статуса немаловажно не только для оценки динамики развития фиброза и прогнозирования течения заболевания, так как уровень цитокинов отражает как интенсивность воспаления, так и активность регенераторных процессов в печени [8]. В нашем исследовании показано, что концентрации ИЛ-6 существенно отличались на

разных стадиях развития АБП, достигая максимальных значений при ЦП, особенно при декомпенсации процесса в печени. Вероятно, активность сывороточных уровней ИЛ-6 на начальных стадиях АБП обусловлена действием токсических доз этанола и его метаболитов, а также бессимптомными атаками острого алкогольного гепатита, что сопровождается интенсивной воспалительной реакцией со стороны печеночной ткани.

При декомпенсации ЦП высокий уровень ИЛ-6 можно объяснить прогрессированием поражения печени с развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензии, сопровождающихся увеличением проницаемости кишечной стенки для различных эндотоксинов.

Заключение. Таким образом, при злоупотреблении алкоголем по мере формирования и увеличения тяжести АБП отмечается прогрессивный рост уровней ИЛ-6, которые достигают максимальных значений при алкогольном ЦП, особенно на стадии декомпенсации. Полученные данные расширяют наши представления о патогенезе АБП и позволяют предположить полезность ИЛ-6 в качестве маркера прогнозирования течения АБП. Однако изменение ИЛ-6 при АБП требует дальнейшего изучения.

Список цитированных источников

1. Effect of alcohol on the interleukin 6-mediated inflammatory response in a new mouse model of acute-on-chronic liver injury / E. Karatayli [et al.] // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. – 2019. –1. – N 1865 (2). – P. 298–307.

2. Therapeutic strategies for alcoholic liver disease: Focusing on inflammation and fibrosis / H. Kawaratani [et al.] // International Journal of Molecular Medicine. – 2017. – N 40 (2). – P. 263–270.

3. Tapper, E. B. Predicting overt hepatic encephalopathy for the population with cirrhosis / E. B. Tapper // Hepatology. – 2019. – N 70. – P. 403–409.

4. Мироджов, Г. К. Цитокины при циррозе печени (их значение в оценке активности и декомпенсации) / Г. К. Мироджов, С. Д. Пулатова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – № 33(4). – С. 24–29.

5. Padia, G. Cystatin C and interleukin-6 for prognosticating patients with acute decompensation of cirrhosis / G. Padia // JGH Open. – 2021. – N 5. – P. 459–464.

6. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения: клинический протокол: утв. постановлением Мин-ва здравоохранения Респ. Беларусь. 01.06.2017 № 54. – Минск, 2017. – 167 с.

7. Alcohol use disorder and inflammatory cytokines in a population sample of young adults / P. Zago [et al.] // J. Alcohol. Drug. Depend. – 2016. – N 4. – P. 236.

8. Gudowska-Sawczuk, M. Serum level of interleukin-6 (IL-6) and N-terminal propeptide of procollagen type I (PINP) in patients with liver diseases / M. Gudowska-Sawczuk Scand // J. Clin. Lab. Invest. – 2018. – N 78. – P. 125–30.

Interleukin-6 and alcoholic liver disease

Pershenkova O. S., Mikhailova E. I.
Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

In ALD, IL-6 concentrations were significantly increased compared to controls, with IL-6 concentration being highest in the presence of liver cirrhosis. The marker increased sharply with decompensation of liver cirrhosis, corresponding to Child-Pugh class C. The progressive increase in IL-6 was closely related to the increase in inflammatory process and decrease in liver synthetic function, as the marker showed a significant direct correlation with the level of liver enzymes and acute-phase parameters, and an inverse correlation with the level of prothrombin index. The obtained data expand our understanding of ALD pathogenesis and suggest the usefulness of IL-6 as a marker for predicting the course of ALD.

Keywords: alcoholic liver disease, severity of liver damage, interleukin-6.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.716.1-006.6-036.22

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Петражицкая Г. В.[1], Шевела Т. Л.[1], Колядич Ж. В.[2], Евмененко А. А.[2]

[1]Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
[2]Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», аг. Лесной, Минский район, Республика Беларусь

Реферат. В настоящей работе представлены результаты анализа основных медико-статистических показателей онкологических заболеваний, хирургическое удаление которых сопровождается образованием дефекта верхней челюсти, требующего ортопедического замещения. Данные представлены для Республики Беларусь за период с 2000 по 2023 гг. Наблюдаемый более чем за 20-летний период рост заболеваемости злокачественными новообразованиями верхней челюсти диктует необходимость разработки мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с данной онкопатологией. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости принятия неотложных мер по организации раннего выявления и лечения опухолей данной локализации.

Ключевые слова: онкоэпидемиология, ороназальное сообщение, оросинусальное сообщение, смертность.

Введение. Знание основных закономерностей возникновения и распространения заболеваний позволяет разрабатывать способы их предотвращения, данные задачи помогает решить наука эпидемиология. В современном мире эпидемиологические знания являются способом получения доказательств, на основе которых принимаются решения в медицине [1]. В связи с высокой заболеваемостью и смертностью населения во всем мире от злокачественных заболеваний возникла необходимость выделения отдельной науки – онкоэпидемиологии.

Онкоэпидемиология – раздел медицины, возникший на стыке онкологии и эпидемиологии и занимающийся изучением закономерностей распространения опухолевых заболеваний на определенной территории среди всего населения или отдельных его групп и популяций [2]. Онкоэпидемиологию можно рассматривать как раздел эпидемиологии, объектом изучения которого являются онкологические заболевания, а также неоплазии и другие состояния, предшествующие возникновению таких заболеваний.

Статистические данные являются надежной базой для разработки и оценки эффективности противораковых мероприятий. Главная задача государственной статистики – обеспечение здравоохранения достоверной и полной информацией, необходимой для принятия управленческих решений [1, 3].

Проблемы своевременной диагностики и радикального лечения злокачественных опухолей головы и шеи становятся актуальными во всем мире в связи с ростом заболеваемости в последнее десятилетие. Республика Беларусь за счет быстрого роста заболеваемости входит в группу стран с высоким риском развития злокачественных новообразований головы и шеи [1, 4].

Анализ грубых интенсивных показателей заболеваемости всего населения страны выявил значительные отличия в динамике для новообразований различных органов. Особенно заметный прирост за 10 лет произошел за счет опухолей полости рта и глотки – на 45,2 %.

В среднем для всех локализаций, доступных визуальному контролю, доля своевременно выявленных опухолей составляет 82,6 %. Однако

для многих новообразований этой группы доля их своевременного выявления намного меньше. Особенно неблагоприятная ситуация наблюдается при новообразованиях десны и ротоглотки (менее 30 %). Помимо перечисленных локализаций опухолей к числу поздно выявляемых относятся рак твердого неба, злокачественные новообразования полости носа и околоносовых пазух [5, 6].

Следует отметить, что полость носа и околоносовые пазухи находятся в сложных анатомотопографических взаимоотношениях с полостью рта, в силу чего злокачественная опухоль стремительно распространяется на соседние структуры и к моменту распознавания уже инфильтрирует несколько областей, кроме того, ранние симптомы злокачественного заболевания нередко идентичны таковым при хронических воспалительных процессах, или имеет место бессимптомное течение начальной стадии заболевания.

На своевременное выявление злокачественных новообразований существенно влияют возможности своевременной диагностики. Наряду с опухолями поджелудочной железы, желудка, печени, пищевода, легкого, злокачественные новообразования головы и шеи наиболее часто выявляются среди трудоспособного населения в IV стадии. Большинству пациентов диагноз выставляется лишь тогда, когда опухоль распространяется на 2–3 смежные анатомические области, имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах. Основным методом лечения онкологических заболеваний является комбинированный, включающий в себя хирургическое лечение, лучевую и лекарственную терапию и их сочетания.

Хирургическое удаление злокачественных новообразований альвеолярного отростка верхней челюсти и десны, твердого неба, верхнечелюстной пазухи, как правило, приводит к образованию дефекта верхней челюсти с ороназальным и оросинусальным сообщением.

Очевидно, что дефекты верхней челюсти представляют собой тяжелую патологию, приводя к выраженным функциональным и косметическим нарушениям, что значительно ухудшает качество жизни пациентов исоздает большие проблемы в их социальной адаптации и медицинской реабилитации. Замещение образовавшегося дефекта
ортопедической конструкцией является решением для устранения указанных нарушений.

Цель работы – провести анализ основных статистических показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями, хирургическое удаление которых приводит к образованию дефекта верхней челюсти, в Республике Беларусь за период с 2000 по 2023 гг.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные Белорусского канцер-регистра о всех случаях злокачественных новообразований верхней челюсти (коды МКБ-10 С03.0, С05.0 и С31.0) за период 2004–2023 гг. Анализ основных статистических показателей был проведен на основе оценки средних 5-летних грубых интенсивных и стандартизованных (World) показателей (на 100 000 населения), одногодичной летальности и частоты диагностики заболевания по стадиям (%). Оценка отдаленных результатов лечения проводилась на основе показателей 5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости.

Результаты и их обсуждение. По данным Белорусского канцер-регистра, в Республике Беларусь за 20-летний период (2004–2023 гг.) выявлено 1 403 случая злокачественных новообразований верхней челюсти: 904 среди мужчин и 499 среди женщин. В структуре злокачественных новообразований верхней челюсти в среднем за 20-летний период 46,5 % приходится на злокачественные новообразования верхнечелюстных пазух (С31.0), 26,1 % – десны верхней челюсти (С03.0) и 11,9 % – твердого неба (С05.0). Несмотря на то, что онкологические заболевания указанной области составляют малую долю в числе всех случаев заболеваний (в 2023 г. – 0,12 % всех впервые выявленных опухолей), новообразование достаточно быстро распространяется на близлежащие ткани, включая костные структуры, метастазирует в регионарные лимфоузлы, а их хирургическое удаление приводит к существенному снижению качества жизни пациентов.

Анализ динамики заболеваемости и смертности населения Республики Беларусь от злокачественных новообразований челюстных костей был проведен на основе средних 5-летних грубых интенсивных и стандартизованных показателей.

На рисунке 1 представлена динамика средних 5-летних показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями верхней челюсти. Заболеваемость злокачественными новообразованиями указанных локализаций увеличилась с 0,63 на 100 000 населения в 2004–2008 гг. до 0,79 в 2019–2023 гг. ($p<0,05$) среди всего

населения, с 0,91 до 1,10 – среди мужского ($p<0,05$) и с 0,32 до 0,52 – среди женского населения ($p<0,05$).

Незначительное уменьшение показателей, отмечаемое при сравнении 2014–2018 и 2019–2023 гг., возможно, связано с пандемией COVID-19 (снижение числа впервые выявленных злокачественных новообразований всех локализаций в стране). Заболеваемость мужчин на протяжении всего периода исследования выше заболеваемости женщин: от 1,9 до 2,4 раза ($p<0,001$).

Рост стандартизованных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями верхней челюсти менее выражен.

Так, заболеваемость среди всего населения увеличилась с 0,42 на 100 000 населения в 2004–2008 гг. до 0,45 в 2019–2023 гг. ($p>0,05$), с 0,69 до 0,71 – среди мужского ($p>0,05$) и с 0,22 до 0,25 – среди женского населения ($p>0,05$) (рисунок 2).

Гендерные различия в уровнях заболеваемости на основе анализа стандартизованных показателей сохраняются ($p<0,001$). Прирост грубых интенсивных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями связан с изменениями возрастной структуры населения страны, а увеличение стандартизованных – с воздействием эпидемиологических факторов риска.

На рисунке 3 представлена динамика средних 5-летних показателей смертности населения от злокачественных новообразований верхней челюсти на основе грубых интенсивных показателей. За анализируемый период выявлена стабилизация уровней смертности ($p>0,05$) как среди всего населения, так и среди мужского и женского. При сравнении показателей смертности 2004 2008 и 2009 2013 гг. отмечается более выраженное уменьшение смертности, чем в остальных 5-летних периодах. Различия статистически не значимы. Уровни смертности, как и заболеваемости, среди мужского населения значительно выше, чем среди женского ($p<0,001$).

Стандартизованный показатель смертности (рисунок 4) от злокачественных новообразований верхней челюсти уменьшился с 0,29 на 100 000 населения в 2004–2008 гг. до 0,25 в 2019–2023 гг. среди всего населения ($p>0,05$) и с 0,54 до 0,41 — среди мужского ($p<0,05$), в то время как среди женского населения отмечено незначительное увеличение данного показателя: с 0,11 в 2004–2008 гг. до 0,13 на 100 000 населения в 2019–2023 гг. ($p<0,05$). Гендерные различия в уровнях смертности на основе оценки стандартизованных показателей сохраняются ($p<0,001$).

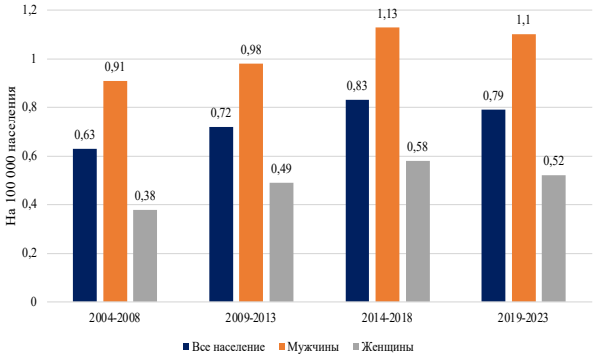


Рисунок 1 – Динамика средних 5-летних показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями верхней челюсти (грубый интенсивный показатель, на 100 000 населения)

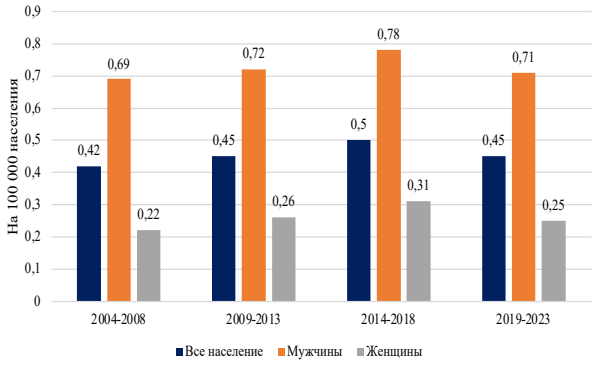


Рисунок 2 – Динамика средних 5-летних показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями верхней челюсти (стандартизованный World показатель, на 100 000 пнаселения)

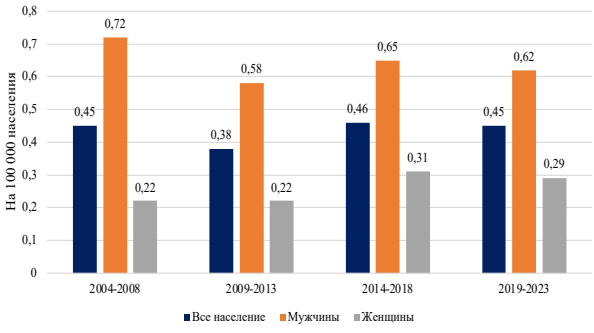


Рисунок 3 – Динамика средних 5-летних показателей смертности населения Республики Беларусь от злокачественных новообразований верхней челюсти (грубый интенсивный показатель, на 100 000 населения)

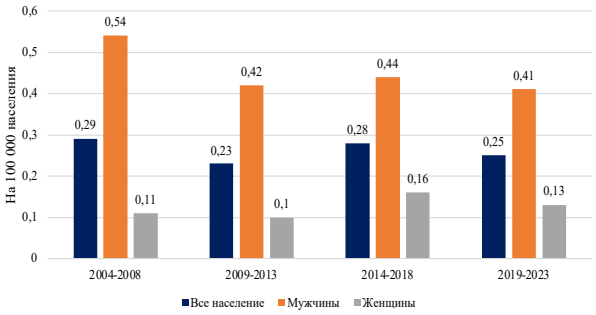


Рисунок 4 – Динамика средних 5-летних показателей смертности населения Республики Беларусь от злокачественных новообразований верхней челюсти (стандартизованный World показатель, на 100 000 населения)

Возрастные показатели заболеваемости являются важным критерием для определения контингентов населения с наибольшим риском заболевания раком и динамики изменений этого риска. Частота большинства злокачественных опухолей резко увеличивается с возрастом. Средний возраст заболевших составлял 61,8 года (от 58,2 до 64,2 лет), умерших – 69,2 года (от 59,3 до 67,6 лет).

По результатам исследования была выявлена отрицательная динамика в показателях своевременной диагностики заболеваний в I стадии – с 13,7 % в 2004 г. до 13,0 % в 2023 г. (темп снижения – 5,1 %), во II – с 23,3 до 8,7 % (темп снижения – 62,7 %) и в III – с 43,8 до 10,1 % (темп снижения – 76,9 %).

В то же время отмечается увеличение частоты регистрации заболеваний в IV стадии в 4,4 раза: с 15,1 % в 2004 г. до 66,7 % в 2023 г. (рисунок 5).

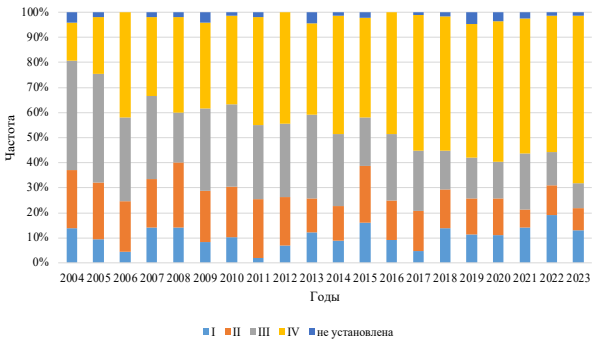


Рисунок 5 – Динамика вновь выявленных случаев заболевания злокачественными новообразованиями верхней челюсти по стадиям, 2004–2023 гг.

В 2023 г. 64,3 % новообразований твердого неба были диагностированы в IV стадии заболевания, 71,9 % – верхнечелюстной пазухи и 81,3 % – десны верхней челюсти. Крайне высокие показатели частоты выявления злокачественных новообразований в IV стадии свидетельствуют о сохраняющихся в нашей стране проблемах с диагностикой данной патологии.

В то же время следует отметить, что использование современных диагностических возможностей (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) приводит к выявлению малых отдаленных метастазов, уточнению местного распространения опухоли и, соответственно, к росту доли случаев поздней диагностики. Так, частота диагностики злокачественных новообразований в III–IV стадиях увеличилась с 58,9 % в 2004 г. до 76,8 % в 2023 г. (темп прироста – +30,4 %).

Показатель одногодичной летальности (доля лиц, умерших в течение года после установления диагноза), отражающий эффективность проводимых в стране противораковых мероприятий, в первую очередь диагностики заболевания, сократился с 42,2 % в 2004 г. до 36,8 % (темп снижения – 12,8 %) (рисунок 6).

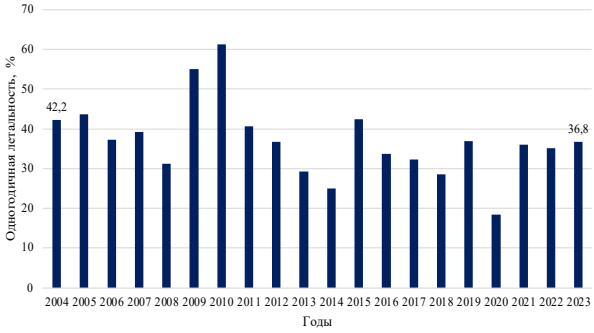


Рисунок 6 – Динамика показателя одногодичной летальности, 2004–2023 гг.

Установлено снижение показателя одногодичной летальности пациентов со злокачественными новообразованиями верхнечелюстной пазухи с 54,1 % в 2004 г. до 35,7 % в 2023 г. Для злокачественных новообразований твердого неба и десны верхней челюсти за 20-летний период не выявлена выраженная динамика данного показателя. Так, одногодичная летальность уменьшилась с 37,5 до 35,5 % для опухолей десны и с 40,0 до 37,5 % для опухолей твердого неба.

Показатель кумулятивной скорректированной выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями является наиболее важным интегральным критерием эффективности организации онкологической помощи населению.

Интегральность обусловлена вкладом различных уровней здравоохранения, этапов диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий в конечную продолжительность жизни пациентов.

В целом по стране (при всех формах и стадиях новообразований) 5-летняя скорректированная выживаемость пациентов увеличилась с 22,7 % в 2004 г. до 32,7 % в 2023 г.

Показатели выживаемости зависят от стадии, в которой было установлено заболевание. При начальной (I) стадии в течение 5 лет выживает подавляющее число заболевших.

По мере распространения опухолевого процесса прогноз стремительно ухудшается, что является безусловным подтверждением первостепенной важности своевременной диагностики (рисунок 7).

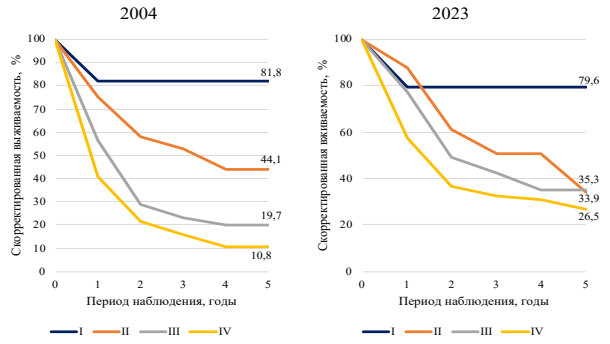


Рисунок 7 – Скорректированная выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями верхней челюсти по стадиям в 2004 и 2023 гг.

Известно, что наиболее высокие показатели выживаемости выявляются в группе пациентов, получивших лечение по радикальной программе. Так, показатель 5-летней скорректированной выживаемости среди лиц, получивших лечение по радикальной программе, увеличился с 33,1 % в 2004 г. до 40,9 % в 2023 г. Проведение хирургического удаления новообразования в области верхней челюсти с образованием ороназального и оросинусального сообщения приводит к необходимости протезирования образовавшегося дефекта, что требует оказания квалифицированной и своевременной стоматологической ортопедической помощи.

Заключение. Эпидемиологическая ситуация при злокачественных новообразованиях с вовлечением в патологический процесс верхней челюсти в Республике Беларусь в последний более чем 20-летний период характеризуется ростом заболеваемости (грубый интенсивный показатель, стандартизованный World показатель). Рост заболеваемости отмечен как среди мужского, так и среди женского населения. Учитывая тенденцию к увеличению продолжительности жизни, а также феномен старения, следует ожидать рост числа заболевших онкологическими заболеваниями исследуемой области. Об этом свидетельствует и динамика регистрируемой заболеваемости.

При проведении анализа показателя смертности на 100 000 населения (стандартизованный World показатель) выявлена тенденция к снижению. Стандартизованный показатель смертности от злокачественных новообразований верхней челюсти уменьшился с 0,29 на 100 000 населения в 2004–2008 гг. до 0,25 в 2019–2023 гг. среди всего населения ($p>0,05$).

В целом по всей группе злокачественных новообразований (C03.0, C05.0, C31.0), риск заболевания выше среди мужского населения, чем среди женского. Выявлены высокие показатели частоты выявления злокачественных новообразований в IV стадии. В 2023 г. 64,3 % новообразований твердого неба были диагностированы в IV стадии заболевания, 71,9 % – верхнечелюстной пазухи и 81,3 % – десны верхней челюсти. Так, частота диагностики злокачественных новообразований в III–IV стадиях увеличилась с 58,9 % в 2004 г. до 76,8 % в 2023 г. (темп прироста – +30,4 %). В то же время следует отметить, что использование современных диагностических возможностей (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) приводит к выявлению малых отдаленных метастазов, уточнению местного распространения опухоли и, соответственно, к росту доли случаев позднего выявления.

В целом по стране (при всех формах и стадиях новообразований) пятилетняя скорректированная выживаемость пациентов увеличилась с 22,7 % в 2004 г. до 32,7 % в 2023 г. Показатели выживаемости зависят от стадии, в которой было установлено заболевание.

Высокие показатели выживаемости выявляются в группе пациентов, получивших лечение по радикальной программе, показатель 5-летней скорректированной выживаемости среди лиц, получивших лечение по радикальной программе, увеличился с 33,1 % в 2004 г. до 40,9 % в 2023 г. Проведение хирургического удаления новообразования в области верхней челюсти с образованием ороназального и оросинусального сообщения приводит к необходимости протезирования образовавшегося дефекта, что требует оказания квалифицированной и своевременной стоматологической ортопедической помощи.

Список цитированных источников

1. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010–2019 гг. / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. С. Л. Полякова. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2020. – 298 с.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание] : офиц. стат. сб. за 2019 г. – Минск: ГУ РНПЦ МТ, 2019. – 257 с.
3. Белорусский канцер-регистр как единый информационно-аналитический комплекс / П. И. Моисеев [и др.] // Онколог. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 58–62.
4. Ukraintseva, S. V. Individual aging and cancer risk: how are they related? / S. V. Ukraintseva, A. I. Yashin // Demographic research. – 2003. – Vol. 9. – Article 8. – P. 163–196.
5. Кулак, А. Г. Статистическая оценка факторов, формирующих динамику ожидаемой продолжительности жизни населения Республики Беларусь / А. Г. Кулак // Системное управление. – 2016. – № 2. – С. 49–57.
6. Оценка ущерба от сокращения ожидаемой продолжительности жизни в результате онкологических заболеваний / Б. А. Коробицын [и др.] // Экономика региона. – 2013. – № 3. – С. 257–264.

Epidemiological studies of the morbidity of maxillary malignant neoplasms

Petrazhytskaya G. V.[1], Shevela T. L.[1], Kolyadih J. V.[2], Evmenenko A. A.[2]
[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
[2]N. N. Alexandrov national cancer centre of Belarus, Lesnoy, Minsk disrtict, Minsk region, Republic of Belarus

The results of the research present an analysis of the main medical and statistical indicators of oncological diseases, the surgical removal of which is accompanied by the formation of a defect in the upper jaw, requiring prosthodontics. The data are presented for the Republic of Belarus from 2000 to 2023. The increase in the morbidity of malignant neoplasms of the upper jaw observed over more than twenty years dictates the need to develop measures to improve medical care for patients with this oncopathology. The presented statistical data indicate the need to take urgent measures to organize timely detection and treatment of malignant neoplasms of this localization.

Keywords: oncoepidemiology, oronasal communication, orosinusal communication, mortality.

Поступила 05.06.2024

УДК 616-053.31:616.379-008.64:618.3-06

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Пивченко Т. П., Горячко А. Н., Уварова Е. В.

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

Реферат. В исследовании привлечением 121 доношенного новорожденного (35 младенцев от матерей с прегравидарным сахарным диабетом (СД) (первая группа), 45 – с гестационным сахарным диабетом (ГСД) (вторая группа), 41 – от женщин без нарушения углеводного обмена (группа контроля)) находившихся на лечении в педиатрическом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в период с июня 2022 г. по март 2024 г., установлено, что макросомия встречается достоверно чаще среди новорожденных первой исследуемой группы относительно младенцев второй ($F_{дв}$=0,14; p=0,001) и группы контроля ($F_{дв}$=0,18; p<0,001). В структуре заболеваемости новорожденных от матерей с СД 1-го типа наиболее часто встречались расстройства дыхательной системы ($\chi^2_{й}$=10,18, p=0,001) и нервной системы ($F_{дв}$=0,11; p=0,004) по сравнению с группой детей от матерей с ГСД. Углеводный обмен новорожденных от матерей с СД 1-го типа ($F_{дв}$=0,24; p<0,001) и с ГСД ($F_{дв}$=0,09; p=0,006) характеризуется диссоциацией с частым гипогликемическим состоянием при рождении в сравнении со здоровыми новорожденными. У пациентов первой исследуемой группы частота встречаемости врожденных пороков сердца достоверно выше, чем у младенцев второй ($\chi^2_{й}$=7,90; p=0,005) и группы контроля ($F_{дв}$=0,48; p<0,001). В свою очередь, частота встречаемости кардиомиопатии у новорожденных от матерей с СД 1-го типа выше по сравнению с младенцами от женщин с ГСД ($F_{дв}$=0,09; p=0,01).

Ключевые слова: доношенный новорожденный, сахарный диабет 1-го типа, гестационный сахарный диабет, период адаптации, диабетическая фетопатия.

Введение. Многие десятилетия СД занимает лидирующие позиции в мире среди инвалидизирующих заболеваний. Усовершенствование способов медицинской профилактики, своевременная диагностика позволяют обеспечить высокое качество жизни когорты населения из групп высокого риска.

По данным ВОЗ (2019) выделяют более 10 видов СД. Основными типами диабета являются СД 1-го типа, в основе которого лежит абсолютная инсулиновая недостаточность в результате деструкции островковых клеток поджелудочной железы, и СД 2-го типа, обусловленный снижением чувствительности тканей-мишеней к действию гормонального фактора. К более редким относятся гибридные формы СД (медленно развивающийся, иммуносупрессивный диабет взрослых и СД 2-го типа со склонностью к кетозу), СД, ассоциированный с инфекционными заболеваниями или поражением экзокринной части поджелудочной железы, моногенный СД и так далее. Для специалистов перинатальной медицины большой интерес представляют контроль и предотвращение развития СД во время настоящей беременности и ГСД [1,2].

Одним из звеньев патогенеза диабета является развитие нарушений со стороны гормональных сигнальных систем головного мозга и периферических тканей. Внимание обращают изменения, развивающиеся в каскадных реакциях сигнальных систем, что может негативно влиять на клеточные процессы и функцию организма в целом. Первичными для таких нарушений при СД принято считать дисфункцию островковой части поджелудочной железы, гипергликемию, оксидантный стресс эндоплазматического ретикулума с повышением провоспалительных факторов. Данные процессы изменяют гормональный сигналинг, нарушая процесс активации аденилатциклазы (повреждение сигнального ингибирующего белка G) и изменение ее действия на все чувствительные рецепторы. При корректно подобранной терапии (наряду с инсулинотерапией рассматривают назначение лептина, антагониста

D_2-дофаминовых и серотониновых рецепторов) изменения гормонального сигнала частично носят обратимый характер [3].

Для СД 1-го типа ведущим является падение активности инсулиновых рецепторов вследствие резкого снижения концентрации гормона в крови. В основе развития СД 1-го типа лежит сложный каскад реакций, ведущих к исчезновению пула бета-клеток поджелудочной железы. Считается, что данный процесс носит аутоиммунный характер, в основе которого лежит сочетание эпи- и генетических факторов среды.

Развитие здравоохранения, в частности направления репродуктивного здоровья, позволяет женщинам с СД благополучно завершать беременность. Залог успеха заключается в поддержании компенсированного состояния заболевания, что возможно достигнуть только благодаря адекватной инсулинотерапии и регулярному контролю гликемии. Для беременных женщин с диабетом следует придерживаться жестких, близких к физиологическим значений гликемии для минимизирования неблагоприятного действия на плод [3, 4].

Основным методом контроля углеводного обмена в настоящее время считается контроль уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), который ретроспективно отображает вариабельность гликемии за прошедшие несколько месяцев. Данный метод не отражает суточную вариабельность гликемии, частоту эпизодов гипергликемии и тяжесть гипогликемических состояний. Таким образом, в ряде случаев отмечаются неблагоприятные осложнения беременности у женщин с СД 1-го типа при целевых значениях HbA1c. Для решения данного вопроса следует рассмотреть непрерывный мониторинг глюкозы беременных с диабетом. Данный метод даст более полное представление о вариабельности гликемии за сутки у обследуемых женщин и позволит повысить эффективность инсулинотерапии путем подбора схемы лечения согласно состоянию углеводного обмена [3, 4, 5].

Факторы, приводящие к нарушению функционирования системы «мать – плацента – плод» во время беременности, текущей на фоне СД, можно разделить на зависящие от состояния матери и плода. К первой группе (материнским), как упомянуто выше, относится нарушение эугликемического состояния в течение всего гестационного срока (установлено, что при уровне HbA1c менее 6,5 % риски преждевременного прерывания беременности в три раза ниже, чем при уровне данного показателя выше 8 %). Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые развиваются при СД и являются значимыми для успешного завершения беременности, можно разделить на микрососудистые (повреждения капиллярного аппарата почек — диабетическая нефропатия) и макрососудистые осложнения (часто на фоне СД развивается гипертоническая болезнь). При плохой компенсации основного заболевания микро- и макрососудистые осложнения с высокой вероятностью приводят к развитию преэклампсии и нарастающей плацентарной недостаточности. Такое коморбидное состояние, как ожирение, усугубляет течение диабета и повышает риски, ассоциированные с преждевременными родами. Также следует отметить наличие иммуносупрессии беременных с СД, которая обусловлена гипергликемией. На фоне сниженной иммунологической активности происходит активный рост условно-патогенной микрофлоры, что влечет гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и простагландинов и повышает риск инфекционных осложнений для плода [3, 5].

Наиболее частым осложнением беременности на фоне СД является развитие макросомии у плода. Крупный плод оказывает сильное влияние на стенки матки, перерастягивая их, что является причиной раннего отхождения околоплодных вод и начала маточной активности. Частая регистрация многоводия у данных пациенток объясняется диссоциацией углеводного обмена плода – повышением мочевыделения на фоне гипергликемического состояния, а также частыми инфекционными осложнениями с повреждением амниоцитов, способствующими активной секреции амниотической жидкости. Неблагоприятным состоянием для плода и новорожденного от матери с СД является развитие диабетической фетопатии (ДФ). Данный симптомокомплекс формируется у плода при неадекватном гипогликемическом статусе беременной и многократно увеличивает риски досрочного родоразрешения [4, 5].

Понятие «диабетическая фетопатия» объединяет состояния, формирующиеся у плода с 12-й недели гестации на фоне нарушенного углеводного обмена матери, носящие полисистемный характер нарушений в сочетании с метаболическими и эндокринными изменениями в организме таких младенцев. Чаще всего ДФ развивается при беременности с прегравидарным СД 1-го типа, реже – у беременных с ГСД [5, 6].

Беременность является инсулинрезистентным состоянием, при котором нарастание в сыворотке крови контринсулярных гормонов происходит в прямой зависимости от увеличения срока гестации. Изучено действие измененений

углеводного обмена матери на инсулярный аппарат поджелудочной железы плода: до 20-й недели внутриутробного развития организм нечувствителен к действию гипо- и гипергликемии, однако с середины второго триместра беременности при гипергликемическом статусе матери происходит компенсаторная гиперплазия бета-клеток островкового аппарата железы с последующей гиперинсулинемии плода. При данном статусе отмечаются повышенный синтез белка и высокий липогенез и, как следствие, развитие макросомии. Учитывая, что поступление глюкозы через фетоплацентарный барьер происходит посредством облегченной диффузии, а материнский инсулин через плаценту не проникает, как результат регистрируется функционирование поджелудочной железы плода в режиме повышенной напряженности. Наличие вышеизложенных нарушений приводит к гиперпродукции гликогена и отложению его не только в печени и скелетных мышцах, но и в кардиомиоцитах с последующим формированием диабетической кардиомиопатии новорожденного [3, 4, 5, 6].

Комбинация материнской гипергликемии и гиперинсулинемии плода приводит к дислипидемии, что также пагубно влияет на морфогенез. Нарушение жирового обмена у детей с ДФ носит пролонгированный характер: на протяжении периода младенчества сохраняются гиперхолестеринемия, повышенное содержание триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, что увеличивает риски, ассоциированные с метаболическим синдромом [5, 6].

В основе формирования ДФ лежит несколько критериев, основными из которых являются увеличение объема плаценты со снижением индекса резистентности маточной артерии (частая причина хронической внутриутробной гипоксии плода) и диссоциация уровня глюкозы материнской крови.

Специалисты ультразвуковой диагностики выделяют критерии данного состояния, к которым относятся макросомия плода, гепатолиенальный синдром, кардиомегалия, утолщение подкожно-жировой клетчатки в области шейной складки и впервые зарегистрированное или нарастающее многоводие.

Тератогенным действием гипергликемии, гиперкетонемии, нарушением обмена простагландинов и окислительным стрессом беременных с плохо контролируемым СД в период гестации объясняется более высокий риск развития врожденных пороков развития (чаще всего регистрируются пороки сердечно-сосудистой и нервной системы) у новорожденных с ДФ [6, 7].

Учитывая все особенности метаболизма, связанные с развитием ДФ, новорожденные от матерей с СД имеют характерные фенотипические особенности (макросомия, лунообразное лицо, отек подкожно-жировой клетчатки, гипертрофия миокарда и так далее), особенности течения периода ранней адаптации (асфиксия при рождении, родовая травма, нарушения со стороны нервной системы, респираторный дистресс-синдром) и лабораторные показатели (полицитемический синдром, стойкая гипогликемия, гиперкалиемия, гипербилирубинемия). Тяжелые случаи ДФ ведут к гибели плода, и при изучении аутопсии печени часто регистрируются стеатоз, а также гипертрофия инсулярного аппарата поджелудочной железы с исходом в амилоидоз Лангерганса [3, 4, 6, 8].

Для специалистов перинатальной медицины метаболический контроль, поддержание СД беременных в условиях жесткой компенсации и мониторинг состояния плода позволяют снизить риски перинатальных потерь среди данной категории пациентов.

Цель работы – установить фенотипические особенности новорожденных от матерей с СД 1-го типа и ГСД.

Материалы и методы. В исследование включен 121 доношенный новорожденный. Все младенцы разделены на три группы: 35 доношенных новорожденных от матерей с СД 1-го типа составили первую исследуемую группу, 45 доношенных новорожденных от матерей с ГСД — вторую исследуемую группу и 41 здоровый доношенный новорожденный — группу контроля. Обследуемые новорожденные находились на лечении в педиатрическом отделении и под наблюдением в отделении для новорожденных детей ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в период с июня 2022 г. по март 2024 г.

Срок гестации новорожденных первой исследуемой группы составил 37,5 (37; 40) недель, масса тела при рождении 3870 (2930; 4800) г, длина тела 52 (47; 58) см, окружность головы 35,0 (32; 37) см, окружность груди 34 (31; 38) см.

Для младенцев второй исследуемой группы срок гестации составил 38,5 (37; 40,5) недель, масса тела при рождении 3355 (2750; 4650) г, длина тела 52 (48; 58) см, окружность головы 35 (31; 37) см, окружность груди 33 (31; 36) см.

Новорожденные из группы контроля рождены в сроке 39 (37,5; 41,0) недель и имели следующие антропометрические характеристики: масса тела при рождении 3360 (2600; 4100) г,

длина тела 53 (48; 58) см, окружность головы 35 (31; 39) см, окружность груди 34 (30; 37) см.

Среди новорожденных первой исследуемой группы макросомия зарегистрирована у 13/35 (37,5 %), во второй исследуемой группе — у 3/45 (6,7 %) и у 1/41 (2,4 %) ребенка из группы контроля. Чаще крупновесные новорожденные рождались от матерей с прегравидарным СД 1-го типа по сравнению с женщинами с ГСД ($F_{дв}$=0,14; p=0,001) и здоровыми родильницами ($F_{дв}$=0,18, p<0,001).

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие законных представителей для участия в исследовании были утверждены на заседании комиссии по медицинской этике ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Исследование проходит в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № М22-001 от 04.05.2022).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и его среднеквадратичное отклонение (M±SD), критерий Стьюдента (t), при отличном от нормального — медиану (Me) и интерквартильный размах (25–75 %). Для определения различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2), уточняющий критерий Йетса ($\chi^2_{й}$) или точный критерий Фишера (F), при множественности сравнений уточняющий критерий — критерий Фишера двусторонний ($F_{дв}$). Различия считали статистически значимыми при p<0,05

Результаты и их обсуждение. Проведение анализа периода ранней адаптации новорожденных от матерей с диабетом и регистрация фенотипических и лабораторно-инструментальных маркеров ДФ позволяют оценить уровень компенсации углеводного обмена беременной и разработать индивидуальный подход для наблюдения за их детьми.

Большое значение для благоприятного течения раннего неонатального периода играет наличие и тяжесть асфиксии при рождении. Так, для первой исследуемой группы диагноз «Асфиксия умеренной степени при рождении» (P21.1) установлен в 6/35 (17,1 %) случаев, для второй – в 2/45 (4,4 %). Метаболические процессы в условиях ацидоза текут по невыгодному энергетическому пути с большим количеством побочных продуктов распада (малоновый диальдегид, арахидоновая кислота, свободные радикалы кислорода и прочее), что приводит к гибели нейронов головного мозга и усугубляет катамнестический прогноз у данной категории пациентов.

Таблица 1 – Основные нозологические формы, зарегистрированные у новорожденных от матерей с прегравидарным СД 1-го типа и ГСД в динамике неонатального периода, абс. (%)

Фактор	СД 1-го типа, n=35	ГСД, n=45	Группа контроля, n=42	Статистическая значимость различий
Синдром дыхательных расстройств	18 (51,4)	7 (15,6)	0	$\chi^2_{й2–3}$=10,18; p=0,001; $F_{ДВ2–4}$=0,30; p<0,001; $F_{ДВ3–4}$=0,08; p=0,001
Врожденная пневмония	13 (37,1)	3 (6,7)	0	$F_{ДВ2–3}$=0,14; p=0,001; $F_{ДВ2–4}$=0,24; p<0,001; $F_{ДВ3–4}$=0,03; p =0,240
Отечный синдром	10 (28,6)	1 (2,2)	0	$F_{ДВ2–3}$=0,14; p<0,001; $F_{ДВ2–4}$=0,18; p<0,001; $F_{ДВ3–4}$=0,01; p =1,000
Неонатальная желтуха на 2-е–3-и сутки жизни	19 (54,3)	12 (26,7)	0	$\chi^2_{й2–3}$=5,22; p=0,020; $F_{ДВ2–4}$=0,39; p<0,001; $F_{ДВ3–4}$=0,15; p<0,001
Энцефалопатия новорожденного смешанного генеза. Синдром угнетения	10 (28,6)	2 (4,4)	0	$F_{ДВ2–3}$=0,11; p=0,004; $F_{ДВ2–4}$=0,18; p<0,001; $F_{ДВ3–4}$=0,21; p =0,500

Окончание табл. 1

Энцефалопатия новорожденного смешанного генеза. Синдром возбуждения	5 (14,3)	2 (4,4)	0	$F_{ДВ2–3}$=0,03; p=0,230; $F_{ДВ2–4}$=0,08; p=0,020; $F_{ДВ3–4}$=0,02; p =0,500
Врожденный порок сердца	22 (62,6)	13 (28,9)	0	$\chi^2_{й2–3}$=7,90; p=0,005; $F_{ДВ2–4}$=0,48; p<0,001; $F_{ДВ3–4}$=0,16; p<0,001
Дефект межпредсердной перегородки	19 (54,3)	13 (28,9)	0	$\chi^2_{й2–3}$=4,29; p=0,040; $F_{ДВ2–4}$=0,16; p=0,001; $F_{ДВ3–4}$=0,39; p<0,001

Согласно данным таблицы 1, для младенцев от матерей с СД 1-го типа характерно более частое развитие при адаптации к внеутробной жизни нарушений со стороны дыхательной системы (синдром дыхательных расстройств и врожденная пневмония) по сравнению со второй исследуемой группой ($\chi^2_{й}$=10,18; p=0,001) и группой контроля ($F_{ДВ}$=0,30; p<0,001), что может объясняться и угнетением работы сурфактантной системы.

Со стороны центральной нервной системы новорожденных от матерей с прегравидарным СД 1-го типа чаще зарегистрирована диссоциация процессов, которая проявляется развитием энцефалопатии преимущественно с угнетением функции, по сравнению с младенцами от матерей с ГСД ($F_{ДВ}$=0,11; p=0,004) и здоровыми новорожденными ($F_{ДВ}$=0,18; p<0,001).

Подтверждено более частое выявление врожденных пороков сердца для новорожденных первой исследуемой группы в сравнении с детьми второй группы ($\chi^2_{й}$=7,90; p=0,005) и группы контроля ($F_{ДВ}$=0,48; p<0,001). В структуре пороков лидирующее место занимают дефекты межпредсердной перегородки как для новорожденных от матерей с прегравидарным СД, так и от матерей с ГСД.

У младенцев первой исследуемой группы зарегистрированы тяжелые комбинированные врожденные пороки сердца: сочетание множественного дефекта межпредсердной перегородки с дефектом межжелудочковой перегородки у 2/35 (5,7 %) пациентов и коарктации аорты и дефекта межжелудочковой перегородки у 1/35 (2,9 %) новорожденного.

При проведении эхокардиографии выявлены изменения миокарда, характерные для диабетической кардиомиопатии: утолщение межпредсердной перегородки зарегистрировано у 12/35 (34,3 %) новорожденных первой исследуемой группы, что достоверно чаще чем у новорожденных второй группы – 4/45 (8,9 %) ($F_{ДВ}$=0,09; p=0,01).

Длительно текущая внутриутробная гипоксия проявляется повышением гемолиза эритроцитов и, как следствие, развитием ранней желтухи (на 2-е–3-и сутки), которая встречалась у новорожденных от матерей с СД 1-го типа чаще, чем с ГСД ($\chi^2_{й}$=5,22; p=0,020) и у здоровых младенцев ($F_{ДВ}$=0,39; p<0,001).

Вариабельность гликемии у новорожденных от матерей с СД 1-го типа и ГСД отображена на рисунке 1.

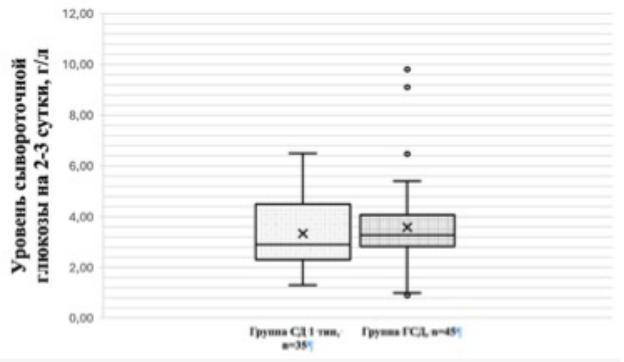


Рисунок 1 – Вариабельность гликемии у новорожденных от матерей с прегравидарным СД 1-го типа и ГСД на 2-е–3-и сутки жизни

В группе новорожденных от матерей с прегравидарным СД 1-го типа на 2-е–3-и сутки жизни гипогликемическое состояние отмечалось у 13/35 (37,1 %) детей ($F_{ДВ}$=0,24; p<0,001), с ГСД – в 8/45 (17,8 %) случаях ($F_{ДВ}$=0,09; p=0,006), что достоверно чаще, чем в группе контроля.

Для коррекции углеводного обмена использовалась внутривенная дотация высококонцентрированных растворов глюкозы, что

позволило достигнуть состояния эугликемии у пациентов обеих групп к концу раннего неонатального периода. Реактивность обменных процессов отражают изменения, полученные по данным ультразвукового исследования гепатической и панкреатической областей.

У новорожденных первой исследуемой группы в отличии от второй и группы контроля обнаружены структурные изменения со стороны поджелудочной железы (увеличения тела), что подтверждает реактивные изменения в данном органе (таблица 2).

Таблица 2 – Морфометрические показатели поджелудочной железы и гепатобилиарной системы новорожденных исследуемых групп на протяжении раннего неонатального периода, Me (25; 75 %)

Фактор	СД 1-го типа, n=35	ГСД, n=45	Группа контроля, n=41	Статистическая значимость различий
Головка поджелудочной железы, мм	8 (6; 10)	8 (7; 10)	8 (6; 11)	H=0,55; p=0,759; Z_{2-3}=0,68; p=1,000; Z_{2-4}=0,27; p=1,000; Z_{3-4}=0,42; p=1,000
Тело поджелудочной железы, мм	5 (4; 12)	5 (3; 7)	5 (4; 7)	H=7,52; p=0,023; Z_{2-3}=1,83; p=0,200; Z_{2-4}=2,53; p=0,034; Z_{3-4}=0,78; p=1,000
Хвост поджелудочной железы, мм	8 (7; 12)	8 (7; 11)	8 (7; 10)	H=1,94; p=0,380; Z_{2-3}=1,32; p=0,558; Z_{2-4}=0,658; p=1,000; Z_{3-4}=0,679; p=1,000
Переднезадний размер правой доли печени, мм	53 (44; 59)	52 (45; 60)	53 (50; 61)	H=5,23; p=0,380; Z_{2-3}=1,09; p=0,833; Z_{2-4}=1,07; p=0,850; Z_{3-4}=2,28; p=0,068
Косой вертикальный размер правой доли печени, мм	60 (54; 67)	59 (34; 57)	59 (55; 65)	H=1,0; p=0,600; Z_{2-3}=0,99; p=0,960; Z_{2-4}=0,42; p=1,000; Z_{3-4}=0,60; p=1,000
Толщина левой доли печени, мм	32 (28; 42)	34 (26; 37)	33 (26; 38)	H=0,86; p=0,650; Z_{2-3}=0,27; p=1,000; Z_{2-4}=0,58; p=1,000; Z_{3-4}=0,91; p=1,000
Хвостатая доля, мм	9 (8; 11)	10 (7; 11)	10 (7; 13)	H=5,52; p=0,063; z_{2-3}=1,55; p=0,362; z_{2-4}=2,21; p=0,081; z_{3-4}=0,74; p=1,000
Желчный пузырь (длина), мм	21 (9; 32)	21 (10; 32)	23 (9; 26)	H=0,42; p=0,812; z_{2-3}=0,26; p=1,000; z_{2-4}=0,43; p=1,000; z_{3-}=0,64; p=1,000

Окончание табл. 2

Желчный пузырь (поперечный размер), мм	4 (2; 9)	4 (1; 9)	7 (3; 7)	H=5,39; p=0,068; z_{2-3}=0,27; p=1,000; z_{2-4}=1,96; p=0,490; z_{3-4}=2,21; p=0,080
Общий желчный проток, мм	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	H=8,58; p=0,014; z_{2-3}=2,36; p=0,055; z_{2-4}=1,08; p=0,839; z_{3-4}=1,31; p=0,573

Заключение. В результате проведенного исследования установлены закономерности фенотипа новорожденных от матерей с прегравидарным СД 1-го типа, которые отражают напряженный уровень углеводного обмена у таких женщин в течение всей беременности. Новорожденные первой исследуемой группы имели признаки ДФ (макросомия, отечный синдром, нестабильность гликемии в ранний неонатальный период, дыхательные расстройства при рождении, кардиомиопатия, нарушение обмена билирубина) достоверно чаще, чем младенцы от матерей с ГСД. Тяжесть периода адаптации новорожденных от матерей с СД усугублялась состоянием асфиксии при рождении. Реактивность приспособительных процессов гепатической и панкреатической систем подкреплена морфометрическими изменениями органов у младенцев от матерей с СД 1-го типа.

Таким образом, раннее наблюдение за состоянием младенцев от матерей с СД 1-го типа позволяет выявить нарушения обмена веществ с проведением своевременной и адекватной их коррекции, а также эффективно направить средства медицинской профилактики на предотвращение развития метаболического синдрома в данной группе пациентов в течение жизни.

Список цитированных источников

1. Сахарный диабет 1-го типа у детей: клинические рекомендации / Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 6–49.

2. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему / Л. А. Куденцова [и др.] // Лечащий врач. – 2022. – Т. 25, № 5–6. – С. 84–90.

3. Гаджиева П. Х. Сахарный диабет во время беременности: осложнения для плода и новорожденного / П. Х. Гаджиева, Л. В. Дикарева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73, № 1. – С. 81–90.

4. Фенотип новорожденного с диабетической фетопатией / Е. В. Мирошник [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 28–32.

5. Диабетическая фетопатия — патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О. И. Мищенко [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – Т. 80, № 1. – С. 4–9.

6. Dervisoglu, P. Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the fetal heart: a cross-sectional study / P. Dervisoglu, M. Kosecik, S. Kumbasar // J. Obstet. Gynaecol. – 2018. – Vol. 38, N 3. – P. 408–412.

7. Состояние кровообращения у плодов при сахарном диабете матери / Л. Б. Ермакова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 16–22.

8. Богатырева, Л. Н. Диабетическая эмбрионопатия новорожденных: определение, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика / Л. Н. Богатырева, М. Х. Албакова, Х. А. Албакова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 3. – С. 149–151.

Phenotypical features of newborn of mothers with type 1 diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus

Pivtchenko T. P., Harachka A. M., Uvarova E. V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The study included 121 full-term newborns (35 infants from mothers with preconceptional diabetes (first group), 45 from mothers with GDM (second group), 41 from women without impaired carbohydrate metabolism (control group)) who were treated in the pediatric department of the State Institution Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" from June 2022 to March 2024.

Macrosomia occurs significantly more often among newborns of the first study group compared to infants of the second (F=0.14, p=0.001) and the control group (F=0.18, p<0.001). In the structure of morbidity in newborns from mothers with type 1 diabetes, the most common disorders were the respiratory system (χ^2=0.18, p=0.001) and the nervous system (F=0.11, p=0.004) compared with the group of children from mothers with GDM. Carbohydrate metabolism of newborns from mothers with type 1 diabetes (F=0.24, p<0.001) and with GDM (F=0.09, p=0.006) is characterized by dissociation with a frequent hypoglycemic state at birth in comparison with healthy newborns. In patients of the first group, the incidence of congenital heart defects was significantly higher than in infants of the second group (χ^2=7.90, p=0.005) and the control group (F=0.48, p<0.001). In turn, the incidence of cardiomyopathy in newborns from mothers with type 1 diabetes is higher compared to infants from women with GDM (F=0.09, p=0.01).

Keywords: full-term newborn, type 1 diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, adaptation period, diabetic fetopathy.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.12-008.64:616.132.2-089.819.5

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ У СТЕНТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Рачок С. М., Адзерихо И. Э., Владимирская Т. Э., Жилкевич А. В.

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

Реферат. В исследование включены 102 пациента, которые находились на лечении в инфарктном отделении Минской областной клинической больницы в 2022 и 2023 гг. и которым проводилось стентирование коронарных артерий по причине острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Взятие образцов крови у пациентов выполнялось до стентирования коронарных артерий, через 6 ± 2 и 12 ± 3 месяца после стентирования коронарных артерий. Исследовали изменение содержания в крови пациентов общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Всем пациентам исследуемой группы при диагностике острого коронарного синдрома до процедуры стентирования коронарных артерий была назначена высокодозовая высокоинтенсивная терапия статинами, прием лекарственных препаратов продолжался в течение стационарного этапа лечения и был рекомендован на этап реабилитации и амбулаторного лечения. Было выявлено, что целевые уровни ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий по причине острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, достигались на визите 6 ± 2 месяцев у 7,5 % пациентов; на визите 12 ± 3 месяцев у 40 % пациентов.

Ключевые слова: стентирование коронарных артерий, дислипидемия, гиполипидемическая терапия, статины.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти и инвалидности во всем мире. За последние десятилетия распространенность ССЗ практически удвоилась с 271 млн (95% ДИ: 257 млн; 285 млн) в 1990 г. до 523 млн (95% ДИ: 497 млн; 550 млн) в 2019 г., а количество смертей вследствие ССЗ стабильно увеличивалось с 12,1 млн (95% ДИ: 11,4 млн; 12,6 млн) в 1990 г. и достигло 18,6 млн (95% ДИ: 17,1 млн; 19,7 млн) в 2019 г. Бремя ССЗ продолжает нарастать почти во всех странах мира — как с невысоким уровнем дохода, так и с высоким, где ранее отмечалось снижение. Лидирующие позиции в структуре смертности от ССЗ сохраняет острая и хроническая ишемическая болезнь сердца, на долю которой приходится 49,2 %, или 9,14 млн (95% ДИ: 8,4 млн; 9,74 млн) случаев в абсолютных цифрах [1]. Стентирование коронарных артерий значительно расширило возможности лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и в настоящее время является основной методикой реваскуляризации коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [2]. Однако патологические процессы в стенте (истинный рестеноз; неоатеросклероз), приводящие к уменьшению его просвета и объединенные общим названием «in-stent рестеноз», ограничивают эффективность чрескожных коронарных вмешательств при использовании стентов различных поколений [3]. При использовании современных стентов второго поколения с антипролиферативным лекарственным покрытием удается существенно снизить количество возникновения in-stent рестенозов в течение 1-го года после имплантации, однако их частота варьирует от 2–4 % до 10 % в зависимости от индивидуального профиля риска и сложности поражения коронарных артерий [4]. Индивидуальный профиль риска включает в себя плохой контроль уровня ХС ЛПНП и отсутствие приема/неадекватные дозы статинотерапии. В структуре in-stent рестенозов наибольшее влияние нарушения липидного обмена оказывают на риск возникновения неоатеросклероза (кальцифицирующего и некальцифицирующего) по сравнению с риском возникновения истинного рестеноза вследствие неоинтимальной гиперплазии. В небольшом клиническом исследовании 75 пациентов с in-stent рестенозом Garcia-Guimaraes и соавторов было показано, что наибольшее содержание ХС ЛПНП на момент диагностики рестеноза определялось в группах кальцифицирующего (2,51 ± 0,75 ммоль/л) и некальцифицирующего неоатеросклероза (2,17 ± 0,88 ммоль/л) и достоверно различалось с содержанием ХС ЛПНП в группе неоинтимальной гиперплазии (1,86 ± 0,65 ммоль/л) [5].

Анализ литературных данных показывает, что научные исследования, посвященные сведениям о патогенезе in-stent рестеноза и в особенности неоатеросклероза, немногочисленны и противоречивы. Недостаточно исследованы возможности лабораторных методов, дающих ценную диагностическую и прогностическую информацию в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек.

Цель работы – определить эффективность достижения целевых уровней атерогенных липопротеинов крови у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий по причине острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Материалы и методы. Исследуемую группу составили 102 пациента, которые находились на лечении в инфарктном отделении Минской областной клинической больницы в течение 2022 и 2023 гг. и которым проводилось стентирование коронарных артерий по причине острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Из них мужчин — 78, женщин — 24. Средний возраст мужчин — 59 (51; 65), средний возраст женщин — 61 (53; 65). Все стенты были с покрытием — лекарственным, сетчатым. В сроки 6 ± 2 и 12 ± 3 месяца после установки стентов пациентам исследуемой группы были проведены клинико-анамнестические, инструментальные и лабораторные диагностические исследования. У пациентов проводилось взятие образцов крови до стентирования коронарных артерий (I группа), через 6 ± 2 месяца (II группа) и через 12 ± 3 месяца после стентирования коронарных артерий (III группа). Исследовали изменение содержания в крови общего холестерина, ХС ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности и триглицеридов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., США).

Результаты и их обсуждение. У пациентов с острым инфарктом миокарда в 32,1 % случаев встречалось поражение коронарных артерий с преимущественной локализацией в бассейне левой коронарной артерии и в 18,2 % — в правой коронарной артерии. В 27,8 % случаев

наблюдалось мультифокальное поражение трех артерий, две артерии поражены в 21,9 % случаев.

Количество стентов, имплантированных в инфаркт-связанную артерию у пациентов с острым инфарктом миокарда, составило 1,2, из них в переднюю межжелудочковую ветвь имплантировано 54,0 %, в правую коронарную артерию — 32,4 %, в огибающую ветвь — 13,6 %. Ангиографический успех после стентирования наблюдался у 98 % пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота рестеноза инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда через 6 ± 2 месяца после чрескожного коронарного вмешательства составляла 2 %, через 12 ± 3 месяца — 6 %.

Показатели липидного профиля в динамике (группы I, II и III) у пациентов, которым проводилось стентирование коронарных артерий по причине острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика показателей липидного профиля в крови стентированных пациентов

Анализируемый показатель	Сроки визита					
	Группа I (до стентирования)		Группа II (6 ± 2 мес.)		Группа III (12 ± 3 мес.)	
	Me (25%; 75%)	Ср. ± ст. откл.***	Me (25%;75%)	Ср. ± ст. откл.***	Me (25%; 75%)	Ср. ± ст. откл.***
Общий холестерин, ммоль/л	5,82 (4,90; 6,85)	5,92 ± 1,29	4,36 (3,42; 5,11)*	4,29 ± 0,94*	3,50 (2,90; 3,99)*	3,77 ± 1,06*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,92 (2,93; 4,74)	3,87 ± 1,09	2,28 (1,85; 2,64)*	2,21 ± 0,52*	1,44 (1,39; 1,61)*,**	1,77 ± 0,87*
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,23 (1,00; 1,43)	–	1,27 (1,00; 1,36)	–	1,12 (0,96; 1,43)	–
Коэффициент атерогенности, ед.	3,82 (3,00; 4,42)	–	2,50 (2,24; 2,99)*	–	2,21 (1,59; 2,60)*	–
Триглицериды, ммоль/л	1,41 (1,13; 2,27)	–	1,46 (0,97; 1,76)	–	1,55 (1,02; 1,84)	–

* Наличие достоверных различий с данными группы I.
** Наличие достоверных различий с данными группы II.
*** Для показателей с параметрическим распределением.

Содержание ХС ЛПНП у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST до проведения стентирования инфаркт-связанной артерии составило 3,87 ± 1,09 ммоль/л. До включения в исследование 15,7 % пациентов получали терапию статинами (розувастатин 5 мг — 3,9 %, розувастатин 10 мг — 4,9 %, аторвастатин 10 мг — 6,9 % пациентов) без достижения целевых уровней ХС ЛПНП. Всем пациентам, включенным в исследование, в максимально ранние сроки до выполнения реваскуляризации, несмотря на стартовое содержание ХС ЛПНП, была назначена высокодозовая терапия статинами (розувастатин 20 мг — 39,1 %, розувастатин 40 мг — 47,0 %, аторвастатин 40 мг — 3,9 % пациентов). В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, весь период госпитализации по причине острого инфаркта миокарда пациенты продолжали получать высокодозовую терапию статинами, 2 % пациентов с содержанием ХС ЛПНП, превышающим 5,0 ммоль/л, на стационарном этапе была инициирована комбинированная гиполипидемическая терапия статинами и эзетимибом в суточной дозе 10 мг. Указанная терапия была рекомендована к продолжению на этапе реабилитации и амбулаторном этапе лечения с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л и вторичной профилактики ССЗ.

На визите 6 ± 2 месяца (группа II) у пациентов отмечено статистически значимое ($p<0,05$) снижение содержания ХС ЛПНП до 2,21 ± 0,52 ммоль/л, однако целевые уровни показателя были достигнуты только у 7,5 %

пациентов. На визите 6 ± 2 месяца была выявлена деэскалация терапии статинами у большинства пациентов, так 50 % перестали принимать высокодозовую терапию, 5 % отменили терапию. Высокодозовую терапию продолжили принимать 45 % пациентов, однако в этой группе также отмечено снижение дозы розувастатина с 40 до 20 мг в сутки у всех пациентов. Количество пациентов, принимающих эзетимиб, увеличилось с 2 до 6,3 %. На визите проведена коррекция терапии в соответствии с прогнозируемым снижением содержания ХС ЛПНП при лечении гиполипидемическими лекарственными препаратами для достижения целей вторичной профилактики и снижения содержания ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л [2, 6]. В результате всем пациентам потребовался возврат к высокодозовой терапии статинами (розувастатин 20 мг — 72,5 %, розувастатин 40 мг — 20,0 %, аторвастатин 40 мг — 7,5 % пациентов). Эзетимиб в составе комбинированной терапии был назначен 52,5 % пациентов. Кроме фармакологической коррекции, пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни.

На визите 12 ± 3 месяца (группа III) у пациентов отмечено статистически значимое ($p<0,05$) снижение содержания ХС ЛПНП до 1,77 ± 0,87 ммоль/л по сравнению с исходными значениями (группа I), несмотря на снижение содержания показателя с 2,21 ± 0,52 ммоль/л, на визите II статистически значимых различий с данными на визите III получено не было. Целевые уровни показателя были достигнуты у 40,0 % пациентов. К визиту 12 ± 3 месяца продолжили принимать высокодозовую терапию статинами 77,8 %, комбинированную терапию эзетимибом 15,6 %, полностью отказались от приема гиполипидемической терапии 8,9 % пациентов.

Недостижение целевых уровней атерогенных липопротеинов является значимым фактором прогрессирования нативного атеросклеротического процесса в коронарных артериях и in-stent рестеноза, в частности неоатеросклероза в стентированных сосудах [2–6]. Основная причина не достижения целевых уровней ХС ЛПНП — назначение субтерапевтических доз гиполипидемических лекарственных препаратов и деэскалация гиполипидемической терапии.

Заключение. Превышение целевых уровней атерогенных липопротеинов, в частности ХС ЛПНП, сохраняются более чем в 90 % случаев у пациентов, которым проводилось стентирование коронарных артерий по причине острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в течение 6 ± 2 месяцев с момента хирургической операции и в 60 % случаев — в течение 12 ± 3 месяцев.

Список цитированных источников

1. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019 / G.A. Roth [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol. 76. – N 25. – P. 2982–3021.

2. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R.A. Byrne [et al.] // Eur. Heart J. – 2023. – Vol. 44. – N 38. – P. 3720–3826.

3. Giacoppo, D. Current Management of In-Stent Restenosis / D. Giacoppo, P.M. Mazzone, D. Capodanno // J. Clin. Med. – 2024. – Vol. 13. – N 8. – P. 2377.

4. Trends and Outcomes of Restenosis after Coronary Stent Implantation in the United States / I.D. Moussa [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol. 76. – N 13. – P. 1521–1531.

5. Calcified neoatherosclerosis causing in-stent restenosis: prevalence, predictors, and implications / M. Garcia-Guimaraes [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2019. – Vol. 30. – N 1. – P. 1–8.

6. Рачок, С. М. Профилактика прогрессирования атеросклеротического процесса у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: фокус на гиполипидемическую терапию / С. М. Рачок // Кардиология в Беларуси. – 2024. – Т. 16. – № 2. – С. 213-221.

Achievement of target levels of atherogenic lipoproteins in stented patients with acute st-segment elevation myocardial infarction

Rachok S. M., Adzeriho I. E., Vladimirskaya T. E., Zhilkevich A. V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The study group consisted of 102 patients who were treated in the infarction department of MOCB during 2022 and 2023, who underwent coronary artery stenting due to acute ST-segment elevation myocardial

infarction. Blood samples were collected from patients before coronary artery stenting, 6 ± 2 and 12 ± 3 months after coronary artery stenting. We studied changes in the levels of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides in the blood of patients. All patients in the study group, upon diagnosis of acute coronary syndrome, were prescribed high-dose, high-intensity statin therapy before the coronary artery stenting procedure; the medication was continued during the inpatient stage of treatment and was recommended for rehabilitation and outpatient treatment. It was found that target LDL cholesterol levels < 1.4 mmol/L in patients who underwent coronary artery stenting due to acute ST-segment elevation myocardial infarction were achieved at the 6 ± 2 month visit in 7.5 % of patients; at visit 12 ± 3 months in 40 % of patients.

Keywords: coronary artery stenting, dyslipidemia, ipid-lowering therapy, statins.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.33-006.6-089.197.6:616.381-006.6-033.2-036

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ДИССЕМИНАЦИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

Ревтович М. Ю.[1], Иванов А. В.[2], Красько О. В.[3]

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

[2] Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», агр. Лесной, Минский район, Республика Беларусь

[3]Государственное научное учреждение «Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 1311 пациентов с раком желудка (РЖ) (pT4a-bN0-3M0, типа III–IV по R. Borrmann), которым выполнялось адъювантное лечение: нормотермическая интраперитонеальная химиотерапия (ИХТ) и интраперитонеальная перфузионная термохимиотерапия (ИПТХТ), адъювантная полихимиотерапия (АПХТ), их комбинация. Для оценки риска метахронной перитонеальной диссеминации (МПД) использована модель Файна–Грея.

Динамика МПД варьирует в течение пятилетнего периода после лечения на фоне других сопутствующих событий, таких как метахронные опухоли, отдаленные метастазы и смерть по другим причинам, не связанным с метастазами РЖ. В связи с различным воздействием факторов риска на МПД, возникает потребность в определении времени наибольшего риска ее развития, основываясь на индивидуальных характеристиках пациента. Разработанная прогностическая модель демонстрирует высокую точность (индекс конкордации составляет 0,798, а площадь под кривой (area under the curve — AUC) равна 0,835), что указывает на ее эффективность в прогнозировании МПД в течение пятилетнего периода. Клиническая ценность модели подтверждается анализом кривых принятия решений, который позволяет выявить 78,5 % случаев МПД при общей кумулятивной инцидентности на уровне 23,4 %.

Ключевые слова: рак желудка, метахронная перитонеальная диссеминация, кумулятивная инцидентность, лапароскопия second-look, прогнозирование перитонеального канцероматоза, интраперитонеальная химиотерапия.

Введение. МПД является наиболее прогностически неблагоприятным вариантом прогрессирования РЖ. На ранних стадиях МПД протекает бессимптомно, что затрудняет ее своевременное обнаружение. Традиционные методы визуализации, такие как ультразвуковое

исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, не всегда эффективны для выявления начальных стадий МПД из-за их невысокой чувствительности и специфичности при диагностике инициальных стадий МПД.

Лапароскопия является золотым стандартом диагностики МПД, однако рутинное ее применение у всех радикально прооперированных пациентов нецелесообразно из-за следующих причин:

1. Психологический дискомфорт — для многих пациентов перспектива дополнительной операции может быть стрессовой.

2. Высокие затраты — лапароскопия требует анестезии и госпитализации, что увеличивает общую стоимость лечения.

3. Риск осложнений, поскольку выполняется в условиях спаечного процесса после ранее перенесенных операций.

В связи с этим разработка математических моделей для оценки вероятности развития МПД представляется актуальной, поскольку позволит индивидуализировать показания для выполнения лапароскопии.

Цель работы – разработать модель персонифицированной оценки вероятности развития МПД для определения на основании этого необходимости и сроков проведения лапароскопии second-look для совершенствования диспансерного наблюдения радикально оперированных по поводу РЖ пациентов.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные 1311 радикально оперированных в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова пациентов (мужчин — 810, женщин — 501, средний возраст — 62,3 года) в период 2008–2021 гг. В зависимости от варианта противоопухолевого лечения все пациенты были разделены на группы:

1) комплексное лечение, включающее комбинацию радикальной операции с ИПТХТ (цисплатин 50 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2, 42 °С, 1 час) и системной АПХТ (оксалиплатин 100 мг/м^2 (1-й день курса), капецитабин 1000 мг/м^2 или тегафур 10–15 мг/кг (2 раза в сутки, 1–14-й дни курса), перерыв 7 дней, 8 курсов) — группа ИПТХТ + АПХТ (n=17);

2) комплексное лечение, включающее ИПТХТ (режим проведения указан выше) — группа ИПТХТ (n=67);

3) радикальная операция в сочетании с АПХТ по схеме (капецитабин по 1000 мг/м² 2 раза в сутки, 1–14-й дни курса; оксалиплатин 100 мг/м^2 (1-й день курса), перерыв 7 дней, 6–8 курсов) — группа АПХТ (n=102);

4) комбинированное лечение с адъювантной нормотермической ИХТ с использованием цисплатина, депонированного на монокарбоксицеллюлозе (производства учебно-научно-производственного республиканского унитарного предприятия «Унитехпром БГУ», Республика Беларусь), аппликация пластин которого выполнялась на мягкие ткани в зоне лимфодиссекции гепатодуоденальной связки по ходу чревного ствола, общей печеночной и селезеночной артерии, на заднюю брюшную стенку в проекции левого надпочечника, при этом общая доза вводимого цисплатина составляла 50 мг/м^2 (патент Республики Беларусь № 20953 от 27.12.2016) — группа нормотермической ИХТ (n=45);

5) радикальное хирургическое лечение — группа ХЛ (n=1080).

Статистический анализ. Интенсивность событий МПД определяли следующим образом: определяли человеко-дни наблюдения за квартал (90 дней наблюдения) и фиксировали количество выявленных случаев МПД в течение данного временного интервала. Выбор 90 суток наблюдения (квартал) в качестве временного интервала обусловлен необходимостью выработки согласованных рекомендаций с действующими в настоящее время стандартами лечения РЖ, определяющими кратность диспансерного наблюдения рассматриваемой категории пациентов и предполагающими обследование пациентов в течение первого года каждые 90 дней (1 квартал) с момента проведения радикального лечения. Непосредственно интенсивность МПД рассчитывали как отношение количества случаев МПД за период времени (квартал) к количеству человеко-дней наблюдения в соответствующем временном интервале (квартале). Аппроксимация зависимости интенсивности МПД от времени для визуализации осуществлялась методу LOESS [1].

При построении модели прогноза учитывали:

1) наличие конкурирующих событий: смерть от причин, не связанных с РЖ, выявление отдаленных метастазов (без МПД), выявление второй злокачественной опухоли;

2) нарушение пропорциональности рисков, связанных с такими предикторами, как АПХТ, состояние регионарных лимфоколлекторов, возраст более 66 лет, макроскопическая форма роста первичной опухоли. Остальные предикторы не нарушали предположение о пропорциональности.

3) Таким образом, была выбрана регрессия Файна–Грея, которая была стратифицирована для

вышеперечисленных предикторов по временным стратам (временным интервалам) наблюдения: 1-й год, 2-й год, 3–5-й годы наблюдения после проведенного лечения, при этом в течение каждого из вышеупомянутых временных интервалов коэффициенты модели менялись в каждый период наблюдения для использованных в данном исследовании предикторов с учетом конкурирующих рисков, не нарушая предположение об их пропорциональности [2]. По результатам моделирования рассчитывались отношения рисков как в целом для пятилетнего периода наблюдения, так и по отдельным временным интервалам. Оценка производительности модели проводилась на основе индекса конкордации и определения AUC операционных характеристик [3], клиническая полезность оценивалась методом DCA (decision curve analysis — анализ кривой принятия решения) [4].

Вероятность наступления неблагоприятного события (МПД) для каждого периода наблюдения (1-й год, 2-й год, 3–5-й годы) оценивалась по модели на основе мультипликативного характера кумулятивной выживаемости по формуле $p_i = 1 – P_{i+1} / P_i$ (1), где P_i — кумулятивная вероятность выживаемости без неблагоприятного события за i-й год, p_i — вероятность наступления события в i-м году. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1 [5]. При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05.

Результаты и их обсуждение. На предыдущих этапах исследования были определены предикторы развития МПД: категории pT и pN классификации TNM, степень дифференцировки аденокарциномы, макроскопическая форма роста первичной опухоли, вариант проведенного хирургического вмешательства, объем лимфодиссекции, а также предикторы относительно благоприятного течения РЖ (системная АПХТ, интраоперационная ИХТ, ИПТХТ) [6]. При оценке влияния на развитие МПД различных вариантов противоопухолевого лечения (хирургическое лечение в сочетании с различными вариантами адъювантного лечения, упомянутыми выше), а также клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса установлена неоднородность интенсивности развития МПД в динамике наблюдения, существенно отличающаяся при различном объеме противоопухолевого лечения и зависящая от конкретного его варианта [7]. Также отмечено нарушение пропорциональности рисков из-за влияния таких факторов, как N-дескриптор опухоли, возраст более 65 лет, макроскопическая форма роста опухоли, степень дифференцировки аденокарциномы.

В таблице 1 приведено описание модели Файна–Грея, стратифицированной для предикторов по интервалам: 1-й год, 2-й год, 3–5-й годы, при этом в течение каждого из вышеупомянутых временных интервалов коэффициенты модели менялись в каждый период наблюдения для использованных в данном исследовании предикторов с учетом конкурирующих рисков [2].

Выбор именно данных временных интервалов продиктован рекомендованной кратностью определения исследуемых показателей пациентов согласно действующим в Республике Беларусь клиническим протоколам диагностики и лечения РЖ.

Таблица 1 – Оценка отношения рисков по модели Файна–Грея с коэффициентами регрессии, постоянными по временным интервалам 1-й год, 2-й год, 3–5-й годы

Показатель	Оцениваемые параметры			p
	Временной интервал	Отношение рисков	95% ДИ	
Возраст 56–65 vs менее 56	Весь период	0,83	0,62–1,10	0,200
Возраст 66+ vs менее 56	1-й год	0,92	0,64–1,34	0,700
Возраст 66+ vs менее 56	2-й год	0,53	0,32–0,87	0,012
Возраст 66+ vs менее 56	3–5-й годы	0,59	0,37–0,92	0,021
Глубина инвазии стенки желудка				
pT2 vs pT1	Весь период	3,82	1,26–11,6	0,018
pT3 vs pT1	Весь период	11,7	4,03–33,8	<0,001
pT4 vs pT1	Весь период	18,3	6,44–52,1	<0,001

Окончание табл. 1

Объем операции — комбинированный vs стандартный	Весь период	1,54	1,22–1,94	<0,001
Состояние регионарных лимфоколлекторов				
pN1 vs pN0	1-й год	2,44	1,41–4,24	0,001
pN1 vs pN0	2-й год	1,10	0,52–2,34	0,800
pN1 vs pN0	3–5-й годы	1,29	0,78–2,14	0,300
pN2 vs pN0	1-й год	2,27	1,27–4,05	0,006
pN2 vs pN0	2-й год	1,95	1,01–3,78	0,048
pN2 vs pN0	3–5-й годы	1,16	0,66–2,05	0,600
pN3 vs pN0	1-й год	3,96	2,34–6,68	<0,001
pN3 vs pN0	2-й год	2,86	1,62–5,03	<0,001
pN3 vs pN0	3–5-й годы	0,95	0,52–1,75	0,900
Макроскопическая форма роста первичной опухоли				
Инфильтративная vs экзофитная	1-й год	2,65	1,40–5,05	0,003
Инфильтративная vs экзофитная	2-й год	6,76	2,11–21,7	0,001
Инфильтративная vs экзофитная	3–5-й годы	1,34	0,83–2,17	0,200
Степень дифференцировки аденокарциномы				
Некогезивная, high grade, vs когезивная, low grade	1-й год	0,97	0,66–1,42	0,900
Некогезивная, high grade, vs когезивная, low grade	2-й год	1,93	1,09–3,42	0,024
Некогезивная, high grade, vs когезивная, low grade	3–5-й годы	1,48	0,93–2,36	0,100
Вариант адъювантного лечения				
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с нормотермической ИХТ	Весь период	0,20	0,09–0,45	<0,001
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с ИПТХТ	Весь период	0,30	0,18–0,50	<0,001
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с АПХТ	1-й год	0,21	0,08–0,52	<0,001
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с АПХТ	2-й год	0,67	0,33–1,34	0,300
Радикальное хирургическое лечение в сочетании с АПХТ	3–5-й годы	0,74	0,32–1,71	0,500

Оценка производительности модели продемонстрировала её высокую дискриминационную способность:

1. Индекс конкордации разработанной прогностической модели со стратифицированными по временным интервалам коэффициентами регрессии составил 0,798 (SE=0,011).

2. Значение AUC=0,835 для 5-летнего периода наблюдения свидетельствует о высокой способности модели к дискриминации.

Как следует из таблицы 1, влияние изученных признаков оказывает разнонаправленное влияние на развитие МПД, демонстрируя сложность прогнозирования из-за многовекторности этих факторов. Нелинейность модели и множество факторов с разнонаправленным влиянием делают традиционные методы, такие как номограммы, неприменимыми для точного прогнозирования.

Подход к определению «критического» периода развития МПД представляется двухэтапным алгоритмом. На первом этапе оценивается вероятность МПД для выявления пациентов с высоким риском. На втором этапе, при высоком риске, определяется «критический» период для МПД и решается, когда проводить лапароскопию second-look. Это позволяет точнее определить, кому нужно дополнительное наблюдение, и улучшить прогноз для пациентов.

Возникает вопрос: уместно ли рекомендовать использование диагностической операции — лапароскопии second-look — на основании разработанной прогностической модели, то есть игнорируя традиционно используемые в клинической практике показания к лапароскопии second-look, возникающие при наличии клиники канцероматоза (нарушение уродинамики, пассажа по кишечнику и т. д.) и/или признаков диссеминированного опухолевого поражения брюшины по данным компьютерной томографии брюшной полости или ультразвукового исследования брюшной полости.

В данном исследовании для оценки производительности модели использовали AUC и индекс конкордации. Однако на основании оценки данных показателей не представляется возможным ответить на вопрос о рациональности использования модели в клинической практике, равно как и оценить клинические преимущества от ее применения. Согласно данным литературы, ответ на данный вопрос может быть получен при использовании технологии DCA [4].

При использовании метода DCA для разработанной модели использовались данные, полученные в ходе фактического 5-летнего наблюдения за пациентами рассматриваемой выборки. Были построены кривые принятия решений для трех тактик ведения пациентов после радикального лечения, каждая из которых заключалась в следующем:

1. Не использовать в рамках диспансерного наблюдения лапароскопию,

2. Проводить лапароскопию second-look у всех радикально оперированных пациентов.

3. Использовать разработанную прогностическую модель, учитывающую различные предикторы МПД, для оценки вероятности развития диссеминации и определения на основании этой информации показаний для лапароскопии second-look (таблица 1).

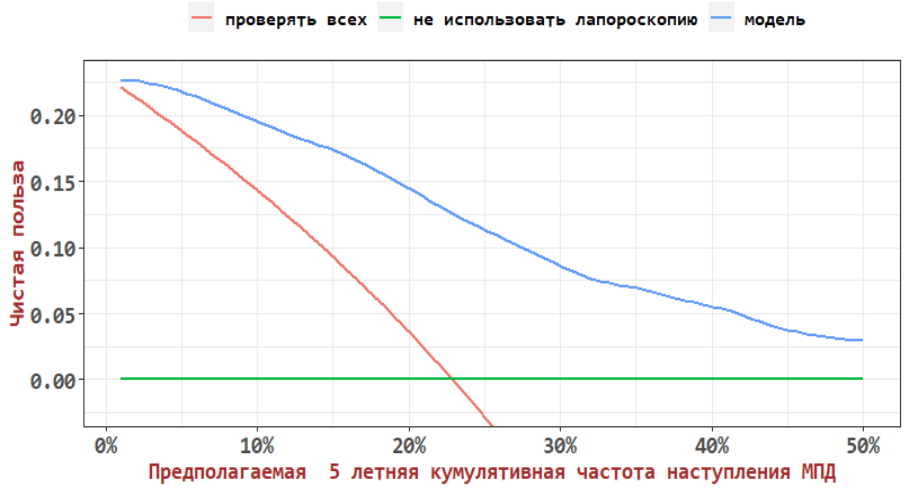


Рисунок 1 – Чистая польза при различных стратегиях выявления МПД в зависимости от различной предполагаемой кумулятивной частоты МПД в популяции через 5 лет после проведения радикального лечения

Из рисунка 1 видно, что индивидуализированный подход на основании использования прогностической модели является выгодным при кумулятивной пятилетней инцидентности МПД начиная с 0 до 50 % и более, принятие решения по предложенной модели дает большую чистую пользу по сравнению с другими тактиками ведения пациентов. Чистая польза согласно DCA определяется соотношением числа пациентов с пороговым значением кумулятивной инцидентности МПД и выше, которые реально имели неблагоприятное событие в виде развития МПД (true positive), и числа пациентов, которые не имели события в виде развития МПД, несмотря на наличие порогового значения кумулятивной инцидентности МПД и выше (false positive), позволявшего отнести их к когорте высокого риска развития диссеминации.

Согласно методу DCA, при уровне пятилетней кумулятивной инцидентности в исследуемой популяции 23,4 % использование разработанной прогностической модели позволит выявить 78,5 % случаев прогрессирования РЖ с развитием МПД.

Кроме этого, согласно тому же методу DCA, при той же предполагаемой кумулятивной инцидентности при применении разработанной прогностической модели выполнение лапароскопии позволит уточнить диагноз у 50 % пациентов, имеющих другие варианты прогрессирования опухолевого процесса, в частности случаи прогрессирования с развитием лимфогематогенных метастазов (например, в печени, парааортальных лимфоузлах, яичниках), что также является дополнительным положительным эффектом принятия решений на основе модели.

Таким образом, можно утверждать, что разработанная модель дает преимущество в клинической практике, позволяя обоснованно определить показания и сроки для выполнения лапароскопии second-look у пациентов с различными исходными клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса (включая возраст), а также с различным объемом проведенного противоопухолевого лечения.

Для улучшения результатов лечения РЖ немаловажным является не только проведение радикального хирургического лечения в сочетании с периоперационной или адъювантной полихимиотерапией, но и своевременная диагностика развивающегося прогрессирования опухолевого процесса, в частности МПД. Представленный в данной статье подход к оценке вероятности развития МПД создает предпосылки для улучшения результатов лечения РЖ в целом благодаря возможности объективного подхода к определению показаний к лапароскопии second-look, установке оптимальной кратности и сроков ее проведения, что позволит диагностировать МПД на инициальных стадиях ее развития, когда возможно проведение противоопухолевого лечения, направленного на стабилизацию опухолевого процесса.

Вторым направлением использования разработанной прогностической модели является оценка вероятности развития МПД на интраоперационном этапе с применением устанавливаемых по результатам ревизии во время операции ориентировочных данных по степени местной распространенности опухолевого процесса (дескрипторы cT и cN), данных об объеме выполняемой операции, а также данных о потенциальных эффектах на течение опухолевого процесса вариантов адъювантной химиотерапии (интраперитонеальной, системной или их сочетания).

Возможным вариантом практического применения разработанной прогностической модели, учитывая нелинейный характер риска развития МПД, является применение медицинского онлайн-калькулятора, упрощающего оценку индивидуального прогноза клинического течения РЖ за счет исключения необходимости проведения расчетов как показателей выживаемости, так и относительного риска развития МПД с использованием табличных значений или номограммы.

Заключение

1. Развитие МПД у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов имеет неоднородную интенсивность развития в динамике наблюдения, зависящую от клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса и объема проведенного противоопухолевого лечения.

2. Прогнозирование развития МПД у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов с учетом взаимодействия предикторов неблагоприятного и благоприятного прогнозов и различной интенсивности развития МПД в динамике наблюдения возможно с использованием модели, учитывающей непропорциональное изменение риска ее развития.

3. Разработанная прогностическая модель со стратифицированными по временным интервалам коэффициентами регрессии обладает высокой дискриминационной способностью (индекс конкордации 0,798 (SE=0,011); значение AUC=0,835 для пятилетнего периода) и клинической полезностью, позволяя согласно DCA выявлять 78,5 % случаев МПД при популяционном уровне кумулятивной инцидентности МПД 23,4 %.

Список цитированных источников

1. Cleveland, W. S. Locally-Weighted Regression: An Approach to Regression Analysis by Local Fitting / W. S. Cleveland, S. J. Devlin // Journal of the American Statistical Association. – 1988. – N 83 (403). – P. 596–610.

2. Therneau, T. Using time dependent covariates and time dependent coefficients in the cox model / T. Therneau, C. Crowson, E. Atkinson // Survival Vignettes. – 2017. –N 2(3). – P. 1–25.

3. Heagerty, P. J. Time-dependent ROC Curves for Censored Survival Data and a Diagnostic Marker / P. J. Heagerty, T. Lumley, M. S. Pepe // Biometrics. – 2000. – N 56. –P. 337–344.

4. Vickers, A. J. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis / A. J. Vickers, B. van Calster, E. W. Steyerberg // Diagn. Progn. Res. – 2019. – N 3. – P. 18.

5. R Core Team R: A language and environment for statistical computing / [Electronic resourse] R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Mode of access: https://www.R-project.org/ (accessed 10 February 2024). Date of access: 10.02.2024.

6. The Effect of Clinical and Morphological Features of Tumor Process on the Development of Metachronous Peritoneal Dissemination in the Post-Radical Surgery Period / M. Reutovich [et al.] // Eurasian Journal of Oncology. – 2023. – N 11(3). – P. 171–187.

7. Krasko, O. Prediction and decision making based on time-to-event data analysis with nonlinear risks in the treatment of gastric cancer / O. Krasko, M. Reutovich, A. Ivanov // Informatics. – 2024. – N 21(1). – P. 81–98.

Prognostication of peritoneal dissemination after radical treatment of gastric cancer

Reutovich M. Y.[1], Ivanov A. V.[2], Krasko O. V.[3]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus,

[2]N. N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Lesnoy Agrotown, Republic of Belarus;

[3]United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

We retrospectively analyzed medical records of 1311 patients (pT4a-bN0-3M0, R. Borrmann III–IV) who underwent adjuvant therapy, viz. normothermic intraperitoneal chemotherapy (NICT), hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), adjuvant polychemotherapy (APCT) and their combinations. MPD risks were assessed using the Fine–Gray model.

The study demonstrated that the dynamics of metachronous peritoneal dissemination (MPD) varies over a five-year period after treatment, with other associated events such as metachronous tumors, distant metastases, and death from other causes unrelated to gastric cancer metastases (mCM). Due to the different impact of risk factors on MPD, there is a need to determine the time of highest risk of its development based on individual patient characteristics. The developed prognostic model demonstrates high accuracy (the concordance index is 0.798 and the area under the curve (AUC) is 0.835), which indicates its effectiveness in predicting MPD over a five-year period. The clinical value of the model is confirmed by decision curve analysis, which identifies 78.5 % of MPD cases with an overall cumulative incident rate of 23.4 %.

Keywords: gastric cancer, metachronous peritoneal dissemination, cumulative incidence, second-look laparoscopy, prognostication of peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal chemotherapy.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.31+616.8

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЦ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПРИЗНАКАМИ БРУКСИЗМА СОГЛАСНО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ

Рубникович С. П., Грищенков А. С., Кузьменко Е. В., Гембицкая А. А.

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

Реферат. В результате исследования была проведена оценка биоэлектрической активности жевательных и височных мышц в покое и при произвольном напряжении у пациентов с клиническими признаками бруксизма на этапе первичной диагностики, а также оценка биоэлектрической активности жевательных и височных мышц в покое и при произвольном напряжении после курса комплексной терапии. Полученные данные говорят о необходимости более комплексного физиологического подхода для выявления особенностей мозга людей с проявлениями бруксизма и иных состояний, связанных с чрезмерной моторной активностью. Учитывая высокую частоту встречаемости явления в популяции, актуальность тематики довольно высока.

Ключевые слова: мышцы челюстно-лицевой области, бруксизм сна, бруксизм бодрствования, электромиография.

Введение. Современное понимание механизмов бруксизма и связанных с ним процессов гипервозбудимости центров мозга формируется в литературе на протяжении последних нескольких лет. Выделяют бруксизм бодрствования и бруксизм сна.

Бруксизм бодрствования — это чрезмерная активность жевательных мышц, возникающая в период бодрствования, которая характеризуется длительным или повторяющимся контактом между зубами и может рассматриваться как расстройство движения у здоровых людей. Бруксизм сна определяют как ритмическую или тоническую активность жевательных мышц во время сна, приводящую к повреждению эмали зубов. Бруксизм относится к нежевательным парафункциям жевательного органа [1–3].

Парафункции жевательных мышц представляют собой нецелесообразную, неосознанную, не связанную с жеванием, речью и глотанием деятельность, проявляющуюся в виде самопроизвольных движений нижней челюсти или сжатии зубов. Некоторые исследования указывают, что для 70 % пациентов характерны как дневной, так и ночной бруксизм, а также кленчинг как тип парафункций, наиболее часто выявляемых на стадии пробуждения. Скрежет зубов (длительные или повторяющиеся контакты между зубами) может длиться от нескольких секунд до нескольких минут. Во время таких приступов установлено нарушение пульса, дыхания и артериального давления. Также в научной литературе описаны взаимосвязь бруксизма со случаями эпилепсии сна, расстройствами сна, быстрым движением глаз во время сна. Сопровождается уменьшением или исчезновением межокклюзионного пространства в положении относительного покоя. Данное заболевание проявляется в разных возрастных группах [4, 5]. Бруксизм сопровождается дисфункцией в височно-нижнечелюстном суставе и имеет весь симптомокомплекс, присущий дисфункции и гипертонии мышц челюстно-лицевой области. Бруксизм сопровождается болями в области лица, височно-нижнечелюстных суставах, в области шеи, плеч и спины, в ушах, придаточных пазухах носа; звуковыми явлениями; повышенной возбудимостью; расстройствами сна; может приводить к повышенному стиранию зубов; спазму жевательных мышц; нарушению прикуса; артрозу височно-нижнечелюстных суставов и заболеваниям периодонта. Наблюдается бруксизм чаще всего в сочетании с патологией прикуса, с некачественно изготовленными зубными протезами или с протезами, срок эксплуатации в ротовой полости которых закончился, а также с аллергией. При ночном бруксизме пациенты жалуются на болевые ощущения, которые проявляются чаще после пробуждения, а затем медленно исчезают во время бодрствования. Бруксизм бодрствования, или

дневной бруксизм, характеризуется нарастающими болевыми ощущениями в течение дня и отсутствием симптомов после пробуждения [6].

Многие авторы считают, что ночной или дневной бруксизм могут являться предрасполагающими факторами к появлению болевых ощущений и развитию дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, что подтверждено рядом исследований, в которых представлены данные об органических изменениях в структурах сустава [7]. В рассмотрении взаимосвязей расстройств сустава и мышечных парафункций значительное место занимает патогенетическая цепочка стресс – парафункции – дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. Однако существует также мнение о непрочной связи между дисфункцией сустава и мышц. Это подтверждается тем, что у некоторых пациентов с бруксизмом не отмечается развитие дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, что может быть обусловлено химическими и/или анатомическими особенностями.

Цель работы – изучение бруксизма для верификации нарушений в системе нейронных сетей тройничного нерва в стволе головного мозга.

Материалы и методы. Для исследования были сформированы 2 группы — основная и контрольная. В основную группу исследования включены 3 пациента с клиническими признаками бруксизма, обратившихся за стоматологической помощью. В контрольную группу включены 3 пациента, обратившихся за стоматологической помощью и не имевших клинических признаков бруксизма.

На базе кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Белорусского государственного университета было проведено электромиографическое исследование пациентов основной и контрольной групп. Для регистрации электромиограммы произвольного напряжения использовали компьютерную многофункциональную установку «НейроМВП-4» производства компании «Нейрософт» (Россия). Активность мышц регистрировалась билатерально. Методом интерференционной электромиографии (ЭМГ) билатерально регистрировали электрическую активность собственно жевательных и височных мышц (m. masseter и m. temporalis). Биполярные поверхностные электроды располагали в проекции «брюшка» мышцы, межэлектродное расстояние выдерживали 2–2,5 см. Заземляющий электрод располагали на запястье.

Алгоритм исследования включал следующие условия регистрации:

1) запись ЭМГ «покоя»;

2) запись ЭМГ «покоя» во время совершения вдоха;

3) запись ЭМГ всех мышц в условиях произвольного максимального напряжения;

4) запись ЭМГ мышц при произвольном напряжении в сочетании с совершением вдоха.

Анализировали амплитуду (мкВ) и частоту (имп/с) осцилляций интерференционной ЭМГ. Был проведен анализ данных электромиографического исследования с их отражением в протоколах обследования, а также регистрация цифровых значений для каждой правой и левой собственно жевательной и височной мышцы, визуализация миограмм, а также сформулированы тезисы заключения для исследования. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программ Statistica и Excel. Тип распределения количественных признаков определяли с использованием критерия Шапиро–Уилка.

Результаты и их обсуждение. При оценке биоэлектрической активности собственно жевательных и височных мышц по результатам поверхностной ЭМГ при произвольном напряжении у пациентов с клиническими признаками бруксизма на этапе первичной диагностики установлено, что средняя амплитуда биопотенциалов для собственно жевательной мышцы справа составила (275 ± 19) мкВ, максимальная амплитуда — (1002 ± 134) мкВ, средняя амплитуда для собственно жевательной мышцы слева — (348 ± 40) мкВ, максимальная амплитуда — (1354 ± 75) мкВ. Средняя амплитуда для височной мышцы справа — (317 ± 30) мкВ, максимальная амплитуда — (1263 ± 180) мкВ, средняя амплитуда для височной мышцы слева — (401 ± 10) мкВ, максимальная амплитуда — (1678 ± 80) мкВ.

У пациентов основной группы при произвольном максимальном напряжении регистрировали ЭМГ интерференционного типа со снижением амплитуды и частоты на 20–30 % по сравнению с пациентами контрольной группы ((1074 ± 275) мкВ, (788 ± 328) мкВ и (101 ± 66) имп/с, (122 ± 57) имп/с). Произвольное напряжение на фоне совершения вдоха приводило к увеличению амплитуды и частоты ЭМГ с сохранением снижения показателей у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной ((1107 ± 19) мкВ, (942 ± 35) мкВ и (184 ± 31) имп/с, (173 ± 31) имп/с).

При оценке биоэлектрической активности собственно жевательных и височных мышц по результатам поверхностной ЭМГ при произвольном напряжении у пациентов контрольной

группы на этапе первичной диагностики установлено, что средняя амплитуда биопотенциалов для собственно жевательной мышцы справа составила (198 ± 10) мкВ, максимальная амплитуда — (568 ± 70) мкВ, средняя амплитуда для собственно жевательной мышцы слева — (191 ± 31) мкВ, максимальная амплитуда — (491 ± 170) мкВ. Средняя амплитуда для височной мышцы справа — (166 ± 18) мкВ, максимальная амплитуда — (346 ± 119) мкВ, средняя амплитуда для височной мышцы слева — (178 ± 44) мкВ, максимальная амплитуда — (336 ± 150) мкВ. Полученные данные указывают на превышение показателей на 60–80 % в сравнении с контрольной группой (рисунки 1, 2), что коррелирует с современными данными, представленными в научной литературе. Выявлена асимметрия биоэлектрической активности, также указывающая на функциональные расстройства жевательно-речевого аппарата.

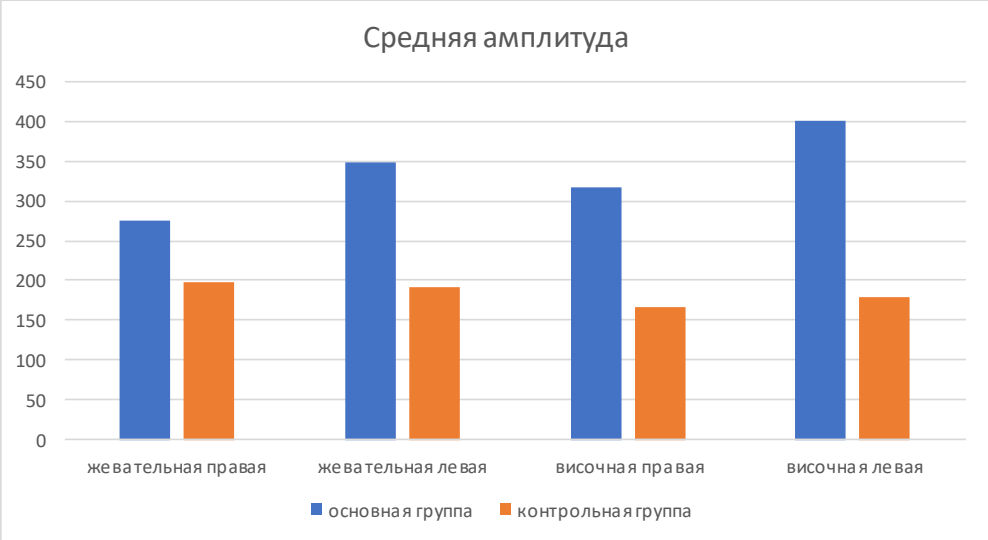


Рисунок 1 – Средняя амплитуда (мкВ) биоэлектрической активности жевательных и височных мышц при произвольном напряжении по результатам поверхностной ЭМГ

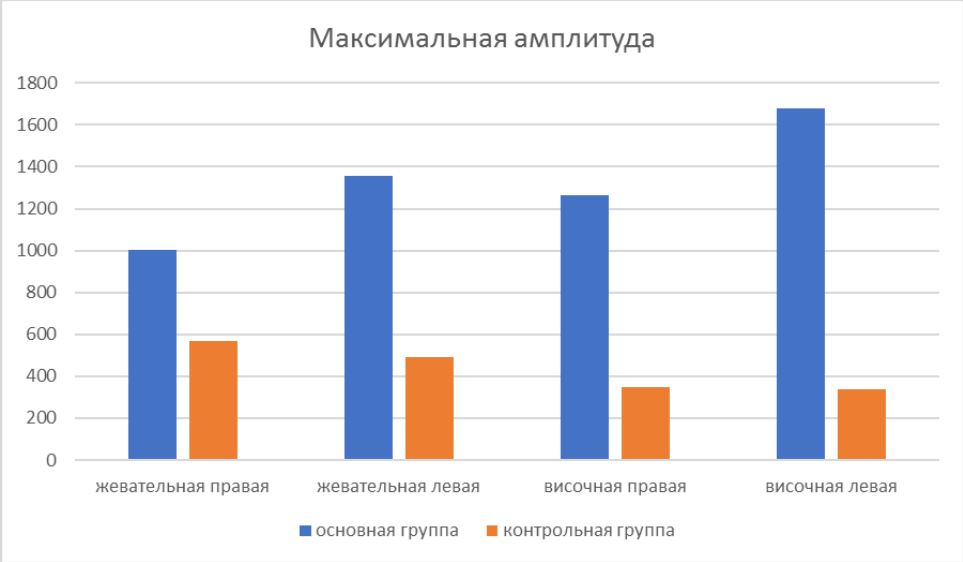


Рисунок 2 – Максимальная амплитуда (мкВ) биоэлектрической активности жевательных и височных мышц при произвольном напряжении по результатам поверхностной ЭМГ

При оценке биоэлектрической активности собственно жевательных и височных мышц по результатам поверхностной ЭМГ в покое у пациентов основной группы с клиническими признаками бруксизма на этапе первичной диагностики установлено, что средняя амплитуда биопотенциалов для собственно жевательной мышцы справа составила (4 ± 1) мкВ, максимальная амплитуда — (39 ± 8) мкВ, средняя амплитуда для собственно жевательной мышцы слева — (3,6 ± 1,3) мкВ, максимальная амплитуда — (49 ± 9) мкВ; средняя амплитуда для височной мышцы справа — (5,6 ± 2) мкВ, максимальная амплитуда — (59 ± 20) мкВ, средняя амплитуда для височной мышцы слева — (4,6 ± 1) мкВ, максимальная амплитуда — (53 ± 28) мкВ.

При оценке биоэлектрической активности жевательных и височных мышц по результатам поверхностной ЭМГ в покое у пациентов контрольной группы на этапе первичной диагностики установлено, что средняя амплитуда биопотенциалов для собственно жевательной мышцы справа составила (2,6 ± 1) мкВ, максимальная амплитуда — (63 ± 30) мкВ, средняя амплитуда для собственно жевательной мышцы слева — (2,3 ± 1) мкВ, максимальная амплитуда — (84 ± 20) мкВ; средняя амплитуда для височной мышцы справа — (1,6 ± 1) мкВ, максимальная амплитуда — (60 ± 30) мкВ, средняя амплитуда для височной мышцы слева — (2,6 ± 1) мкВ, максимальная амплитуда — (50 ± 20) мкВ. Графическая иллюстрация полученных данных представлена на рисунках 3, 4.

Курс комплексной терапии у пациентов с клиническими признаками бруксизма включал аппаратурные и протетические методы ортопедического лечения, методы физиотерапии, миорелаксации, миогимнастики, а также другие методы, направленные на восстановление стоматологического здоровья.

При оценке биоэлектрической активности собственно жевательных и височных мышц по результатам поверхностной ЭМГ при произвольном напряжении у пациентов с клиническими признаками бруксизма после курса комплексной терапии установлено, что средняя амплитуда биопотенциалов для собственно жевательной мышцы справа составила (254 ± 17) мкВ, максимальная амплитуда — (890 ± 114) мкВ, средняя амплитуда для собственно жевательной мышцы слева — (305 ± 30) мкВ, максимальная амплитуда — (1354 ± 95) мкВ. Средняя амплитуда для височной мышцы справа — (335 ± 28) мкВ, максимальная амплитуда — (1130 ± 110) мкВ, средняя амплитуда для височной мышцы слева — (350 ± 23) мкВ, максимальная амплитуда — (1325 ± 103) мкВ (рисунки 5, 6).

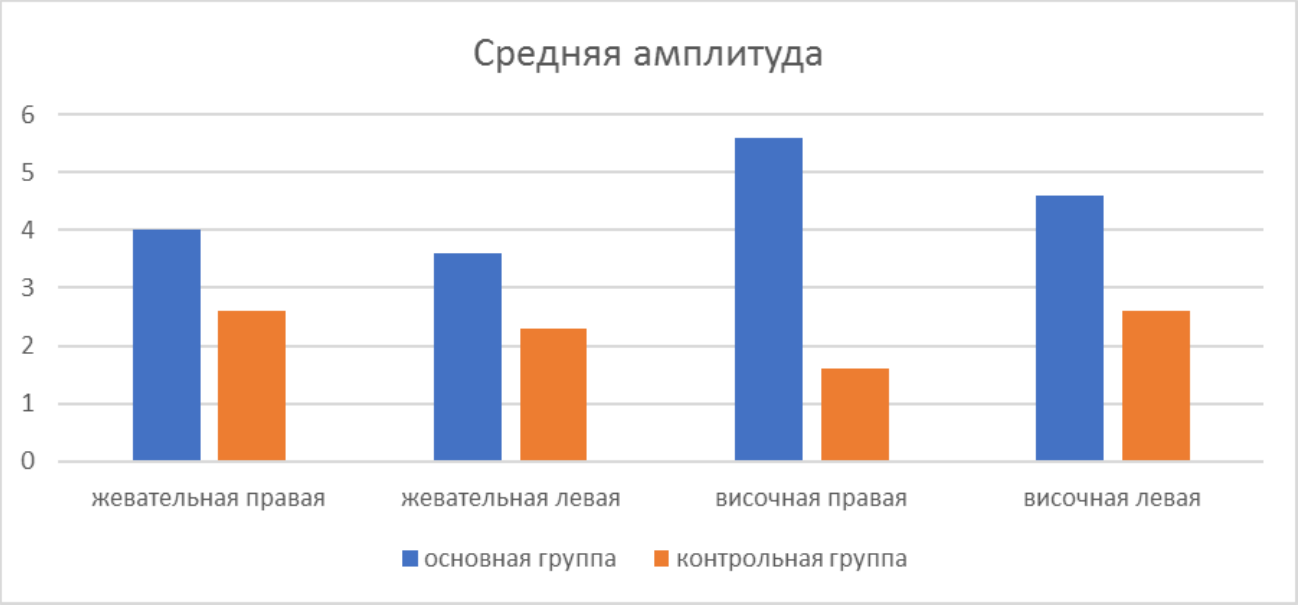


Рисунок 3 – Средняя амплитуда (мкВ) биоэлектрической активности жевательных и височных мышц в покое по результатам поверхностной ЭМГ

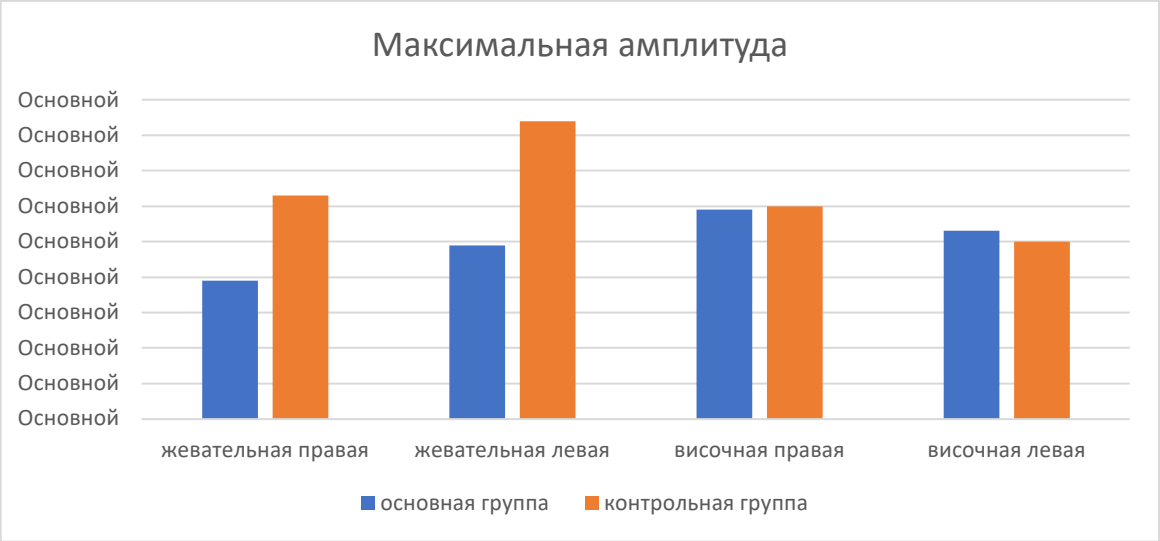


Рисунок 4 – Максимальная амплитуда (мкВ) биоэлектрической активности жевательных и височных мышц в покое по результатам поверхностной ЭМГ

При оценке биоэлектрической активности собственно жевательных и височных мышц по результатам поверхностной ЭМГ при произвольном напряжении у пациентов контрольной группы на этапе первичной диагностики установлено, что средняя амплитуда биопотенциалов для собственно жевательной мышцы справа составила (198 ± 10) мкВ, максимальная амплитуда — (568 ± 70) мкВ, средняя амплитуда для собственно жевательной мышцы слева — (191 ± 31) мкВ, максимальная амплитуда — (491 ± 170) мкВ.

Средняя амплитуда для височной мышцы справа — (166 ± 18) мкВ, максимальная амплитуда — (346 ± 119) мкВ, средняя амплитуда для височной мышцы слева — (178 ± 44) мкВ, максимальная амплитуда — (336 ± 150) мкВ.

Полученные данные указывают на выраженное снижение показателей биоэлектрической активности жевательных и височных мышц после курса комплексной терапии и стремление этих показателей к подобным значениям пациентов контрольной группы. В ходе исследования отмечено, что выявленная асимметрия биоэлектрической активности височных мышц после курса терапии не определялась, однако сохранялась на тех же значениях в собственно жевательных мышцах, что обусловлено сложностью симптомокомплекса, включающего бруксизм и расстройства жевательно-речевого аппарата и требующего расширения терапевтических методов этиопатогенетической направленности.

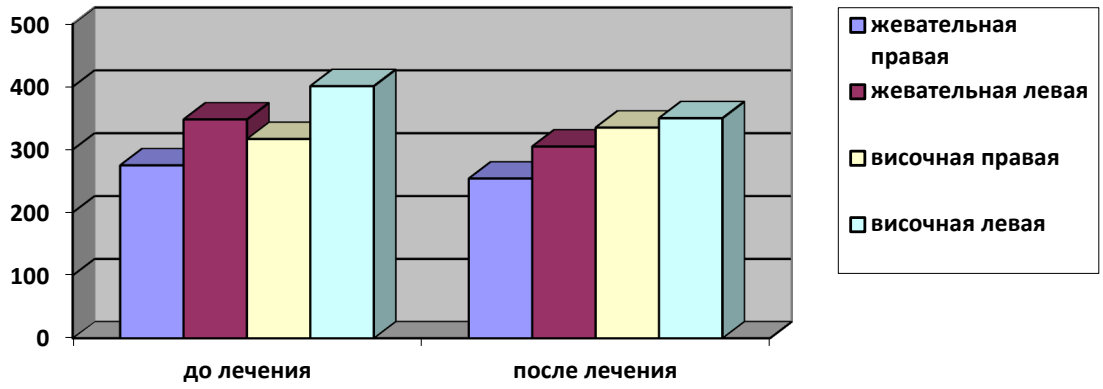


Рисунок 5 – Средняя амплитуда (мкВ) биоэлектрической активности жевательных и височных мышц при произвольном напряжении до и после курса терапии по результатам поверхностной ЭМГ

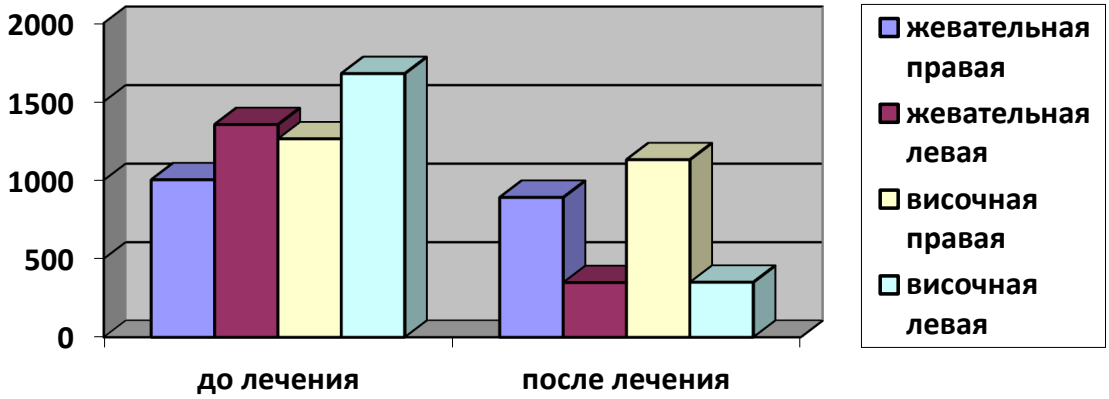


Рисунок 6 – Максимальная амплитуда (мкВ) биоэлектрической активности жевательных и височных мышц при произвольном напряжении до и после курса терапии по результатам поверхностной ЭМГ

В «покое» в m. masseter на суммарной ЭМГ регистрируются единичные осцилляции, амплитуда которых имела тенденцию к снижению, которую не удалось подтвердить статистически, и составила до лечения у пациентов с клиническими признаками бруксизма (31 ± 4,5) мкВ, и после лечения (27 ± 6) мкВ соответственно, что отражает незначительное снижение тонической активности мышцы после курса комплексной терапии. Также при целенаправленном расслаблении отмечается уменьшение амплитуды выявленных единичных осцилляций. На вдохе («покой + вдох») амплитуда единичных осцилляций у пациентов основной группы исследования с клиническими признаками бруксизма после курса комплексной терапии увеличилась на 10–17 % (34,2 ± 13) мкВ.

Заключение. Проведена оценка биоэлектрической активности жевательных и височных мышц в покое и при произвольном напряжении у пациентов с клиническими признаками бруксизма на этапе первичной диагностики, а также оценка биоэлектрической активности жевательных и височных мышц в покое и при произвольном напряжении после курса комплексной терапии. В результате проведенного анализа электромиограмм установлено превышение значений средней амплитуды на 38,9–82,1 % для правой и левой собственно жевательных мышц при произвольном напряжении у пациентов с клиническими признаками бруксизма в сравнении с пациентами контрольной группы. Превышение значений максимальной амплитуды при этом составило 76,4–175,5 %.

Установлено превышение значений средней амплитуды на 90,9–125,2 % для правой и левой височных мышц при произвольном напряжении у пациентов с клиническими признаками бруксизма в сравнении с пациентами контрольной группы. Превышение значений максимальной амплитуды при этом составило 265,5–399,4 %. Анализ показателей средней амплитуды покоя для собственно жевательных и височных мышц у пациентов с признаками бруксизма в сравнении с пациентами контрольной группы позволил установить увеличение значений для собственно жевательных мышц на 53–56 %, для височных — на 71–76 %. Изучение максимальной амплитуды в покое для собственно жевательных и височных мышц не является характерным признаком для верификации нарушений мышечного аппарата, что согласуется с научными данными, представленными в актуальных литературных источниках. Полученные данные указывают на стойкое расстройство мышц челюстно-лицевой области, которое характеризуется выраженным отклонением значений средней и максимальной амплитуд в покое и при произвольном напряжении, а также асимметрией амплитудно-частотных характеристик. Данные нарушения отрицательно влияют на работу жевательно-речевого аппарата, осложняя парафункциональную активность жевательных мышц расстройствами височно-нижнечелюстного сустава, заболеваниями периодонта, а также приводя к нарушению целостности зубного ряда и его деформациям.

Анализ данных биоэлектрической активности жевательных и височных мышц в покое и при произвольном напряжении после курса комплексной терапии указывает на выраженное снижение показателей биоэлектрической активности жевательных и височных мышц после курса комплексной терапии и стремление этих показателей к подобным значениям пациентов контрольной группы. В ходе исследования отмечено, что выявленная асимметрия биоэлектрической

активности височных мышц после курса терапии не определялась, однако сохранялась на тех же значениях в собственно жевательных мышцах, что обусловлено сложностью симптомокомплекса, включающего бруксизм и расстройства жевательно-речевого аппарата и требующего расширения терапевтических методов этиопатогенетической направленности. В некоторых случаях определялась резистентность к методам физиотерапевтического воздействия, что обусловлено в первую очередь причинно-следственной связью, характеризующей появление симптома гипертонии жевательных мышц, основой которого является воздействие различных стрессоров хронически. Поэтому эффективность применяемого комплекса методов лечения будет выше в случаях с возможным использованием патогенетической терапии.

Список цитированных источников

1. Chen, M. K. Masticatory handicap, socioeconomic status and chronic conditions among adults / M. K. Chen, F. Lowenstein // J. Am. Dent. Assoc. – 1984. – Vol. 109. – P. 916–918.

2. Headache Attributed to Masticatory Myofascial Pain: Clinical Features and Management Outcomes / Y. M. Costa [et al.] // Journal of Oral Facial Pain Headache. – 2015. – Vol. 29 (4). P. 323–330.

3. Glaros A.G., Williams K., Lausten L. The role of parafunctions, emotions and stress in predicting facial pain. Journal of the American Dental Association. 2005, vol. 136 (4), pp. 451–458.

4. Raphael, K. G. Error in calculation of predictive values in paper on screening for sleep bruxism / K. G. Raphael // J. Clin. Sleep. Med. – 2016. – N. 19. – P. 63–68.

5. Greene, C. S. Psychological factors in the etiology, progression, and treatment of MPD syndrome / C. S. Greene, R. E. Olson, D. M. Laskin // Journal of the American Dental Association. 1982. – Vol. 105, N 3. – P. 443–448.

6. Рубникович, С. П. Прогноз и лечение пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов / С. П. Рубникович, И. Н. Барадина, Ю. Л. Денисова // Военная медицина. – 2015. – № 1 (34). – С. 47–52.

7. Рубникович, С. П. Диагностика заболеваний височно-нижнечелюстного сустава / С. П. Рубникович [и др.] // Минск : Беларуская навука, 2019. – 189 с.

The functional state of the muscles of the maxillofacial region in dental patients with signs of bruxism according to EMG

Rubnikovich S. P., Grishchenkov A. S., Kuzmenko E. V., Gembitskaya A. A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

As a result of the study, the bioelectric activity of the masseter and temporal muscles at rest and under arbitrary stress was evaluated in patients with clinical signs of bruxism at the stage of primary diagnosis, as well as the bioelectric activity of the masseter and temporal muscles at rest and under arbitrary stress after a course of complex therapy. The data obtained indicate the need for a more comprehensive physiological approach to identify the brain features of people with manifestations of bruxism and other conditions associated with excessive motor activity. Given the high frequency of occurrence of the phenomenon in the population, the relevance of the topic is quite high.

Keywords: maxillofacial muscles, nocturnal bruxism, bruxism through the day, EMG.

Поступила 05.06.2024

УДК [616.12-008.331.1+616-056.25]-06:575.174.015.3

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ ADRB2, GNB3 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Руденкова Т. В., Костюк С. А., Штонда М. В., Акола Т. В.

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

Реферат. Изучение мультифакториальных заболеваний, которые ассоциированы как с наследственными, так и с социально-средовыми факторами, является актуальной задачей современной медицины. Проводятся активные исследования, направленные на поиск генетических маркеров, ассоциированных с риском формирования, развитием и прогрессированием артериальной гипертензии (АГ). В результате анализа данных, полученных с использованием биологического материала пациентов с АГ и избыточной массой тела, включенных в данное исследование, было установлено, что присутствие мутантного Т-аллеля (rs5443) в гене GNB3 ассоциировано с риском прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Для мутантного G-аллеля в гене ADRB2 (rs1042714) установлена ассоциация со снижением риска развития фибрилляции предсердий (ФП). Дальнейшие исследования на более широкой выборке пациентов позволят сформировать более четкие критерии и вклад каждого из полиморфизмов в риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: полиморфизмы, ген ADRB2, ген GNB3, сердечно-сосудистые осложнения, артериальная гипертензия, избыточная масса тела.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности, а также временной и стойкой нетрудоспособности, особенно среди пациентов, страдающих АГ. Инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН являются прямым следствием АГ, особенно в случаях, когда пациенты с повышенным артериальным давлением не получают адекватную антигипертензивную лекарственную терапию. В ходе лечения пациентов с АГ одной из главных задач является снижение количества сердечно-сосудистых осложнений, повышение качества оказания медицинской помощи и улучшение показателей прогноза и выживаемости для пациентов с данной патологией [1, 2].

Стойкая тенденция к увеличению числа пациентов, страдающих АГ, наблюдается во всем мире. Риск возникновения и прогрессирования АГ, а также ее осложнений с возрастом увеличивается, поэтому в развитых странах, где происходит неуклонное увеличение среднего возраста населения, количество пациентов с АГ также постоянно растет [2]. Одной из важных задач научных исследований является выявление надежных высокоспецифичных маркеров риска сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с АГ. Быстрые темпы развития, совершенствования и внедрения в клиническую практику методов молекулярной биологии позволили активизировать поиск новых молекулярно-генетических маркеров для оценки риска развития осложнений у пациентов с АГ.

Согласно современным представлениям возникновение АГ и развитие сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений являются результатом сложного многоуровневого взаимодействия различных факторов: генетических, средовых, поведенческих и социальных [1, 2]. Выявление предрасполагающих факторов, в том числе и индивидуальных генетических особенностей, является актуальным направлением научных исследований с целью разработки новых подходов к профилактике основного заболевания и его осложнений, а также разработки методик персонализированной терапии с учетом индивидуальных молекулярно-генетических характеристик каждого пациента.

К перспективным для изучения факторам относят наличие полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты, которые принимают участие в метаболизме, передаче клеточных сигналов, окислительно-востановительных реакциях, пролиферации сосудов, рутинное определение которых способствовало бы созданию объективных критериев диагностики.

Цель работы – изучить ассоциации полиморфизмов в генах ADRB2, GNB3 с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ.

Материалы и методы. Объектом исследования были пациенты в возрасте 40 лет и старше с установленным диагнозом АГ и индексом массы тела более 25 кг/м^2, находившиеся на лечении в УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минска. В исследование включены 79 пациентов с АГ и избыточной массой тела, медиана возраста составила 62,5 года.

Распределение по гендерной принадлежности среди обследованных пациентов было равновеликое — 36 мужчин (45,57 %) и 43 женщины (54,43 %). Для выявления ассоциаций генетических факторов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений в исследование были включены пациенты с наличием в анамнезе таких патологических состояний, как ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация (аортокоронарное шунтирование, стентирование), ФП, ХСН, а также пациенты без сердечно-сосудистых осложнений. В качестве биологического материала у пациентов проводили взятие периферической крови. Периферическую кровь пациентов в объеме не менее 3 мл забирали в стерильные вакуумные пробирки («МиниМед», Россия). В качестве антикоагулянта использовали цитрат натрия. Выделение ДНК из крови проводили с использованием набора реагентов NucleoSpin Blood QuickPure (Macherey-Nagel, Германия).

Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования (NanoDrop 1000, Thermo Fisher Scientific), при этом определяли отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм (A260/280).

ДНК, выделенную из биологического материала пациентов, использовали для амплификации с использованием наборов реагентов: «Набор реагентов для определения полиморфизма Arg16Gly (rs1042713) гена ADRB2» («Синтол», Россия), «Набор реагентов для определения полиморфизма Gln27Glu (rs1042714) гена ADRB2» («Синтол», Россия), «Набор реагентов для определения полиморфизма C825T (rs5443) гена GNB3» («Синтол», Россия). Амплификацию проводили на приборе Rotor-Gene-6000 (Corbett research, Австралия). Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10. Для категориальных признаков статистический анализ проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. При уровне значимости $p<0,05$ различия считались статистически достоверными. Для описания частоты выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения. Соотношения качественных признаков представлены в виде долей (%).

Результаты и их обсуждение. После клинического обследования пациентов на основании наличия/отсутствия таких проявлений сердечно-сосудистых осложнений, как ИБС, ФП, стадия ХСН по классификации Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко, пациенты были разделены на группы (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты распределения пациентов по группам в зависимости от наличия осложнений АГ (n=79)

Показатель	Группа	Частота выявления	
		n	%
Сердечно-сосудистые осложнения (ИБС + ФП + ХСН 2А–2Б стадии)	С осложнениями	53	67,09
	Без осложнений	26	32,91
ИБС	Без ИБС	28	35,44
	С ИБС	51	64,56
ФП	Без ФП	45	56,96
	С ФП	34	43,04
ХСН	0–1 стадии	50	63,29
	2А–2Б стадии	29	36,71

В образцах ДНК, выделенной из крови пациентов, проводили определение полиморфизмов генов ADRB2 (A46G, rs1042713; C79G, rs1042714), GNB3 (C825T, rs5443).

Полученные результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов и аллелей среди обследованных пациентов, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (ADRB2, GNB3) у пациентов с АГ и избыточной массой тела (n=79)

Ген	Генотип	Распространенность признака	
		n	%
ADRB2, rs1042713	AA	12	15,19
	AG	31	39,24
	GG	36	45,57
	A	55	34,81
	G	103	65,19
ADRB2, rs1042714	CC	21	26,58
	CG	35	44,30
	GG	23	29,11
	C	77	48,73
	G	81	51,27
GNB3	CC	49	62,03
	CT	25	31,65
	TT	5	6,33
	C	123	77,85
	T	35	22,15

Среди пациентов с АГ и избыточной массой тела в ходе идентификации полиморфизма A46G (rs1042713) в гене ADRB2 было установлено доминирование мутантного аллеля G (65,19 %), доминирующими геновариантами были гетерозиготный AG (39,24 %) и мутантный GG (45,57 %).

Для полиморфизма C79G (rs1042714) в гене ADRB2 было выявлено эквивалентное соотношение дикого и мутантного аллелей (48,73 и 51,27 % соответственно), доминирующим был гетерозиготный геновариант CG (44,30 %), а распределение частоты дикого и мутантного геновариантов было равновеликим (CC — 26,58 % и GG — 29,11 %). Доминирование дикого аллеля C (77,85 %) и дикого геновариантa CC (62,03 %) было выявлено для полиморфизма C825T (rs5443) в гене GNB3, гетерозиготный вариант CT был вторым по распространенности (31,65 %), а частота выявления мутантного аллеля T составила 22,15 %.

В ходе дальнейшего анализа полученных данных проводили выявление ассоциаций полиморфизмов в генах-кандидатах (ADRB2, GNB3) с развитием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и избыточной массой тела. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (ADRB2, GNB3 в группах пациентов с и без сердечно-сосудистых осложнений (n=79)

Ген	Генотип	Распространённость признака				Значения χ^2, p
		Пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями (n=53)		Пациенты без сердечно-сосудистых осложнений (n=26)		
		n	%	n	%	
ADRB2, rs1042713	AA	5	9,43	7	26,92	χ^2=2,47; p=0,23
	AG	23	43,40	8	30,77	
	GG	25	47,17	11	42,31	
	A	33	31,13	22	42,31	χ^2=0,65, p=0,42
	G	73	68,87	30	57,69	
ADRB2, rs1042714	CC	14	26,42	7	26,92	χ^2=0,17, p=0,91
	CG	24	45,28	11	42,31	
	GG	15	28,30	8	30,77	
	C	52	49,06	25	48,08	χ^2=0,19, p=0,81
	G	54	50,94	27	51,92	
GNB3	CC	31	58,49	18	69,23	χ^2=0,61, p=0,74
	CT	18	33,96	7	26,92	
	TT	4	7,55	1	3,85	
	C	80	75,47	43	82,69	χ^2=0,65, p=0,42
	T	26	24,53	9	17,31	

В группах пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями (n=53) и без сердечно-сосудистых осложнений (n=26) с применением критерия χ^2 Пирсона не было установлено статистически значимых различий по частоте выявления полиморфных вариантов изученных генов (p>0,05).

Необходимо отметить, что для полиморфизмов A46G (rs1042713) и C79G (rs1042714) в гене ADRB2 распространенность мутантных аллелей у пациентов обеих групп была выше 50 %, а доминирующими были гетерозиготный и мутантный геновариант.

В группах пациентов с ФП (n=34) и без ФП (n=45) с применением критерия χ^2 Пирсона для полиморфизма C79G (rs1042714) в гене ADRB2 было установлено наличие статистически значимых различий в частоте выявления дикого (C) и мутантного (G) аллелей (χ^2=4,69; p=0,03) (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (ADRB2, GNB3) в группах пациентов с и без ФП (n=79)

Ген	Генотип	Распространённость признака				Значения χ^2, p
		Пациенты без ФП (n=45)		Пациенты с ФП (n=34)		
		n	%	n	%	
ADRB2, rs1042713	AA	8	17,78	4	11,76	χ^2=3,08; p=0,25
	AG	13	28,89	18	52,94	
	GG	24	53,33	12	35,29	
	A	29	32,22	26	38,24	χ^2=0,52; p=0,74
	G	61	67,78	42	61,76	
ADRB2, rs1042714	CC	8	17,78	13	38,24	χ^2=3,03; p=0,25
	CG	20	44,44	15	44,12	
	GG	17	37,78	6	17,65	
	C	36	40,00	41	60,29	**χ^2=4,69; p=0,03**
	G	54	60,00	27	39,71	
GNB3	CC	26	57,78	23	67,65	χ^2=0,21; p=0,9
	CT	16	35,56	9	26,47	
	TT	3	6,67	2	5,88	
	C	68	75,56	55	80,88	χ^2=0,28; p=0,81
	T	22	24,44	13	19,12	

Мутантный аллель G в гене ADRB2 (rs1042714) достоверно чаще встречался у пациентов без ФП (60,00 % случаев), а доминирующими геновариантами у пациентов данной группы были гетерозиготный CG (44,44 %) и мутантный GG (37,78 %). В группе пациентов с ФП распространенность мутантного аллеля G была достоверно ниже (39,71 %) за счет снижения частоты выявления мутантного геноварианта GG (17,65 %). При изучении частоты встречаемости полиморфизмов A46G (rs1042713) в гене ADRB2 и C825T (rs5443) в гене GNB3 не было выявлено достоверных отличий в распространенности различных геновариантов и аллелей в группах пациентов с ФП и без ФП ($p>0,05$).

В результате анализа данных, полученных для групп пациентов с ИБС (n=51) и без ИБС (n=28), было установлено отсутствие статистически значимых отличий для распространенности полиморфизмов в генах-кандидатах ADRB2, GNB3 среди пациентов данных групп ($p>0,05$) (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (ADRB2, GNB3) в группах пациентов с и без ИБС (n=79)

Ген	Генотип	Распространенность признака				Значения χ^2, p
		Пациенты без ИБС (n=28)		Пациенты с ИБС (n=51)		
		n	%	n	%	
ADRB2, rs1042713	AA	7	25,00	5	9,80	χ^2=2,52; p=0,28
	AG	8	28,57	23	45,10	
	GG	13	46,43	23	45,10	
	A	22	39,29	33	32,35	χ^2=0,59; p=0,64
	G	34	60,71	69	67,65	
ADRB2, rs1042714	CC	7	25,00	14	27,45	χ^2=0,71; p=0,7
	CG	11	39,29	24	47,06	
	GG	10	35,71	13	25,49	
	C	25	44,64	52	50,98	χ^2=1,08; p=0,61
	G	31	55,36	50	49,02	
GNB3	CC	20	71,43	29	56,86	χ^2=0,99; p=0,61
	CT	7	25,00	18	35,29	
	TT	1	3,57	4	7,84	
	C	47	83,93	76	74,51	χ^2=1,04; p=0,31
	T	9	16,07	26	25,49	

Для полиморфизма A46G (rs1042713) в гене ADRB2 было установлено доминирование гетерозиготного и мутантного геновариантов в обеих группах пациентов, а также высокая распространенность мутантного аллеля G (более 60 %). Гетерозиготный геновариант CG был доминирующим при изучении полиморфизма C79G (rs1042714) в гене ADRB2 как в группе пациентов без ИБС (39,29 %), так и в группе пациентов с ИБС (47,06 %). Преимущественная распространенность дикого геновариант CC и дикого аллеля C была установлена для пациентов обеих групп при изучении полиморфизма C825T (rs5443) в гене GNB3.

В ходе анализа результатов, полученных для групп пациентов, разделенных в зависимости от стадии ХСН (ХСН 0–1 стадии (n=50) и ХСН 2А и 2Б стадии (n=29)), было установлено наличие статистически значимых различий в частоте выявления дикого (C) и мутантного (T) аллелей (χ^2=4,19; p=0,041) в гене GNB3 (таблица 6).

Увеличение частоты мутантного аллеля в гене GNB3 было зафиксировано для пациентов с ХСН 2А и 2Б стадии, у данной группы пациентов доминирующим был гетерозиготный геновариант CT (55,17 %).

Для полиморфизмов в гене ADRB2 не было установлено достоверных отличий в частоте выявления различных геновариантов, а также мутантного и дикого аллелей ($p>0,05$) между группами пациентов с ХСН 0–1 стадии и ХСН 2А и 2Б стадии.

Таблица 6 – Результаты выявления полиморфных вариантов генов-кандидатов (ADRB2, GNB3) в группах пациентов с ХСН (n=79)

Ген	Генотип	Распространённость признака				Значения χ^2, p
		Пациенты с ХСН, стадии 0–1 (n=50)		Пациенты с ХСН, стадии 2А–2Б (n=29)		
		n	%	n	%	
ADRB2, rs1042713	AA	10	20,00	2	6,90	χ^2=3,52; p=0,17
	AG	17	34,00	14	48,28	
	GG	23	46,00	13	44,83	
	A	37	37,00	18	31,03	χ^2=0,57; p=0,61
	G	63	63,00	40	68,97	
ADRB2, rs1042714	CC	14	28,00	7	24,14	χ^2=0,75; p=0,69
	CG	24	48,00	11	37,93	
	GG	12	24,00	11	37,93	
	C	52	52,00	25	43,10	χ^2=0,85; p=0,36
	G	48	48,00	33	56,90	
GNB3	CC	40	80,00	9	31,03	χ^2=3,59; p=0,06
	CT	9	18,00	16	55,17	
	TT	1	2,00	4	13,79	
	C	89	89,00	34	58,62	**χ^2=4,19; p=0,041**
	T	11	11,00	24	41,38	

Ген ADRB2 (beta-2 adrenergic receptor) кодирует β-2 адренергические рецепторы, представляющие собой G-белковые рецепторы, которые экспрессируются в тканях сердца, сосудов, легких, центральной нервной системы и играют ключевую роль в регуляции их функций. Ген ADRB2 расположен на хромосоме 5q31-q32, его особенностью является отсутствие интронов. Нуклеотидные замены в гене ADRB2 были обнаружены в позиции A46G (rs1042713), что приводит к замене аргинина на глицин в аминокислотной последовательности (Arg16Gly), и в позиции C79G (rs1042714), что приводит к замене глутамина на глутаминовую кислоту (Gln27Glu).

Являясь рецептором к катехоламинам ADRB2 обеспечивает релаксацию гладких мышц в сосудах и бронхах, увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, является мишенью для бета-блокаторов при лечении АГ и ХСН, влияет на увеличение выброса ренина почками при снижении кровяного давления, участвует в контроле гомеостаза глюкозы и контроле активности гликогенолиза. В ряде исследований было показано, что полиморфизм A46G (rs1042713) ассоциирован с появлением вариабельности артериального давления в покое и при поднятии головы, тогда как замена C79G (rs1042714) преимущественно связана со снижением показателей сократимости сердца в покое. Установлено, что присутствие полиморфизма C79G (rs1042714) обусловливает повышенный уровень продукции адренорецептора, вследствие чего может быть повышена чувствительность к бета-блокаторам [3, 4].

В ходе проведенного нами исследования было установлено увеличение частоты мутантного G-аллеля в гене ADRB2 (rs1042714) в группе пациентов без ФП в сравнении с группой пациентов, у которых была зафиксирована ФП. Эти данные дают возможность предположить, что присутствие в геноме пациентов мутантного аллеля, за счет повышенного уровня продукции адренорецептора ассоциировано с увеличением чувствительности к лекарственным средствам, используемым при лечении АГ, и лучшему терапевтическому эффекту от их применения, что способствует снижению риска ФП. Таким образом, присутствие в геноме пациента мутантного G-аллеля в гене ADRB2 (rs1042714) является протективным генетическим маркером, выявление которого ассоциировано со снижением риска возникновения у пациентов такого осложнения АГ, как ФП.

Ген GNB3 кодирует β-3-субъединицу гетеродимерных G-белков, связывающих гуаниновые нуклеотиды и являющихся важными партнерами семи трансмембранных рецепторов,

участвующих в активации и/или ингибировании внутриклеточных сигнальных каскадов. G-белки являются членами суперсемейства белков, которые в неактивном состоянии связаны с рецепторами клеточной мембраны, а при активации мигрируют в цитозоль, оказывая влияние на множество эффекторов, включая ферменты, ионные каналы, гормоны, нейротрансмиттеры, а также аутокринные и паракринные факторы. β-3-субъединица принимает непосредственное участие в регуляции функций рецепторов и эффекторов сигнальной трансдукции в клетках. Эффекты большинства вазоактивных или ростстимулирующих факторов опосредуются G-белками практически во всех тканях сердечно-сосудистой системы [5].

Ген GNB3 расположен на хромосоме 12p13. Однонуклеотидный полиморфизм C825T (rs5443) был идентифицирован в 10-м экзоне гена GNB3, кодирующем β-3-субъединицу G-белка. Мутантный аллель T в гене GNB3 приводит к нарушению сплайсинга в экзоне 9, в результате чего удаляются нуклеотиды с 498-го по 620-й, что приводит к укорочению белкового продукта за счет отсутствия аминокислот в положениях с 167-го по 197-й, то есть происходит формирование укороченного белка, известного как GNB3-s. Это функциональный белок, который усиливает внутриклеточную передачу сигналов, связанную с G-белками, то есть активность такого варианта белкового продукта резко возрастает, что приводит к нарушениям клеточных реакций в ответ на внешние сигналы. Поскольку активация G-белков является ключевым событием во многих внутриклеточных сигнальных каскадах, полиморфизм C825T играет важную роль в этиологии различных патологических процессов, таких как гипертония, ожирение, депрессия и сердечно-сосудистые заболевания [6, 7].

В ходе проведенного исследования среди пациентов с АГ и избыточной массой тела при идентификации полиморфизма C825T (rs5443) в гене GNB3 было выявлено достоверное увеличение частоты мутантного T-аллеля у пациентов с ХСН 2А и 2Б стадии (χ^2=4,19; p=0,041). На основании литературных данных и полученных в ходе проведения исследования результатов можно предположить, что выявление у пациентов с АГ мутантного аллеля T ассоциировано с риском прогрессирования ХСН за счет присутствия в их клетках укороченного белкового продукта GNB3-s, обладающего повышенной активностью, что приводит к разбалансировке внутриклеточной передачи сигналов и, как следствие, к увеличению риска прогрессирования патологического состояния.

Заключение. Изучение мультифакториальных заболеваний, которые ассоциированы как с наследственными, так и с социально-средовыми факторами, является актуальной задачей современной медицины. Проводятся активные исследования, направленные на поиск факторов, способствующих формированию, развитию и прогрессированию подобных заболеваний, в том числе и АГ, которую также относят к мультифакториальным заболеваниям. Особое внимание в этом разделе сосредоточено на изучении индивидуальных генетических особенностей (полиморфизмов, мутаций и др.), поиске объективных надежных молекулярно-генетических маркеров для ранней диагностики, оценки рисков формирования осложнений и дальнейшего прогрессирования патологического процесса, разработки персонифицированных подходов к выбору лечебной тактики, установлению критериев прогноза исхода заболеваний.

Широкая вариабельность распространенности генетических маркеров в различных расовых, популяционных и этнических группах определяет сложность задачи поиска универсальных молекулярно-генетических маркеров. Все исследователи подчеркивают необходимость проведения корректных исследований генетических особенностей в конкретной популяции перед установлением факторов риска возникновения и прогрессирования заболевания и его осложнений.

В результате анализа данных, полученных с использованием биологического материала пациентов с АГ и избыточной массой тела, включенных в данное исследование, было установлено, что присутствие мутантного T-аллеля (rs5443) в гене GNB3 ассоциировано с риском прогрессирования ХСН. Для мутантного G-аллеля в гене ADRB2 (rs1042714) установлена ассоциация со снижением риска развития ФП. Дальнейшие исследования на более широкой выборке пациентов позволят сформировать более четкие критерии и вклад каждого из полиморфизмов в риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Список цитированных источников

1. Mills, K. T. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries / K. T. Mills, J. D. Bundy, T. N. Kelly // Circulation. – 2016. – Vol. 134. – P. 441–450.

2. Zhou, B. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension / B. Zhou, P. Perel, G. A. Mensah // Nat. Rev. Cardiol. – 2021. – Vol. 18. – P. 785–802.

3. Beta-adrenergic receptors gene polymorphisms are associated with cardiac contractility and blood pressure variability / L. Matuskova [et al.] // Physiol. Res. – 2021. – Vol. 70 (S3). – P. 327–337.

4. β2-adrenergic receptor gene affects the heart rate response of β-blockers: evidence from 3 clinical studies / M. H. Shahin [et al.] // J. Clin. Pharmacol. – 2019. – Vol. 59, N 11. – P. 1462–1470.

5. Kang, M. G-protein coupled receptor signaling in myocardium: not for the faint of heart / M. Kang, K. Y. Chung, J. W. Walker // Physiology (Bethesda). – 2007. – Vol. 22. – P. 174–184.

6. The genetic variant C825T of the beta 3 subunit of G protein is associated with hypertension in a Portuguese population / A. C. Sousa [et al.] // Rev. Port. Cardiol. (Engl. Ed.). – 2018. – Vol. 37, N 6. – P. 499–507.

7. Siffert, W. G protein polymorphisms in hypertension, atherosclerosis, and diabetes / W. Siffert // Annu. Rev. Med. – 2005. – Vol. 56. – P. 17–28.

Study of polymorphisms in the ADRB2, GNB3 genes association with the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension and overbody weight

Rudenkova T. V., Kostiuk S. A., Shtonda M. V., Akola T. V
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The study of multifactorial diseases that are associated with both hereditary and social-environmental factors is an urgent task of modern medicine. Active research is being conducted to search for genetic markers associated with the risk of formation, development and progression of the arterial hypertension. As a result of the analysis of data obtained using biological material from patients with hypertension and overweight included in this study, it was found that the presence of the mutant T allele (rs5443) in the GNB3 gene is associated with the risk of progression of chronic heart failure. For the mutant G allele in the ADRB2 gene (rs1042714), an association with a reduced risk of developing atrial fibrillation has been established. Further studies on a larger sample of patients will allow us to formulate more clear criteria and the contribution of each polymorphism to the risk of developing cardiovascular complications.

Keywords: polymorphisms, ADRB2 gene, GNB3 gene, cardiovascular complications, arterial hypertension, excess body weight.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.132-007.271-089-77-036.8

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВШИВАЕМЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

[1]Тарасевич С. В., [2]Жерко О. М., [3]Крачак Д. И., [1]Галицкая С. С.

[1]Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь.
[2]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь.
[3]Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Целью исследования явилась оценка гемодинамических показателей и динамики обратного структурного ремоделирования сердца в отдаленный период при использовании шовных биологических протезов в аортальной позиции. В исследование включены данные 52 пациентов: основная группа с тяжелым аортальным стенозом (АС) (n=26), которым выполнена изолированная хирургическая замена клапана; контрольная группа без клапанной патологии (n=26). В отдаленный период максимальная систолическая скорость кровотока на биологических протезах составила 2,7 (2,4; 2,8 м/с, максимальный и средний градиент давления — 30 (25; 32) и 16 (12; 20) мм рт. ст., индекс потерь энергии — 0,81 (0,67; 0,99) см^2/м^2, площадь эффективного отверстия клапана — 1,6 (1,2; 1,7) см^2, что ассоциировалось со статистически значимым уменьшением массы миокарда, индекса массы миокарда, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ЛЖ), индекса объема левого предсердия.

Биологические протезы обладают хорошими гемодинамическим характеристиками. После имплантации биологических протезов в отдаленный период формируется обратное структурное ремоделирование сердца.

Ключевые слова: протезирование аортального клапана, биологические протезы аортального клапана, обратное структурное ремоделирование, гемодинамические показатели биологических протезов, аортальный стеноз.

Введение. АС составляет примерно половину всей приобретенной патологии клапанов сердца. Распространенность порока быстро растет из-за старения населения [1]. В группе пациентов 80–89 лет уровень встречаемости АС составляет 9,8 %, среди лиц старше 75 лет — 3–8 %, в возрасте старше 65 лет — от 1–2 до 5 % [2]. Пациенты пожилого и старческого возраста страдают коморбидностью, что значительно изменяет общую картину заболевания, усложняет диагностику и подбор оптимального лечения [3]. Замена клапана является золотым стандартом лечения тяжелого АС, обеспечивает радикальную коррекцию имеющейся патологии и должна обеспечивать хороший клинико-функциональный прогноз [4]. На сегодня нет общего мнения по поводу объема оперативного вмешательства, и главным образом это касается выбора типов клапанов сердца при оперативном лечении аортальных пороков у лиц старше 60 лет. Достаточно высокий риск тромбоэмболических осложнений, акустический дискомфорт, необходимость пожизненного приема антикоагулянтов и возможное развитие связанных с ними кровотечений, опасность острых дисфункций, тяжелое течение протезного эндокардита и гемолиза существенно ограничивают применение механических протезов клапанов сердца, особенно у пожилых пациентов. Исходя из этого, биологические протезы, характеризующиеся ламинарным током крови, большей эффективной площадью, меньшим транспротезным градиентом при равном диаметре, бесшумностью работы, низкой тромбогенностью и возможным отказом от антикоагулянтной терапии, являются более привлекательными для имплантации в аортальную позицию [5]. Изучение

гемодинамических критериев функционирования биологических протезов и динамики обратного структурного ремоделирования сердца в отдаленный период необходимо для выбора наиболее правильной и эффективной тактики лечения.

Цель работы — оценить гемодинамические показатели и динамику обратного структурного ремоделирования сердца в отдаленный период у пациентов, перенесших изолированную замену аортального клапана по поводу тяжелого стеноза с использованием шовных биологических протезов.

Материалы и методы. На базе государственного учреждения «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (г. Минск) проведено ретроспективное исследование 52 пациентов, разделенных на группы сравнения: основная группа с тяжелым АС различной этиологии (n=26); контрольная группа без клапанной патологии (n=26). Пациентам с тяжелым АС в 2019–2022 гг. была выполнена изолированная хирургическая замена клапана. Критериями включения в исследование были возраст пациентов старше 60 лет, синусовый ритм, тяжелый АС различной этиологии. Критериями исключения являлись стенозы и умеренная/тяжелая регургитация на митральном, трикуспидальном клапанах, клапане легочной артерии, врожденные пороки сердца, стенозирование коронарных артерий, требующее реваскуляризации, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, заболевания щитовидной железы с изменением нормальных показателей уровня гормонов щитовидной железы, хроническая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, железодефицитная анемия средней и тяжелой степени до операции, хронические болезни дыхательной системы, отказ пациента от участия в исследовании.

Этиологией аортального порока у включенных в ретроспективное исследование пациентов были хроническая ревматическая болезнь сердца и дегенеративное поражение аортального клапана. В качестве сопутствующей патологии наиболее часто встречалась ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

Полная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы сравнения не имели статистически значимых отличий по возрасту, полу, площади поверхности тела (ППТ), распространенности хронической ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета..

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Основная группа	Контрольная группа	p
Женщины, % (n)	53,8 (14,0)	38,5 (10,0)	χ^2=0,7; p=0,4
Возраст, лет	73,0 (69,0;77,0)	74,0 (69,0;76,0)	U=302,0; p=0,8
Рост, см	164,0 (160,0;73,0)	167,0 (159,0;176,0)	U=216,0; p=0,8
ППТ, м^2	1,8 (1,7;1,9)	1,9 (1,8;2,0)	U=167,0; p=0,1
Ишемическая болезнь сердца, % (n)	76,9 (20,0)	96,2 (25,0)	χ^2=2,6; p=0,1
Хроническая сердечная недостаточность, % (n)	96,1 (25,0)	96,1 (25,0)	χ^2=0,06; p=0,8
Гипотиреоз, % (n)	0	0	–
Гемоглобин, г/л	134,0 (123,0;137,0)	144,0 (136,0;148,0)	U=122,0 p=0,01
Сахарный диабет, % (n)	15,4 (4,0)	19,2 (5,0)	χ2=0,3 p=0,6

Для протезирования аортального клапана использовались биологические протезы — Carpentier-Edwards PERIMOUNT MAGNA, Carpentier-Edwards PERIMOUNT MAGNA EASE. Типоразмеры биологических протезов были от 19 до 27 мм. Протез диаметром 19 мм применялся в одном случае. Эхокардиографические исследования выполнены трансторакальным доступом, на ультразвуковых системах Vivid E 9 и Vivid E 95 (GE Healthcare) датчиками с частотой 2,5–5,0 мГц. Методика оценки функции протезов с помощью импульсно-волнового, непрерывно-волнового и цветового допплера были аналогичны тем, которые используются при оценке нативного клапана. Стандартно исследовались максимальная систолическая скорость (м/с), максимальный и средний трансклапанные градиенты давления (мм рт. ст.), эффективная площадь отверстия аортального клапана (ЭПО, $см^2$), рассчитанная уравнением непрерывности потока, индексированная к ППТ ($см^2/м^2$), время ускорения (мс), время изгнания (мс) и их отношение (мс). Индекс потерь энергии определяли по формуле ((ЭПО · Ао) / (Ао – ЭПО)) / ППТ ($см^2/м^2$). Для оценки нормального функционирования протезов в аортальной позиции использовали безразмерный индекс или индекс допплеровской скорости (см), который представляет собой отношение интеграла линейной скорости кровотока проксимальнее протеза (см), определенного с помощью импульсно-волнового допплера, к интегралу транспротезной линейной скорости кровотока (см), установленного в режиме непрерывно-волнового допплера, в пятикамерной апикальной позиции. Для оценки состояния ЛЖ исследовались следующие переменные: толщина миокарда межжелудочковой перегородки (мм) и задней стенки ЛЖ (мм) во время диастолы в В-режиме. Конечно-диастолический, конечно-систолический объемы (мл) ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ (%), объемы левого и правого предсердий (мл) определяли на основании биплановой методики дисков Симпсона. Массу миокарда ЛЖ (г) рассчитывали в В-режиме по формуле «площадь – длина» и далее индексировали к ППТ ($г/м^2$) и к росту (м), возведенному в степень 2,7 ($г/м^{2,7}$). Для определения геометрии ЛЖ рассчитывали относительную толщину стенки по формуле ТЗС · 2 / КДР, где КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ (мм), ТЗС — толщина задней стенки ЛЖ в конце диастолы (мм) в В-режиме. Систолическую экскурсию кольца митрального и трикуспидального клапанов (мм) рассчитывали как расстояние систолической экскурсии кольца в продольном направлении из апикальной четырехкамерной позиции. Тяжелый АС определяли на основании следующих критериев: пиковая трансклапанная скорость > 4 м/с, средний градиент > 40 мм рт. ст., площадь аортального клапана < 1 $см^2$, индекс площади аортального клапана < 0,6 $см^2/м^2$. В случае низкопотокового низкоградиентного тяжелого АС с сохраненной фракцией выброса (более 50 %) площадь отверстия составляет ≤ 1 $см^2$, средний градиент давления < 40 мм рт. ст., индекс ударного объема ≤ 35 $мл/м^2$ [1, 4, 6].

Эхокардиография выполнялась перед хирургической операцией и не ранее года после оперативного вмешательства. Средний период наблюдения составил 2,5 года ± 1,5 года.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакетов прикладных программ SAS (Statistic Analysis System), IBM SPSS Statistics.

Для большинства количественных переменных распределение отличалось от нормального, поэтому полученные результаты оценивали непараметрическими методами. Количественные значения изучаемых параметров по результатам описательной статистической обработки данных представляли в виде медианы, 25-го нижнего и 75-го верхнего квартильных размахов — Me (LQ; UQ). Для независимых выборок применяли знаково-ранговый критерий Манна–Уитни, для зависимых данных — одновыборочный критерий Вилкоксона с указанием уровня значимости (p). Для сопоставления номинальных данных использовался метод χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йейтса. Значение p менее 0,05 считали статистически значимым.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным гистологического исследования операционного материала, в 92 % случаев АС имелось неревматическое поражение аортального клапана с дегенеративными изменениями, и лишь в 8 % случаев имело место ревматическое поражение как этиологический фактор, в том числе врожденный двустворчатый аортальный клапан встречался в 31 % (n=8) случаев.

Всем пациентам выполнялось первичное изолированное плановое оперативное вмешательство в связи с тяжелым АС. Полная характеристика эхокардиографических данных, характеризующих структурно-функциональные параметры сердца и гемодинамических свойств аортального клапана, представлена в таблицах 2, 3.

Таблица 2 – Структурно-функциональные характеристики сердца в дооперационный и отдаленный послеоперационный периоды

Параметр	Контрольная группа	Основная группа	Основная группа в отдаленный период	p^1	p^2	p^3
Конечно-диастолический объем, мл	105,0 (84,0;128,0)	109,0 (93,0;128,0)	113,0 (90,0;130,0)	p=0,47; U=196,0	p=1,0; T=85,0	p=0,4; U=192,0
Индекс конечно-диастолического объема, мл/м^2	53,0 (50,0;61,0)	58,0 (55,0;66,0)	62,0 (59,0;65,0)	p=0,06; U=150,0	p=0,6; T=68,0	p=0,009; U=119,0
Конечно-систолический объем, мл	38,0 (30,0;44,0)	41,0 (33,0;45,0)	38,0 (34,0;41,0)	p=0,39; U=190,0	p=0,8; T=71,0	p=0,57; U=202,0
Индекс конечно-систолического объема, мл/м^2	19,0 (16,0;22,0)	23,0 (16,0;25,0)	21,0 (20,0;22,0)	p=0,16; U=168,0	p=1,0; T=76,0	p=0,06; U=150,0
Ударный объем, мл	68,0 (57,0;79,0)	68,0 (62,0;83,0)	75,0 (62,0;80,0)	p=0,65; U=207,0	p=0,5; T=70,0	p=0,29; U=182,0
Индекс ударного объема, мл/м^2	34,0 (31,0;40,0)	39,0 (36,0;42,0)	40,0 (38,0;42,0)	p=0,07; U=152,0	p=0,7; T=75,0	p=0,03; U=140,0
Фракция выброса ЛЖ, %	64,0 (60,0;69,0)	63,0 (60,0;69,0)	65,0 (61,0;67,0)	p=0,80; U=215,0	p=0,8; T=72,0	p=0,96; U=223,0
Масса миокарда ЛЖ, г	181,0 (142,0;206,0)	232,0 (194,0;270,0)	176,0 (146,0;222,0)	p=0,002; U=97,0	p<0,0001; T=2,0	p=0,97; U=223,0
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м^2	92,0 (79,0;102,0)	126,0 (106,0;148,0)	95,0 (82,0;113,0)	p=0,0001; U=59,0	p=0,0003; T=0	p=0,53; U=199,0
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м^{2,7}	44,0 (38,0;53,0)	60,0 (48,0;67,0)	43,0 (39,0;49,0)	p=0,0008; U=89,0	p<0,0001; T=1,0	p=0,84; U=217,0
Миокард межжелудочковой перегородки, мм	11,0 (10,0;12,0)	13,0 (12,0;14,0)	11,0 (11,0;12,0)	p=0,0005; U=86,0	p<0,0001; T=3,0	p=0,47; U=197,0
Задняя стенка ЛЖ, мм	10,0 (9,0;10,0)	11,0 (10,0;12,0)	10,0 (9,0;10,0)	p=0,0001; U=70,0	p=0,0002; T=0	p=0,29; U=185,0
Относительная толщина стенки	0,38 (0,36;0,41)	0,44 (0,42;0,48)	0,39 (0,37;0,41)	p=0,0016; U=97,0	p=0,0013; T=16,0	p=0,55; U=201,0
Объем левого предсердия, мл	62,0 (54,0;72,0)	71,0 (64,0;75,0)	64,0 (61,0;71,0)	p=0,2; U=173,0	p=0,35; T=56,0	p=0,47; U=196,0
Индекс объема левого предсердия, мл/м^2	32,0 (29,0;37,0)	37,0 (34,0;41,0)	36,0 (34,0;37,0)	p=0,009; U=120,0	p=0,09; T=41,0	p=0,08; U=155,0
Объем правого предсердия, мл	43,0 (38,0;54,0)	49,0 (41,0;58,0)	53,0 (49,0;59,0)	p=0,2; U=178,0	p=0,09; T=41,0	p=0,01; U=126,0

Окончание табл. 2

Индекс объема правого предсердия, мл/м^2	24,0 (21,0;28,0)	27,0 (25,0;30,0)	29,0 (27,0;30,0)	p=0,06; U=150,0	p=0,1; T=48,0	p=0,003; U=102,0
Систолическая экскурсия кольца митрального клапана, мм	14,0 (13,0;15,0)	13,0 (11,0;15,0)	14,0 (14,0;16,0)	p=0,2; U=150,0	p=0,03; T=0	p=0,14; U=117,0
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, мм	22,0 (20,0;23,0)	24,0 (21,0;25,0)	19,0 (19,0;21,0)	p=0,2; U=175,0	p=0,01; T=20,0	p=0,01; U=126,0

Примечание: p^1 — уровень статистической значимости показателей контрольной и основной группы дооперационного периода; p^2 — уровень статистической значимости показателей основной группы дооперационного и отдаленного послеоперационного периодов; p^3 — уровень статистической значимости показателей контрольной и основной групп послеоперационного периода.

Таблица 3 – Гемодинамические показатели в дооперационный и отдаленный послеоперационный периоды

Параметр	Контрольная группа	Основная группа	Основная группа в отдаленный период	p^1	p^2	p^3
Максимальная систолическая скорость, м/с	1,3 (1,3;1,5)	4,5 (4,1;4,6)	2,7 (2,4;2,8)	p<0,0001; U=0	p<0,0001; T=0	p<0,0001; U=2,5
Максимальный транскла-панный градиент давления, мм рт. ст.	7,0 (6,0;9,0)	80,0 (69,0;85,0)	30,0 (25,0;32,0)	p<0,0001; U=0	p<0,0001; T=0	p<0,0001; U=0
Средний транскла-панный градиент давления, мм рт. ст.	4,0 (3,5;5,9)	51,0 (44,0;65,0)	16,0 (12,0;20,0)	p<0,0001; U=0	p<0,0001; T=0	p<0,0001; U=0
ЭПО, см^2	3,0 (2,6;3,4)	0,8 (0,7;0,9)	1,6 (1,2;1,7)	p<0,0001; U=0	p<0,0001; T=0	p<0,0001; U=19,0
Индекс ЭПО, см^2/м^2	1,5 (1,3;1,7)	0,45 (0,38;0,48)	0,81 (0,67;0,99)	p<0,0001; U=0	p<0,0001; T=0	p<0,0001; U=16,0
Индекс потерь энергии, см^2/м^2	0,81 (0,7;0,9)	0,46 (0,38;0,50)	0,86 (0,72;0,10)	p<0,0001; U=0	p<0,0001; T=0	p<0,0001; U=16,0
Индекс допплеровской скорости, см	1,66 (1,5; 1,9)	0,22 (0,19;0,24)	0,41 (0,35;0,45)	p<0,0001; U=0	p<0,0001; T=0	p<0,0001; U=16,0
Время ускорения, мс	70,0 (60,0;80,0)	95,0 (65,0;100,0)	88,0 (75,0;90,0)	p=0,0016; U=97,0	p=0,76; T=24,0	p=0,005; U=97,0

Окончание табл. 3

Время изгнания, мс	300,0 (280,0;340,0)	305,0 (275,0;335,0)	318,0 (290,0;332,0)	p=0,9; U=108,0	p=0,16; T=10,0	p=0,4; U=169,0
Соотношение времени ускорения к времени изгнания, мс	0,24 (0,20;0,27)	0,29 (0,25;0,32)	0,27 (0,22;0,29)	p=0,04; U=61,0	p=0,16; T=21,0	p=0,1; U=140,0

Примечание. p^1 — уровень статистической значимости показателей контрольной и основной группы дооперационного периода; p^2 — уровень статистической значимости показателей основной группы дооперационного и отдаленного послеоперационного периодов; p^3 — уровень статистической значимости показателей контрольной и основной групп послеоперационного периода.

Между основной группой с АС до оперативного лечения и контрольной группой отмечаются статистически значимые различия по толщине межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, массе миокарда, индексу массы миокарда ЛЖ по отношению к площади тела и к росту, относительной толщины стенки ЛЖ, индексу объема левого предсердия, что свидетельствует о структурном ремоделировании сердца у пациентов с тяжелым АС. Также отмечаются статистически значимые различия гемодинамических характеристик аортального клапана.

За период наблюдения в исследуемой группе смерти пациентов и дисфункции протеза вследствие структурной дегенерации выявлено не было. Эхокардиографическое исследование, выполненное в отдаленный послеоперационный период, позволило определить, что шовные биологические протезы обладают хорошими гемодинамическими характеристиками. В соответствии с полученными данными эхокардиографии максимальная систолическая скорость, максимальный и средний транспротезные градиенты статистически значимо уменьшились, ЭПО, индекс потерь энергии увеличились. Время ускорения, время изгнания и их отношение не претерпели статистически значимых изменений и не достигли уровня контрольной группы.

После имплантации биологических протезов в аортальную позицию в отдаленный период произошло обратное структурное ремоделирование сердца, приведшее к статистически значимому уменьшению массы миокарда, индекса массы миокарда ЛЖ по отношению к ППТ, индекса массы миокарда к росту, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, а также индекса объема левого предсердия.

Следует отметить, что эхокардиографические данные у пациентов после биопротезирования в отдаленный период не имели статистически значимых различий с контрольной группой по ряду параметров: конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, индекса конечно-систолического объема, ударного объема ЛЖ, фракции выброса, массы миокарда ЛЖ, индекса массы миокарда к ППТ и к росту, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, объема левого предсердия и его индекса, относительной толщины стенки ЛЖ, систолической экскурсии кольца митрального клапана. В то же время установлено статистически значимое уменьшение индекса конечно-диастолического объема ЛЖ, индекса ударного объема ЛЖ, объема правого предсердия и его индекса, систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана. Этот факт свидетельствует в пользу того, что шовные биологические протезы должным образом корригируют внутрисердечную гемодинамику, обеспечивая обратное структурно-функциональное ремоделирование сердца.

Гемодинамические эффекты АС заключаются в увеличении постнагрузки ЛЖ. Увеличение общей постнагрузки на ЛЖ приводит к концентрической гипертрофии, которая, как было показано, независимо предсказывает дисфункцию ЛЖ и неблагоприятные сердечно-сосудистые события [7]. В свою очередь, устранение повышенной постнагрузки, например путем хирургического вмешательства, может приводить к улучшению сердечной функции и обратному структурно-функциональному ремоделированию сердца. Изучение ранних предикторов ремоделирования сердца у пациентов с АС, а также динамики обратного ремоделирования после протезирования аортального клапана поможет своевременно начать лечение, уменьшить количество послеоперационных осложнений и может снизить в дальнейшем смертность пациентов. Исследование продемонстрировало хороший послеоперационный результат, отсутствие осложнений, низкие транспротезные градиенты и регресс гипертрофии ЛЖ.

Заключение. В отдаленный период установлены следующие гемодинамические параметры используемых биологических протезов Carpentier-Edwards PERIMOUNT MAGNA, Carpentier-Edwards PERIMOUNT MAGNA EASE: максимальная систолическая транспротезная

скорость кровотока 2,7 (2,4; 2,8) м/с, максимальный и средний транспротезные градиенты давления — 30 (25; 32) и 16 (12; 20) мм рт. ст., индекс потерь энергии — 0,81(0,67; 0,99) см^2/м^2, площадь эффективного отверстия протеза — 1,6 (1,2; 1,7) см^2.

После коррекции АС шовными биологическими протезами в отдаленный период происходит обратное структурное ремоделирование левых камер сердца в виде статистически значимого уменьшения массы миокарда, индекса массы миокарда, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, а также индекса объема левого предсердия.

Список цитированных источников

1. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / A. Vahanian [et al.] // Europ. Heart J. – 2022. – Vol. 43, № 7. – P. 561–632.

2. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study / R. L. J. Osnabrugge [et al.] // J. of the Amer. College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62, № 11. – P. 1002–1012.

3. The concept of “quality of life” and the method of assessing it in patients after surgical treatment of aortic valve defects (review) / A. N. Molchanov // Med. alm. – 2019. – № 2. – C. 46–50.

4. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner [et al.] // Europ. Heart J. – 2017. – Vol. 38, № 36. – P. 2739–2791.

5. Results of aortic valve replacement with a biological prosthesis BioLAB CA/PT in elderly and senile patients / D. A. Astapov [et al.] // Cardiology and Cardiovascular Surgery. – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 54–59.

6. Practical recommendations for the management of patients with acquired valvular heart disease / I. I. Potapova [et al.]. Gomel : 2021. – P. 32.

7. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski [et al.] // Europ. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129–2200.

Long-term results of the use of suture biological valves in patients with aortic stenosis

[1]Tarasevich S. V., [2]Zherko O. M., [3]Krachak D. I., Galitskaya S. S.

[1]Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.

[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus.

[3]Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

The purpose of the study was to evaluate hemodynamic parameters and the dynamics of reverse structural remodeling of the heart in the long-term period when using suture biological prostheses in the aortic position. 52 patients were included: the main group with severe aortic stenosis (n=26), who underwent isolated surgical valve replacement; control group without valvular pathology (n=26). In the long-term period, the maximum systolic velocity of blood flow on biological prostheses was 2.7 (2.4; 2.8) m/s, maximum and average pressure gradient 2.7 (2.4; 2.8) m/s, maximum and average pressure gradient - 30 (25; 32) and 16 (12; 20) mm Hg, energy loss index 0.81 (0.67; 0.99) cm^2/m^2, effective valve area 1.6 (1.2; 1.7) cm^2, which was associated with a statistically significant decrease in myocardial mass, index myocardial mass, thickness of the interventricular septum and posterior wall of the left ventricle, left atrial volume index. Biological prostheses have good hemodynamic characteristics. After implantation of biological prostheses, reverse structural remodeling of the heart is formed in the long-term period.

Keywords: aortic valve replacement, biological aortic valve prostheses, reverse structural and functional remodeling, hemodynamic parameters of biological prostheses, aortic stenosis.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.98:578.828.6-055.2(476-25)

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В Г. МИНСКЕ ЗА ПЕРИОД 2003-2023 ГГ.

Теслова О.А.

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

Реферат. Проведено поперечное одномоментное исследование медицинской документации 140 ВИЧ-инфицированных женщин — жительниц г. Минска, проходивших диспансерное наблюдение в консультативно-диспансерном отделении Городской клинической инфекционной больницы г. Минска за период 2003–2023 гг. В 5-летних интервалах изучены количественные и качественные признаки: год установления диагноза ВИЧ-инфекции; возраст установления диагноза ВИЧ-инфекции; количество лет, прожитых с диагнозом ВИЧ-инфекции; возраст дожития до смерти; клиническая стадия ВИЧ-инфекции; количество CD4-лимфоцитов; вирусная нагрузка ВИЧ; количество лет антиретровирусной терапии; комплаенс лечению; степень их влияния на вероятность наступления смерти. Средний возраст женщин в момент диагностики ВИЧ-инфекции составил 32 [26,5; 38] года. Продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных женщин до смерти составила 8 [6; 12] (p=0,004), возраст смерти — 40 [36; 44] лет. Факторами, ухудшающими выживаемость женщин, живущих с ВИЧ, явились: клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции (OR=3,94; 1,75–8,87; p=0,0009), сниженное количество CD4-лимфоцитов (p=0,035) и отсутствие антиретровирусной терапии (OR=2,88; 1,32–6,27; p=0,008) в первые 5 лет от момента установления диагноза, а также отсутствие комплаенса антиретровирусной терапии на протяжении всего заболевания (OR=3,07; 1,54–6,11; p=0,0015). Комплаенс антиретровирусной терапии явился наиболее сильным фактором улучшения прогноза выживаемости (p=0,037).

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные женщины, выживаемость, стадии заболевания, CD4-лимфоциты, антиретровирусная терапия, комплаенс.

Введение. В современных условиях ВИЧ-инфекция уже не является облигатно смертельным заболеванием: продолжительность и качество жизни людей, живущих с ВИЧ, при соблюдении комплаенса периодическим медицинским осмотрам и антиретровирусной терапии может приближаться к среднепопуляционным показателям [1]. Основными показателями, характеризующими течение заболевания и являющимися предикторами вероятности смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, являются количество CD4-лимфоцитов и величина вирусной нагрузки ВИЧ [2]. Вместе с тем рядом исследований отмечено, что женщины, живущие с ВИЧ, имеют меньшую по сравнению с мужчинами продолжительность жизни, что в корне отличается от демографических показателей продолжительности жизни женщин и мужчин на популяционном уровне [3, 4]. Различия объясняются более поздним возрастом заражения и, следовательно, старшим возрастом женщин, живущих с ВИЧ, по сравнению с мужчинами, худшим иммунно-вирусологическим статусом, хотя сама половая принадлежность не являлась фактором, определяющим выживаемость [5]. Также отмечено, что женщины, у которых диагностика ВИЧ-инфекции произошла в более поздний календарный период (вторая декада XXI века), имели лучший прогноз выживаемости по сравнению с теми, у кого диагноз был выявлен ранее (в первой декаде XXI века или в последней декаде XX века) [6]. Городские жители имеют большую по сравнению с сельскими продолжительность жизни с ВИЧ, что объясняется отсутствием в городе таких препятствий для получения медицинского наблюдения и помощи, включая антиретровирусную терапию, с какими могут встречаться жители сельской местности [7].

Цель работы – изучить выживаемость ВИЧ-инфицированных женщин — жительниц г. Минска — за период 2003–2023 гг. и факторы, ее определявшие.

Материалы и методы. Проведено поперечное одномоментное исследование медицинской документации ВИЧ-инфицированных женщин — жительниц г. Минска, проходивших диспансерное наблюдение в КДО Городской

клинической инфекционной больницы г. Минска за период 2003–2023 гг. Всего на момент публикации в КДО г. Минска зарегистрировано 1868 пациентов. Из архива и картотеки КДО случайным образом отобрано по 75 медицинских карт амбулаторного больного; их распределение по году диагностики ВИЧ-инфекции представлено на гистограмме (рисунок 1).

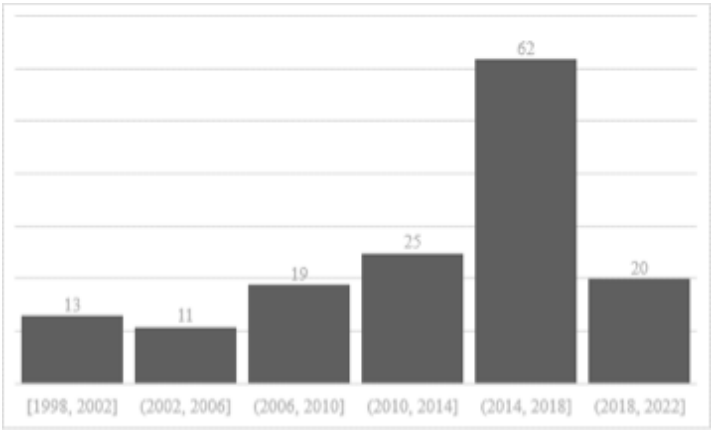


Рисунок 1 – Распределение ВИЧ-инфицированных женщин по году диагностики заболевания

Распределение по группам произведено по факту смерти: группа 0 — женщины, живущие с ВИЧ, группа 1 — умершие ВИЧ-инфицированные женщины. Группы не различались по показателю года, в котором произошла верификация диагноза ВИЧ-инфекции (p=0,99).

Критерием включения в последующее исследование явилось наличие результатов клинико-лабораторных исследований, проведенных как минимум однократно за изучаемый период (для обеих групп) и записей, подтверждающих факт смерти (для группы 1). Критериям включения не соответствовали по 5 карт каждой группы, которые были исключены из последующего этапа: в группе 0 — 3 карты женщин, прибывших в г. Минск из других регионов страны с отсутствием записей о предшествовавшем наблюдении, и 2 карты женщин без последующего после первого визита наблюдения и обследования; в группе 1 — 1 карта прибывшей из другого региона в г. Минск женщины, 2 карты — без последующего после первого визита наблюдения и обследования, 2 карты — без записей, подтверждающих факт смерти.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.

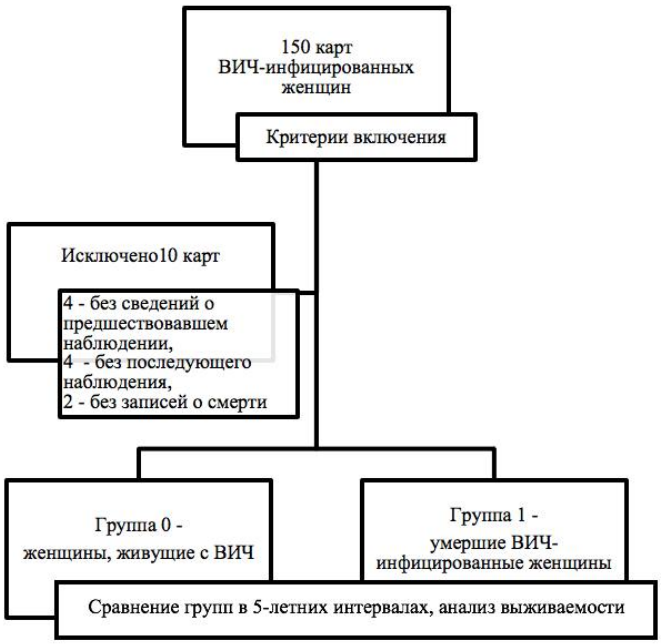


Рисунок 2 – Дизайн исследования

В группах проведено изучение признаков — факторов, потенциально определяющих вероятность наступления смерти в 5 временных точках: в год диагностики ВИЧ-инфекции (1-й год) и затем с интервалом в 5 лет (соответственно на 6, 11, 16 и 21-й год заболевания). Количественные и категориальные признаки включали: год установления диагноза ВИЧ-инфекции; возраст установления диагноза ВИЧ -инфекции; количество лет, прожитых с диагнозом ВИЧ-инфекции; возраст дожития до смерти; клиническую стадию ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ 1990 г.); количество CD4-лимфоцитов (кл./мл); вирусную нагрузку ВИЧ (коп./мл); количество лет антиретровирусной терапии. К качественным признакам относились антиретровирусная терапия; комплаенс лечению.

При анализе данных использованы непараметрические статистические методы программ Statistica 10.0 и MedCalc 10.2.0.0. Описательная статистика для количественных признаков представлена в виде медианы и квартилей (Me [25 %; 75 %]). Для качественных показателей использован метод описательной статистики с определением абсолютных значений и частот встречаемости признаков в долях от общего числа наблюдений (n (P%)).

Проверка гипотез о статистически значимом различии в группах и подгруппах проведена с помощью тестов Манна–Уитни (U, Z_T) и Краскелла–Уоллиса (H).

Для оценки связи между исходом и факторами риска, представленными качественными показателями, рассчитано отношение шансов и его 95 % доверительный интервал (OR; 95 % CI).

Для определения влияния количественных признаков, увеличивавших вероятность смерти, проведено сравнение выживаемости в сформированных группах с построением графиков по Каплану–Мейеру.

Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5 % ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение. Пациенты, живущие и умершие с диагнозом ВИЧ-инфекции, не отличались по возрасту в год диагностики ВИЧ-инфекции, который составил 32 [25; 38] года в группе 0 и 32 [27; 38] года в группе 1 ($U=2430,0$, $Z_T=-0,08$; $p=0,94$). Возраст дожития до смерти в группе 1 составил 40 [36; 44] лет. Не установлено зависимости между календарным годом диагностики ВИЧ-инфекции и вероятностью смерти.

Однако закономерно обнаружены значимые различия по признаку количества лет, прожитых с диагнозом ВИЧ-инфекции, которое составило 10 [7; 15] лет в группе 0 и 8 [6; 12] лет в группе 1 ($U=1757,0$, $Z_T=2,89$; $p=0,004$).

Общая выживаемость женщин, включенных в исследование, представлена на рисунке 3.

Распределение внутри групп по стадиям ВИЧ-инфекции в 5 временных точках представлено в таблице 1.

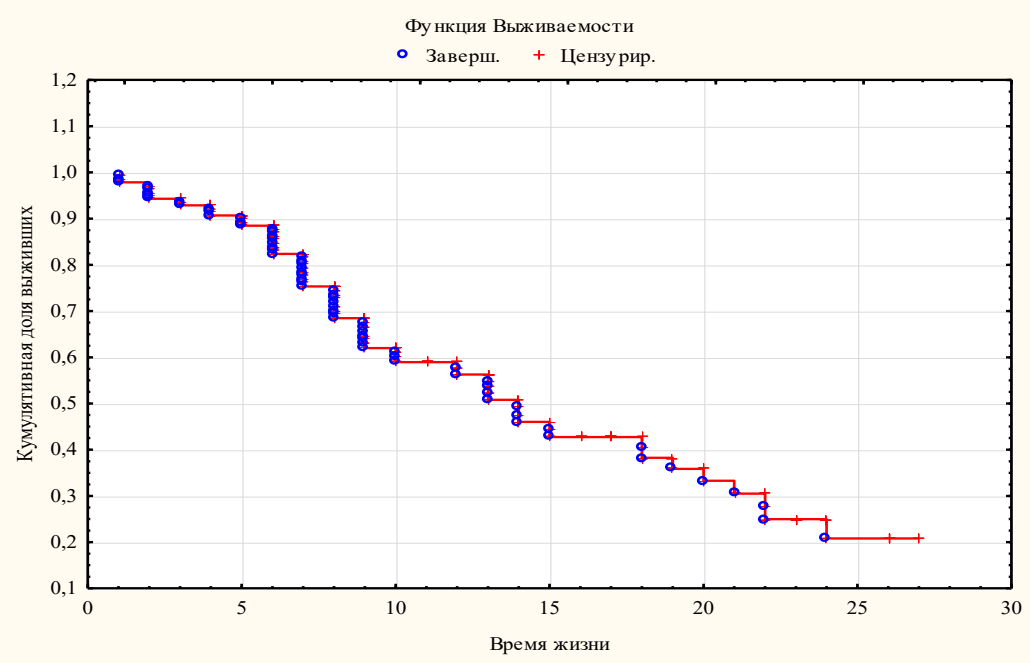


Рисунок 3 – Общая выживаемость ВИЧ-инфицированных женщин в г. Минске за период 2003–2023 гг

Таблица 1 – Распределение женщин, живущих с ВИЧ (группа 0), и умерших ВИЧ-инфицированных женщин (группа 1) по стадиям заболевания в 5-летних временных интервалах от момента диагностики заболевания за период 2003–2023 гг.

Год течения ВИЧ-инфекции	Клинические стадии ВИЧ-инфекции							
	Группа 0				Группа 1			
	1	2	3	4	1	2	3	4
1-й, N=140 (n (P %)	58 (82,9 %)	7 (10,0 %)	4 (5,7 %)	1 (1,4 %)	54 (77,1 %)	7 (10,0 %)	4 (5,7 %)	5 (7,1 %)
6-й, N=116 (n (P %)	43 (72,9 %)	6 (10,2 %)	7 (11,9 %)	3 (5,1 %)	26 (45,6 %)	10 (17,5 %)	16 (28,1 %)	5 (8,8 %)
11-й, N=42 (n (P %)	14 (56,0 %)	4 (16,0 %)	6 (24,0 %)	1 (4,0 %)	9 (52,9 %)	1 (5,9 %)	3 (17,6 %)	4 (23,5 %)
16-й, N=23 (n (P %)	6 (40,0 %)	1 (6,7 %)	8 (53,3 %)	–	2 (25,0 %)	1 (12,5 %)	2 (25,0 %)	3 (37,5 %)
21-й, N=13 (n (P %)	3 (33,3 %)	–	5 (55,6 %)	1 (11,1 %)	–	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	2 (50,0 %)

Результаты клинического обследования женщин демонстрируют, что на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции женщины обеих групп не различались по клиническим проявлениям заболевания: доли пациентов были сравнимы вне зависимости от того, выжили они впоследствии или умерли. Через 5-летний интервал общее количество случаев в обеих группах уменьшилось по разным причинам: в группе 0 — ввиду продолжительности заболевания от момента диагностики у 11 пациентов менее 5 лет, в группе 1 — ввиду смерти 13 пациентов. Установлены статистически значимые различия в отношении клинического прогрессирования заболевания при сравнении групп: в группе 0 на 6-й год наблюдения доля женщин с асимптомной ВИЧ-инфекцией превышала таковую в группе 1 (OR=3,94; 1,75–8,87; p=0,0009). Выживаемость женщин в зависимости от установленной при первичном обследовании клинической стадии заболевания и через 5-летний интервал представлена на рисунке 4.

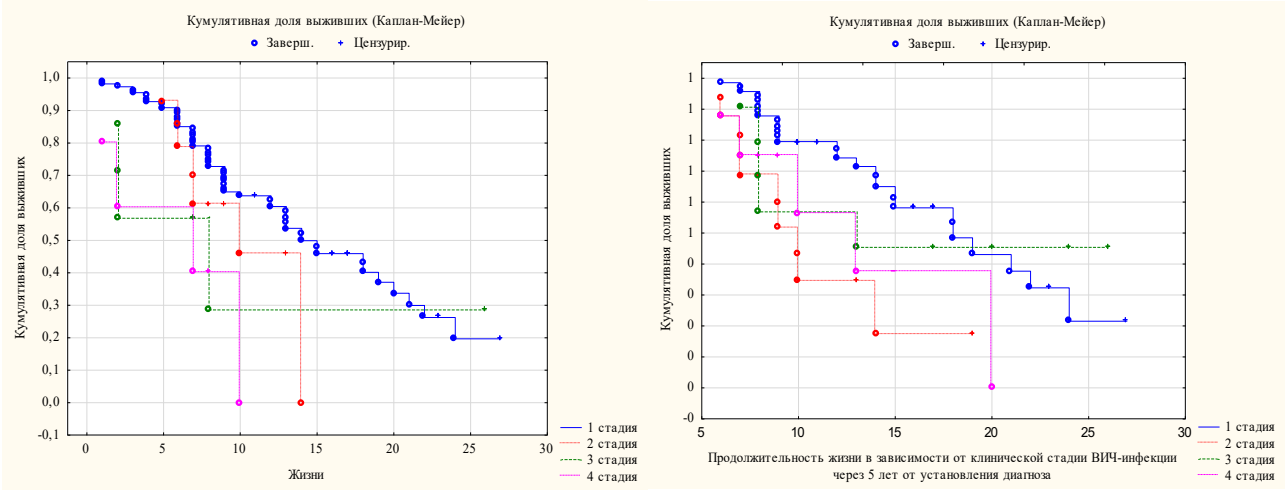


Рисунок 4 – Выживаемость ВИЧ-инфицированных женщин в г. Минске за период 2003–2023 гг. в зависимости от клинической стадии заболевания в момент его диагностики и через 5 лет

Далее количество женщин в обеих группах уменьшалось по ранее названным причинам; тенденция сохранялась и в отношении распределения внутри групп по стадиям заболевания. Однако статистически значимых различий не установлено, вероятно, ввиду уменьшения объемов выборок.

При сравнении иммунокомпетентности между группами на протяжении изучаемого периода (рисунок 5) не установлено различий между группами в первой временной точке — при диагностике заболевания, однако во второй — через 5 лет — количество CD4-лимфоцитов в группе 1 было значимо ниже и составило 419 [174; 599] кл./мл против 530 [362; 567] кл./мл в группе 0. В дальнейшем на протяжении 10-летнего периода у женщин группы 0 также наблюдалось большее количество CD4-лимфоцитов по сравнению с группой 1, однако различия не достигали статистической значимости. К окончанию периода наблюдения различия вновь достигли статистически значимого уровня при количестве CD4-лимфоцитов в группе 0 424,5 [367; 485] кл./мл и 75,5 [44; 107] кл./мл в группе 1.

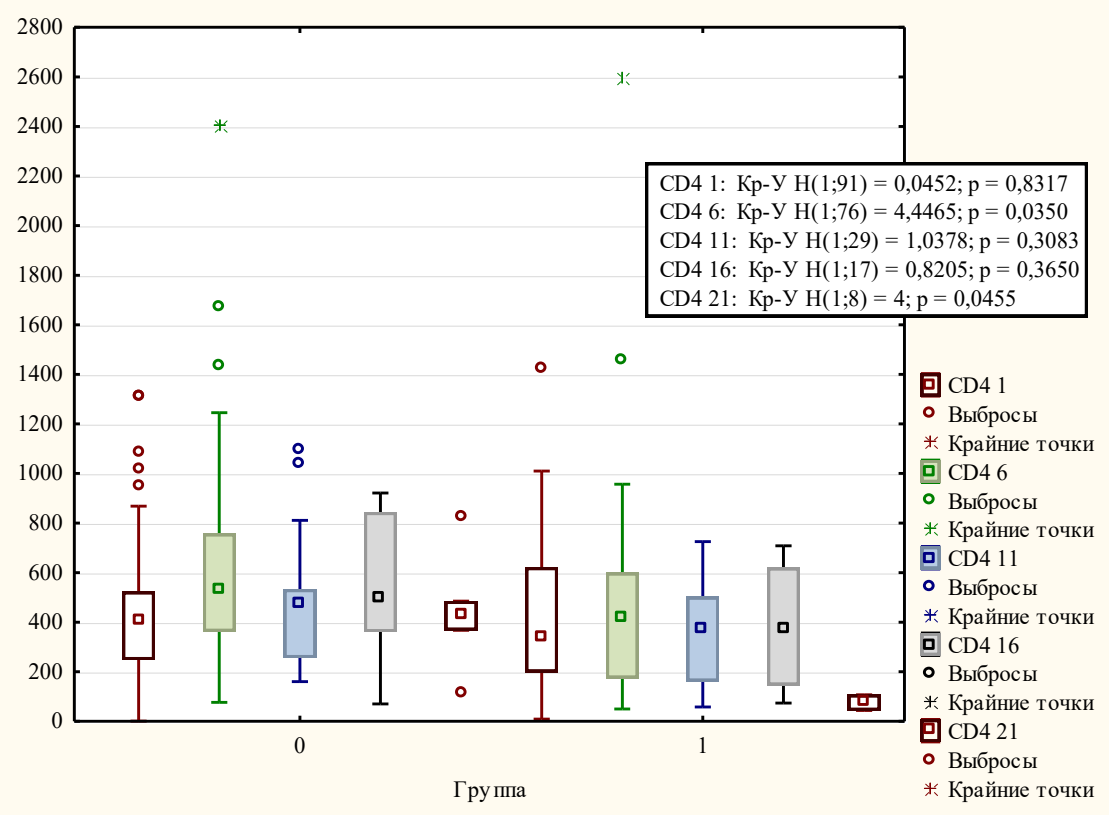


Рисунок 5 – Количество CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных женщин в г. Минске за период 2003–2023 гг. в момент его диагностики и каждые последующие 5 лет

При изучении динамики вирусной нагрузки ВИЧ не установлено статистически значимых различий при сравнении групп по абсолютному содержанию вируса в крови женщин во всех временных точках.

Продолжительность антиретровирусной терапии составила 7 [5; 11] лет в группе 0 и 3 [1; 6] года в группе 1, различия статистически значимы (U=926,5, Z_T=6,37; p<0,00001). При попарном сравнении групп во всех временных точках установлено значимое увеличение шансов смертельного исхода при отсутствии антиретровирусной терапии через 5 лет от момента диагностики заболевания (OR=2,88; 1,32–6,27; p=0,008). Помимо этого установлено, что через 5 лет доля комплаентных женщин в группе выживших составила 47,6 % против 25,0 % — в группе впоследствии умерших, хотя различия при имеющемся количестве случаев не достигли статистически значимого уровня (p=0,055).

Комплаенс антиретровирусной терапии имел значимую предсказательную силу в вероятности выживаемости (p=0,037; рисунок 6), а его отсутствие — в отношении риска смерти (OR=3,07; 1,54–6,11; p=0,0015).

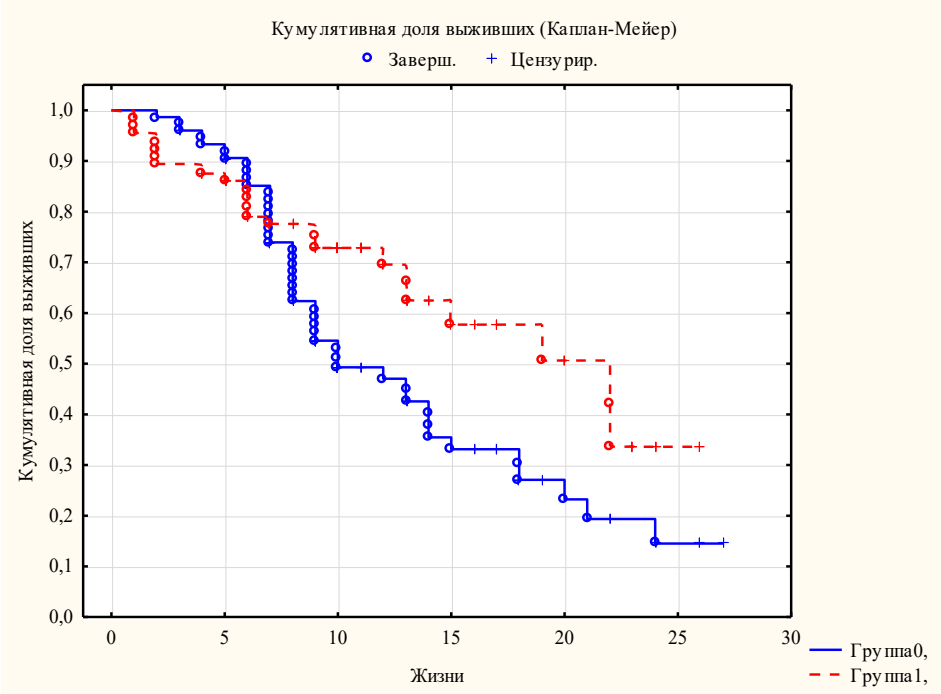


Рисунок 6 – Выживаемость ВИЧ-инфицированных женщин в г. Минске за период 2003–2023 гг. в зависимости от комплаенса антиретровирусной терапии

В период 2003–2023 гг. все ВИЧ-инфицированные женщины, проходившие диспансерное наблюдение в КДО г. Минска и включенные в настоящее исследование, были трудоспособного возраста — средний составил 32 года. В настоящем исследовании ни возраст, в котором произошла диагностика ВИЧ-инфекции у женщин, ни календарный год не оказали влияния на выживаемость женщин. Продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных женщин до смерти составила 8 лет (p=0,004), возраст смерти — 40 лет. Следует отметить, что возрастные рамки ВИЧ-инфекции у женщин в то же время совпадают с репродуктивным возрастом.

По результатам анализа клинических, иммунологических и вирусологических показателей ВИЧ-инфицированных женщин в динамике за период 2003–2023 гг. установлено, что клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции в первые 5 лет от момента установления диагноза увеличивало риск смерти в 3,94 раза (p=0,0009), чего не наблюдалось ни на этапе диагностики заболевания, ни впоследствии. Сходная тенденция отмечена и в отношении CD4-лимфоцитов, количество которых было сравнимо в группах в момент диагностики заболевания, однако через 5-летний интервал было значимо ниже у впоследствии умерших ВИЧ-инфицированных женщин (p=0,035). Вместе с тем величина вирусной нагрузки ВИЧ в динамике не продемонстрировала связи с исходом для женщин.

Комплаенс антиретровирусной терапии являлся наиболее сильным фактором, определяющим выживаемость ВИЧ-инфицированных женщин (p=0,037). Вероятно, негативные тенденции, наблюдаемые в отношении клинического и иммунологического прогрессирования ВИЧ-инфекции в первые 5 лет от момента установления диагноза у впоследствии умерших женщин, объясняются в первую очередь их некомплаентностью, однако ввиду небольшого объема групп статистически подтвердить это в настоящий момент не представляется возможным, требуется дальнейшее изучение. Отсутствие у пациентов комплаенса назначенной антиретровирусной терапии увеличило риск смерти в 3,07 раза (p=0,0015).

Заключение. Сохранение здоровья и увеличение продолжительности жизни женщин, живущих с ВИЧ, позволит решить не только задачу поддержания их трудоспособности, но и реализации материнства. Первые 5 лет от момента диагностики заболевания являются установочными для формирования комплаенса, а его отсутствие — определяющим вероятность смерти.

При обращении женщины, живущей с ВИЧ, за медицинской помощью следует каждый раз проводить оценку комплаенса. Сниженное количество CD4-лимфоцитов может свидетельствовать о недостаточном комплаенсе пациента.

Список цитированных источников

1. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000–2016 / J. L. Marcus [et al.] // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3, N 6. – P. e207954.

2. A superiority of viral load over CD4 cell count when predicting mortality in HIV patients on therapy / C. Shoko [et al.] // BMC Infect Dis. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 169–178.

3. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России / О. Б. Нечаева [и др.] // Медицинский альянс. – 2018. - № 1. – С. 6–15.

4. Афонина, Л. Ю. Женщина и ВИЧ // Сборник материалов Международной науч.-практ. Конф. «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ», Санкт-Петербург, 5–6.06.2017. – С. 15–18.

5. Differences in epidemiology and mortality between men and women with HIV infection in the CoRIS cohort from 2004 to 2014 / C. Muñoz [et al.] // EnfermInfecc Microbiol. Clin. (Engl. Ed.). – 2021. – Vol. 39, N 8. – P. 372–382.

6. Sex and Race Disparities in Mortality and Years of Potential Life Lost Among People With HIV: A 21-Year Observational Cohort Study / R. A. Pellegrino [et al.] // Open Forum Infect Dis. – 2022. – Vol. 19, N 10. – P. ofac678.

7. Factors associated with mortality in HIV-infected people in rural and urban South Africa / K. N. Otwombe [et al.] // Glob. Health Action. – 2014. – Vol. 7. – P. 25488.

Survival analysis of HIV-infected women in minsk in 2003-2023

Teslova O. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

A cross-sectional, one-time study of the medical records of 140 HIV-infected women — residents of Minsk, who underwent clinical observation in the outpatient department of the City Clinical Infectious Hospital of Minsk in 2003–2023, was conducted. Quantitative and qualitative characteristics were studied at 5-year intervals: year of diagnosis of HIV infection; age of diagnosis of HIV infection; number of years lived with HIV; age of death; clinical stage of HIV infection; CD4 lymphocyte count; HIV viral load; number of years on antiretroviral therapy; treatment compliance; the degree of their influence on the likelihood of death. The average age of women at the time of diagnosis of HIV infection was 32 [26,5; 38] years. The life expectancy of HIV-infected women before death was 8 [6; 12] (p=0,004), age of death — 40 [36; 44] years. Factors worsening the survival of women living with HIV were: clinical progression of HIV infection (OR=3,94; 1,75-8,87; p=0,0009), reduced CD4 lymphocyte count (p=0,035) and lack of antiretroviral therapy (OR=2,88; 1,32-6,27; p=0,008) in the first 5 years from the moment of diagnosis, as well as lack of compliance with antiretroviral therapy throughout the disease (OR=3,07; 1,54-6,11; p=0,0015). Compliance with antiretroviral therapy was the strongest factor for improving survival prognosis (p=0,037).

Keywords: HIV-infected women, survival, disease stages, CD4 lymphocytes, antiretroviral therapy, compliance.

Поступила 05.06.2024

УДК

АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Шалькевич Л. В., Костеневич М. М.

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

Реферат. В публикации представлены результаты анализа особенностей астенических расстройств у детей после инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Методом экспресс-диагностики астенического состояния, MFI-20, было показано, что у всех детей, перенесших инфекцию COVID-19, был диагностирован астенический синдром, при этом у большинства из них (86,7 %) астения носила умеренную степень выраженности. Одним из наиболее частых проявлений астенизации у детей после перенесенного COVID-19 были головные боли. Через 3 месяца и более после перенесенной инфекции частые головные боли отмечались у 80 % детей, включенных в исследование, причем развитие головных болей не зависело от тяжести инфекционного процесса в острый период.

Ключевые слова: дети, астенический синдром, головная боль, COVID-19.

Введение. Астения — актуальная проблема современной медицины. Это обусловлено значительной распространенностью данного заболевания как среди взрослого, так и среди детского населения. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в настоящее десятилетие по частоте встречаемости астенические расстройства выйдут на 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Астенический синдром — одна из серьезных проблем нейропедиатрии, дети с подобными жалобами составляют значительную часть пациентов на амбулаторном приеме детского невролога, им часто требуется госпитализация для уточнения характера процесса и проведения лечебных и реабилитационных мероприятий [2].

На волне изучения пандемии COVID-19 возрос интерес к проблеме постковидного астенического синдрома. Предметом изучения является анализ особенностей его течения у детей и подростков, в том числе переносивших новую коронавирусную инфекцию бессимптомно или в легкой форме [3].

Астенический синдром у детей проявляется повышенной утомляемостью, физической усталостью, общей слабостью после незначительной умственной или физической нагрузки; наличием мышечных болей; головокружений; головных болей; нарушениями сна, настроения, самочувствия и наличием тревожности [4].

После пандемии COVID-19 отмечается увеличение частоты головных болей, ухудшение психологического самочувствия и снижение физической активности в детской популяции [5].

Цель работы – анализ особенностей проявлений астенических расстройств у детей после инфицирования вирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Исследование выполнено на выборке, включавшей 170 детей и подростков в возрасте 8–17 лет, госпитализированных в 2022 г. в учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с диагнозом «Коронавирусная инфекция». Диагноз у всех пациентов был подтвержден методом полимеразной цепной реакции или выявлением антигенов SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки.

В исследовании использовались субъективная шкала оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory — MFI-20) [6] и опросник И. К. Шаца, позволяющий выявлять наиболее распространенные признаки астении у детей старше 8 лет [7].

Согласно международным требованиям, перед началом исследования родители и пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Опросники заполнялись детьми в присутствии родителей и детского невролога, проводившего исследование.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета анализа данных Statistica 12.0 и MSExcel 7.0. Статистическая обработка результатов исследования

выполнялась с использованием стандартных методов описательной статистики. Результаты представлялись в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей — Me [Q1; Q3]. Для проверки гипотезы о различиях количественных признаков в двух независимых группах использовался критерий Манна–Уитни (U-тест).

Результаты и их обсуждение. У школьников постковидный синдром часто проявляется школьной дезадаптацией (астенией). Астения у школьников воспринимается как ощущения слабости и утомляемости, которые не связаны с какой-либо нагрузкой, возникают и в покое и не исчезают после отдыха. Симптомы астении (астено-невротического расстройства) не несут серьезной угрозы для ребенка, но длительная астения значительно снижает качество жизни, нарушает физическое и интеллектуальное развитие. В отличие от усталости, которая является физиологическим процессом и исчезает после периода отдыха, астения — процесс патологический, хронический и плохо обратимый [8].

Проявления астении после перенесенного COVID-19 связывают с особенностями патогенеза этого заболевания. Кроме патогенетических существуют и чисто психологические факторы для развития астении после COVID-19. Проявления астении после COVID-19, которые учитывались в данном исследовании, принципиально не отличались от таковых при рецидивирующих вирусных инфекциях [4]:

– повышенная истощаемость психических и физических функций (повышенная утомляемость, усталость и слабость, неспособность полноценно отдохнуть, что приводит к длительному умственному и физическому напряжению);

– эмоциональная нестабильность (частая смена настроения, нетерпеливость, чувство тревоги, неспособность расслабиться);

– вегетативные или функциональные нарушения (частые головные боли, потливость, ухудшение аппетита, аритмии, одышки);

– когнитивные нарушения (снижение памяти и внимания);

– повышенная чувствительность к внешним раздражителям;

– нарушение сна (трудности засыпания ночью, отсутствие бодрости после ночного сна, дневная сонливость).

Исходя из разнообразных проявлений астении, ее основные диагностические критерии мы сгруппировали в соответствии с литературными данными следующим образом: нарушение физической активности; нарушение умственной активности; нарушение эмоциональной устойчивости; диссомнические нарушения (изменения цикла «сон — бодрствование»); вегетативные нарушения; дополнительные критерии (психоэмоциональные изменения: тревожные или депрессивные симптомы, аффективная лабильность и т. д.) [4].

При диагностике астении в исследовании мы также использовали поэтапный опрос с выявлением характерных жалоб, этиологических факторов и факторов риска, психосоциальных вредностей, общесоматическим и психоневрологическим обследованием. В детском возрасте крайне важным также является учитывание онтогенетических факторов, которые могли служить факторами риска развития постковидных нарушений.

В клинической практике для диагностики астенических состояний, учитывая субъективность предъявляемых жалоб, удобно использовать различные шкалы и опросники, которые дают количественную оценку данных состояний, а также помогают оценивать эффективность проводимой терапии в динамике.

MFI-20 — метод экспресс-диагностики астенического состояния с помощью субъективных шкал его оценки [6]. Тест состоит из 20 вопросов, разделенных на 5 субшкал (общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая астения, психическая астения), адаптированных для детей. В норме общее количество баллов не должно превышать 20–30. Сумма баллов больше 12 хотя бы по одной шкале может являться основанием для диагноза «астенический синдром». Десять сформулированных вопросов (пункты 2, 5, 9, 10, 13, 14, 16–19) подвергались обратной оценке перед суммированием баллов.

В таблице 1 представлены результаты экспресс-диагностики у 15 детей, прошедших тестирование с использованием субъективной шкалы оценки астении MFI-20. Средний возраст детей 14 [12; 15] лет.

Как видно из представленной таблицы, сумма баллов, превышающая 12, была выявлена по шкале 1 «Общая астения» у 11 детей; по шкале 2 «Пониженная активность» — у 4 детей; по шкале 3 «Снижение мотивации» — у 6 детей; по шкале 5 «Психическая астения» — у 3 детей, проходивших исследование. По шкале 4 «Физическая астения» только у 1 ребенка сумма баллов превысила 12 баллов (мальчик, 9 лет). Общий балл у всех детей значительно превышает значение, соответствующее норме (30 баллов), что свидетельствует о высокой частоте астенизации детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Таблица 1 – Результаты экспресс-диагностики астении у детей по методу экспресс-диагностики MFI-20

Пациенты	Сумма баллов					
	Шкала 1 «Общая астения»	Шкала 2 «Пониженная активность»	Шкала 3 «Снижение мотивации»	Шкала 4 «Физическая астения»	Шкала 5 «Психическая астения»	Общий балл
1	14	14	21	8	13	70
2	18	11	16	11	15	71
3	14	5	17	7	6	49
4	16	9	9	11	8	53
5	10	11	12	10	7	50
6	13	8	9	6	5	41
7	13	11	11	10	7	52
8	14	12	10	7	8	51
9	15	12	12	6	8	53
10	12	5	6	5	7	35
11	13	5	5	4	4	31
12	12	12	10	7	6	47
13	18	21	21	12	9	81
14	17	14	17	14	9	71
15	10	14	24	8	14	70

Таким образом, нами показано, что у всех детей в возрасте 8–16 лет после перенесенной инфекции COVID-19, прошедших экспресс-диагностику с помощью субъективных шкал по методике MFI-20, диагностирована астения.

Для диагностики выраженности астенического синдрома у детей, перенесших инфекцию COVID-19, нами применен опросник И. К. Шаца [7]. Ответы на вопросы 1–6 предполагали выбор ребенком одного из наиболее подходящих вариантов, характеризующих усталость, внимание, способность к запоминанию, эмоциональное состояние.

Вопрос 1. Усталость в теле чувствуешь:

– утром, не вставая с постели — 3 балла;

– после непродолжительной нагрузки (хождение по комнате, игры) — 2 балла;

– только после длительной нагрузки (подвижная игра, прогулка), после отдыха усталость проходит — 1 балл;

– целый день не чувствуешь усталости, вечером можешь играть, заниматься — 0 баллов.

Вопрос 2. Устаешь, когда занимаешься обычными делами: читаешь, разговариваешь с окружающими, делаешь уроки, смотришь телевизионные передачи:

– из-за усталости не можешь заниматься перечисленными делами — 3 балла;

– устаешь очень быстро — 2 балла;

– устаешь только через продолжительное время, после отдыха усталость проходит — 1 балл;

– никогда не устаешь — 0 баллов.

Вопрос 3. Чтобы запомнить стихи, сказки, имена, сюжеты:

– ничего не можешь запомнить даже после многократного повторения — 3 балла;

– нужно много раз прочитать и повторить — 2 балла;

– нужно прослушать или прочитать более 2–3 раз — 1 балл;

– запоминаешь быстро — 0 баллов.

Вопрос 4. Когда занимаешься, читаешь, играешь, смотришь телевизор:

– легко отвлекаешься, не можешь ни на чем сосредоточиться — 3 балла;

– отвлекаешься через некоторое время и уже не можешь продолжить то, от чего отвлекался — 2 балла;

– периодически отвлекаешься, но доводишь начатое до конца — 1 балл;

– совсем не отвлекаешься — 0 баллов.

Вопрос 5. Ты:

– часто плачешь без всяких на то причин — 3 балла;

– плачешь по любому незначительному поводу — 2 балла;

– плачешь, когда очень обидно, когда что-то не получается — 1 балл;

– никогда не плачешь (очень редко) — 0 баллов.

Вопрос 6. Ты:

– раздражаешься без всякого повода — 3 балла;

– раздражаешься по незначительному поводу — 2 балла;

– плачешь, когда очень обидно, когда что-то не получается — 1 балл;

– никогда не плачешь (очень редко) — 0 баллов.

Полученные баллы суммировались, что позволило дать количественную характеристику выраженности астении: от 13 до 18 баллов — выраженная астения, 7–12 баллов — умеренная астения, 1–6 баллов — реакция утомления. Ответы на 7–11 вопросы могли быть симптомами как астении, так и иных соматических заболеваний, но их анализ важен для общей характеристики состояния ребенка.

В исследовании приняли участие 15 детей в возрасте 8–16 лет. Количественная оценка выраженности астении представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты количественной оценки астении у детей

Пациенты	Оценка в баллах (вопросы 1–6)						
	1	2	3	4	5	6	Общий балл
1	1	0	1	3	2	1	8
2	3	2	3	3	0	1	12
3	1	1	2	3	1	3	11
4	1	1	2	2	2	1	9
5	1	1	2	1	1	2	8
6	1	0	2	2	1	2	8
7	1	1	2	2	1	2	9
8	3	1	1	1	2	1	9
9	1	1	2	2	1	2	9
10	3	0	2	1	2	1	9
11	1	1	0	0	1	1	4
12	1	1	2	1	0	1	6
13	3	2	0	2	2	2	11
14	1	2	2	3	3	1	12
15	1	1	2	2	2	1	9

Как следует из представленных данных, у большинства детей (86,7 %, 13 человек) после перенесенной инфекции COVID-19 была диагностирована умеренная астения. У 13,3 % (2 человека) состояние оценивалось как реакция утомления.

Качественная оценка астении у детей проводилась по результатам анализа ответов на вопросы 7–11 по опроснику И. К. Шаца.

Ответы на эти вопросы количественно не оценивались, и при ответах на один вопрос дети могли отмечать несколько вариантов ответов. Головные боли, нарушения сна, нарушения аппетита, изменения стула и потливость могли быть симптомами как астении, так и соматических заболеваний. Вместе с тем анализ этих ответов на эти вопросы был важен для общей оценки состояния ребенка. Результаты качественной оценки астении представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, частые головные боли через 3 месяца и более после перенесенной инфекции COVID-19 отмечали 12 детей (80,0 %), усиление головных болей после физической нагрузки — 12 человек (80,0 %), после умственной нагрузки — 6 человек (40,0 %).

Прерывание сна отмечали 9 детей (60,0 %), пролонгированное засыпание — 7 человек (46,7 %), страшные, неприятные сновидения были у 4 детей (26,7 %), ночные страхи — у двоих (13,3 %).

Нарушения аппетита были у 10 детей (66,7 %), сухость во рту ощущали 4 ребенка (26,7 %), горечь — 1 человек.

Диарею после перенесенной коронавирусной инфекции отметили 2 ребенка (13,3 %).

Повышенная потливость была у 7 детей (46,7 %), онемение, мурашки, покалывание ощущали 5 детей (33,3 %).

Следует отметить, что развитие головных болей не зависело от тяжести инфекционного процесса в острый период

Таблица 3 – Результаты качественной оценки астении у детей

№ п/п	Симптомы (вопросы 7–11)	Оценка	
		Количество детей, давших положительный ответ (абс.)	Удельный вес (%)
1	Головные боли:		
	– частые головные боли	12	80,0
	– после физической нагрузки	12	80,0
	– после умственной нагрузки	6	40,0
2	Сон:		
	– сон прерывался	9	60,0
	– медленно засыпали	7	46,7
	– страшные и неприятные сновидения	4	26,7
	– ночные страхи	2	13,3
3	Аппетит:		
	– нарушения аппетита (повышен, понижен, избирательность)	10	66,7
	– сухость во рту	4	26,7
	– горечь во рту	1	6,7
4	Стул:		
	– понос	2	13,3
5	Потливость:		
	– повышенная потливость	7	46,7
	– неприятные ощущения (онемение, мурашки, покалывание)	5	33,3

Заключение.

1. Соматоформные и неврологические расстройства развивались у всех детей, перенесших COVID-19, и сохранялись на период от 3 месяцев и более после инфицирования.

2. Среди последствий COVID-19 астенический синдром являлся преобладающим и отмечался у всех детей, вошедших в исследование. При этом у большинства из них (86,7 %) астения имела умеренную степень выраженности. Наиболее частым проявлением астенизации после COVID-19 были головные боли.

3. Через 3 месяца и более после перенесенной инфекции частые головные боли отмечались у 12 детей (80 %), причем развитие головных болей не зависело от тяжести инфекционного процесса в острый период.

4. Длительность сохранения симптомов постковидных нарушений косвенно указывает на необходимость проведения углубленных исследований по оценке качества жизни детей различных возрастных групп и выявления наиболее вовлеченных сфер в патологический процесс.

Список цитированных источников

1. Астенический синдром у школьников: от риска развития до диагностики и лечения / И. Н. Захаров [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – № 1. – С. 76–83.

2. The Declaration of the National Emergency in Child and Adolescent Mental Health: It Takes a Village / T. D. Benton [et al.] // Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am. – 2024. – Vol. 33(3). – P. 277–291.

3. Single Center Observational Study on Clinical Manifestations and Associated Factors of Pediatric Long COVID / E. Mancino [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2023. – Vol. 20 (18, 6799).

4. Шалькевич, Л. В. Астения в педиатрической практике: взгляд невролога / Л. В. Шалькевич, А. В. Малаш // Медицинские новости. – 2016. – № 9. – С. 5–9.

5. Pediatric Headache Experience During the COVID-19 Pandemic / M. DiSabella [et al.] // J. Child Neurol. – 2022. – N 37 (10–11). – P. 871–881.

6. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E. M. Smets [et al.] // J. Psychosom. Res. – 1995. – N 39. – P. 315–325.

7. Методы экспресс-диагностики астении у детей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://kidz.vtf.ru. Дата доступа: 17.03.2024.

8. Астенические состояния в детском возрасте : учеб.-метод. пособие / О. А. Львова [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2014. – 37 с.

Asthenic disorders in children after COVID-19 infection

Shalkevich L. V., Kostenevich M. M.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The publication presents the results of an analysis of the features of asthenic disorders in children after infection with the SARS-CoV virus-2. By the method of rapid diagnosis of asthenic condition, MFI-20, it was shown that all children who had suffered from COVID-19 infection were diagnosed with asthenic syndrome, while most of them (86,7 %) had moderate asthenia. One of the most frequent manifestations of asthenization in children after COVID-19 was headaches. 3 months or more after the infection, frequent headaches were observed in 80 % of the children included in the study, and the development of headaches did not depend on the severity of the infectious process in the acute period.

Keywords: children, asthenic syndrome, headache, COVID-19.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.31-008.87-089:615.849.19

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКЕ ЗУБНОЙ АЛЬВЕОЛЫ К ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Шевела Т. Л.[1], Белый М. Г.[1], Матвеев А. М.[2]

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;
[2]Государственное учреждение «Университетская стоматологическая клиника», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. На основании результатов микробиологического исследования определена эффективность обработки зубной альвеолы с применением лазерного излучения. Установлено, что применение лазерного воздействия в области зубных альвеол на очаги одонтогенной инфекции после удаления корней зубов с наличием гранулем, кистогранулем способствует уменьшению содержания периодонтопатогенных микроорганизмов. После лазерного воздействия операционной зоны у 90 % пациентов послеоперационный период протекает без развития инфекционно-воспалительных явлений, в анамнезе отсутствуют жалобы на боли, отмечается снижение отека и гиперемии слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: периодонтопатогенная микрофлора, непосредственная имплантация, лазерное воздействие, периимплантит, костное ложе.

Введение. На современном этапе метод непосредственной дентальной имплантации с немедленной нагрузкой все чаще применяется в клинической практике. Одноэтапный хирургический протокол позволяет реализовать жевательную и эстетическую задачу пациента в минимальные сроки.

Однако оптимальные восстановительные этапы данного метода, к сожалению, также сопровождаются развитием воспалительно-

деструктивных осложнений в костной ткани, окружающей дентальный имплантат [1, 2].

Известно, что на заживление костной ткани влияют травматичность хирургической операции, сохранение целостности периоста и локального кровоснабжения, которые обеспечивают функционирование остеогенных клеток. При непосредственной дентальной имплантации заживление альвеолы и остеоинтеграция имплантата происходят одновременно, в связи с этим уменьшается объем оперативных вмешательств и сроков лечения. Поставленный в лунку имплантат предотвращает сужение альвеолы. Тем не менее остается еще немало вопросов, таких как формирование костного ложа для имплантата. По данным ряда авторов, отмечен высокий процент (до 20 %) осложнений после непосредственной имплантации в альвеолы зубов с хроническими очагами одонтогенной инфекции [1, 2]. При этом хронический патологический процесс в области верхушки корня зуба не следует безоговорочно считать противопоказанием, именно в таких случаях показана обработка альвеолы. Успех в данном случае зависит от качества обработки костного ложа для дентального имплантата: выскабливание и активный кюретаж, инстилляция растворами антисептика, назначение антибактериальной терапии за сутки до операции, применение физических факторов [3].

Существует много исследований, которые показывают, что лазерное излучение способно влиять на периодонтопатогенную микрофлору полости рта. С целью купирования воспалительного процесса в очаге одонтогенной инфекции наряду с хирургическим кюретажем применяют комбинированное лазерное воздействие [4, 5]. Процессы репаративной регенерации, которые происходят в зоне дентальной имплантации, генетически обусловлены и их нельзя ускорить, но возможно оптимизировать, то есть создать условия для восстановления костной ткани. Одним из важных факторов в долговременном и стабильном результате при дентальной имплантации является подготовка костного ложа. Существует достаточно исследований, которые показывают, что лазерное излучение способно влиять на регенерацию и модификацию различных тканей [6]. Фракционная лазерная микрокоагуляция — это микрохирургический метод локальной деструкции ткани инфракрасным лазерным излучением.

Методика представляет из себя воздействие лазерным излучением ближнего или среднего инфракрасного диапазона, оказывающее бактерицидный эффект, при котором на участок ткани наносится матрица из точечных термических зон повреждения, окруженных зонами жизнеспособной ткани [7].

Цель работы – на основании результатов микробиологического исследования определить эффективность обработки зубной альвеолы с применением лазерного излучения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 пациентов с апикальным периодонтитом зубов, которым проводилось удаление зубов с очагами хронической одонтогенной инфекции, не представляющих функциональную и эстетическую ценность.

Для исследования сформированы группы методом рандомизированного контролируемого исследования. Критерием включения пациентов в исследование были диагноз (частичная вторичная адентия, при которой характеристику дефектов зубных рядов определяли в соответствии с классификацией Е. Кенеди (1923)) и наличие гранулем либо кистогранулем после удаления корней зубов.

Критериями исключения являлись возраст моложе 18 лет; беременность; наличие в анамнезе сопутствующей патологии, травм, хирургических операций, требующих медицинской реабилитации; наличие генерализованных патологических процессов периодонта, слизистой оболочки полости рта как факторов, оказывающих негативное воздействие на непосредственный и на отдаленный функционально-эстетический результат данного вида медицинской услуги; отсутствие добровольного информированного согласия на дентальную имплантацию с предшествующей обработкой зубной альвеолы диодным лазером.

Группа 1 (30 пациентов) включала пациентов, которым после удаления зуба зубная альвеола обрабатывалась ручным методом с применением кюретажной ложки с последующей инстилляцией антисептиком — 0,05 %-ным водным раствором хлоргексидина биглюконата.

В группе 2 (30 пациентов) зубная альвеола обрабатывалась диодным лазером: пациентам проводили операцию удаления зуба, затем после удаления зубная альвеола обрабатывалась ручным методом с применением кюретажной ложки с последующей инстилляцией раствором антисептика и с последующим лазерным воздействием при помощи диодного лазера (длина волн 670 нм, мощность на выходе 75 мВ) продолжительностью 3 минуты.

Эффективность обработки стенок и дна зубных альвеол от грануляций, остатков эпителиальной ткани, гранулем оценивали с помощью бинокулярной оптики.

Для получения данных о качественном и количественном составе микробной флоры в динамике использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Забор материала из зубной альвеолы проводился сразу после удаления зубов и после обработки зубной альвеолы.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ Excel и Statistica 10.0. Проводили оценку распределения полученных данных по Колмогорову–Смирнову, данные были отличны от нормального признака, применяли непараметрическую статистику. Количественные данные, распределение которых было отличным от нормального, описывали при помощи медианы и межквартильного размаха 25 % и 75 % процентилей.

Результаты и их обсуждение. По результатам микробиологического исследования в группе 1 непосредственно после удаления зуба в зубных альвеолах выявлена периодонтопатогенная микрофлора, представленная следующим составом: Prevotella intermedia у 3,3 % пациентов (n=1), Treponema denticola у 56,6 % пациентов (n=17), Aggregatibacter actinomycetemcomitans у 3,3 % пациентов (n=1), Porphyromonas gingivalis у 76,6 % пациентов (n=23), Tannerella forsythia у 50,0 % пациентов (n=15).

После обработки зубной альвеолы ручным методом с применением кюретажной ложки с последующей инстилляцией антисептиком — 0,05 %-ным водным раствором хлоргексидина биглюконата — в группе 1 периодонтопатогенная микрофлора представлена следующим составом: Prevotella intermedia у 3,3 % пациентов (n=1), Treponema denticola у 36,3 % пациентов (n=11), Aggregatibacter actinomycetemcomitans у 3,3 % пациентов (n=1), Porphyromonas gingivalis у 62,6 % пациентов (n=19), Tannerella forsythia у 50,0 % пациентов (n=15).

У пациентов группы 2 сразу после удаления зубов микробиологический состав зубной альвеолы достоверно не отличался от группы 1, однако после обработки зубной альвеолы при помощи диодного лазера продолжительностью 3 минуты состав микрофлоры зубной альвеолы имел достоверные отличия: Prevotella intermedia не обнаружена у пациентов (n=0), Treponema denticola обнаружена у 10,0 % пациентов (n=3), Aggregatibacter actinomycetemcomitans не обнаружена (n=0), Porphyromonas gingivalis обнаружена у 12,0 % пациентов (n=4), Tannerella forsythia не обнаружена (n=0).

Результаты микробиологического исследования содержимого зубных альвеол в группах пациентов путем проведения ПЦР-диагностики представлены в таблице 1.

Количественное исследование периодонтопатогенной микрофлоры в зубной альвеоле показало значительное уменьшение концентраций ДНК микроорганизмов ($p \leq 0,05$) во второй группе пациентов: Treponema denticola — концентрация уменьшилась в 3,5 раза, ДНК Prevotella intermedia, Tannerella forsythia, Aggregatibacter actinomycetemcomitans не обнаружена.

Таблица 1 – Встречаемость периодонтопатогенных возбудителей при разных методах обработки зубных альвеол

Возбудитель	Процент встречаемости непосредственно после удаления зуба	Группа 1 (процент встречаемости после хирургического кюретажа)	Группа 2 (процент встречаемости после лазерного воздействия)
Prevotella intermedia	3,3 % (n=1)	3,3 % (n=1)	0 % (n=0)
ДНК Tannerella forsythia	50,0 % (n=15)	50,0 % (n=15)	0 % (n=0)
ДНК Treponema denticola	56,6 % (n=17)	36,3 % (n=17)	10,0 % (n=3)
ДНК Aggregatibacter actinomycetemcomitans	3,3 % (n=1)	3,3 % (n=1)	0 % (n=0)
ДНК Porphyromonas gingivalis	76,6 % (n=23)	62,6 % (n=23)	12,0 %(n=4)

Заключение. Установлено, что применение лазерного воздействия в области зубных альвеол на очаги одонтогенной инфекции после удаления зубов с наличием гранулем, кистогранулем способствует оптимизации процессов репаративной регенерации костной ткани путем уменьшения содержания периодонтопатогенных микроорганизмов. У 90 % пациентов послеоперационный период протекает без развития инфекционно-воспалительных явлений, в анамнезе отсутствуют жалобы на боли в послеоперационный период, отмечается снижение отека и гиперемии слизистой оболочки полости рта. С целью купирования воспалительного процесса в очаге одонтогенной инфекции наряду с хирургическим кюретажем считаем возможным применение лазерного воздействия, сопровождаемое бактерицидным эффектом.

Список цитированных источников

1. Мохначева, С. Б. Существующие методики ведения лунки удаленного зуба для отсроченной установки дентального имплантата (обзор) [Электронный ресурс] / С. Б. Мохначева, Н. И. Васильев // Клиническая стоматология. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 38–46.

2. Якупов, Б. А. Воспалительные осложнения дентальной имплантации / Б. А. Якупов // Ортодонтия. – 2022. – № 3. – С. 86–87.

3. Шевела, Т. Л. Видовой состав микробной флоры в операционной зоне костной ткани челюстей / Т. Л. Шевела, С. А. Костюк, А. А. Рачков // Вестник фонда фундаментальных исследований. – 2018. – № 1. – С. 75–79.

4. Волошина, А. А. Значение микробного фактора в развитии и течении воспалительных заболеваний пародонта / А. А. Волошина // Молодой ученый. – 2011. – № 1. – С. 248–251.

5. Костюк, С. А. Молекулярно-биологические методы в медицине: монография / С. А. Костюк; Бел. мед. акад. последиплом. образования. – Минск : БелМАПО, 2013.– 326 с..

6. Тарасенко, С. В. Влияние лазерного излучения на поверхности дентальных имплантатов в эксперименте / С. В. Тарасенко, Е. А. Морозова // Российская стоматология. – 2020. – № 1. – С. 37–38.

7. Использование диодного лазера для хирургического лечения пациентов со стоматологическими заболеваниями / Е. А. Морозова [и др.] // I-й Евразийский конгресс «Челюстно-лицевая хирургия и стоматология XXI века» : сборник научных статей, Казань, 27–28 сентября 2018 г. – С. 120 –124.

Comparative analysis of using laser impact of in surgical preparation the dental alveolus for dental implantation

Shevela T. L., Bely M. G., Matveev A. M.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Based on the results of a microbiological study, the effectiveness of treatment of the dental alveolus using laser radiation was determined. It has been established that the use of laser treatment in the area of dental alveoli on foci of odontogenic infection after removal of tooth roots with the presence of granulomas and cystogranulomas helps tissue by reducing the content of periodontopathogenic microorganisms. In 90.0 % of patients, the postoperative period proceeds without the development of infectious and inflammatory phenomena, there is no history of complaints of pain in the postoperative period, and there is a decrease in swelling and hyperemia of the oral mucosa.

Keywords: periodontopathogenic microflora, immediate implantation, laser exposure, peri-implantitis, bone site for implant.

Поступила 05.06.2024

УДК 616.441-002-097.3

ЭКСПРЕССИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Якубовский С. В.[1], Кипень В. Н.[2], Фридман М. В.[1,3], Кондратенко Г. Г.[1], Лемеш В. А.[2], Кондратович В. А.[3], Буракова А. А.[2], Добыш О. И.[2], Брагина З. Н[1], Чайка Л. Д[1]

[1]Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;
[2]Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь;
[2]Учреждение здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Для изучения паттерна экспрессии микроРНК в фиксированной формалином и залитой парафином ткани щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), а также влияния на экспрессию микроРНК аденоматозной гиперплазии ткани ЩЖ как фонового процесса использовано 13 образцов ткани ЩЖ с признаками АИТ (опытная группа 1), 10 образцов ткани ЩЖ с признаками АИТ в сочетании с фоновыми гиперпластическими изменениями (опытная группа 2), а также 16 образцов нормальной ткани ЩЖ — контрольная группа. Изучена экспрессия 18 микроРНК (miR-21, -31, -125a, -138, -144, -146b, -181b, -187, -197, -199, -200a, -205, -200b, -221, -222, -375, -574 и -885). Установлена гиперэкспрессия miR-21, -125a, -138 и -885. Наличие фонового гиперпластического процесса сопровождалось изменением экспрессии miR-125a и -197 по сравнению с изолированным АИТ.

Ключевые слова: микроРНК (миРНК), рак щитовидной железы, щитовидная железа, узлы щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит, молекулярно-генетические исследования.

Введение. АИТ (тиреоидит Хашимото) является достаточно распространенным в Республике Беларусь заболеванием, преимущественно наблюдающимся у женщин и лиц обоих полов в старших возрастных группах. АИТ характеризуется наличием циркулирующих антител к ЩЖ и инфильтрацией ЩЖ лимфоцитами с последующим развитием гипотиреоза. В ряде случаев у пациентов, страдающих АИТ, на фоне гипотиреоза может происходить гипертрофия железы с формированием узлов, либо АИТ может сочетаться с другой патологией ЩЖ как доброкачественной, так и злокачественной, включая лимфому и рак ЩЖ, риск выявления которого у пациентов с АИТ значительно повышен. Разнообразие структурных изменений характерно прежде всего для лиц старших возрастных групп, когда признаки тиреоидита могут сочетаться с дегенеративными и гиперпластическими процессами [1].

Наличие узловых образований является показанием к выполнению тонкоигольной аспирационной биопсии, необходимой для исключения их злокачественного характера.

Однако хорошо известно, что в цитологических образцах у пациентов с АИТ могут выявляться оксифильные либо лимфоидные клетки, характерные соответственно для онкоцитарных опухолей или лимфомы, либо ядерные изменения, присущие папиллярной карциноме [2], что затрудняет цитологическую диагностику и приводит к диагностическим ошибкам.

Открытие генетических механизмов возникновения и развития рака ЩЖ легло в основу разработки молекулярно-генетических методов исследования, позволяющих улучшить точность предоперационной диагностики опухолей ЩЖ. МикроРНК (миРНК) представляют собой недавно идентифицированный класс эндогенных некодирующих РНК. Это короткие (18–24 нуклеотида) молекулы, регулирующие экспрессию множества генов на транскрипционной и посттранскрипционной стадиях [3]. Были выявлены специфичные для каждого гистологического типа рака ЩЖ, а также иных заболеваний ЩЖ, включая АИТ, паттерны экспрессии микроРНК, что позволяет использовать их в качестве диагностических маркеров и проводить предоперационную

дифференциальную диагностику опухолей ЩЖ [3], а также оценивать риск развития и прогнозировать тяжесть течения АИТ. Вместе с тем было показано, что профиль экспрессии микроРНК в значительной степени зависит от условий окружающей среды и генетико-популяционной структуры исследуемых групп пациентов [4]. Последнее свидетельствует о необходимости изучения молекулярно-генетических характеристик тиреоидной патологии у пациентов различной расовой принадлежности, проживающих в разных регионах мира, что актуально и для белорусской популяции.

Цель работы – явилось изучение паттерна экспрессии микроРНК в фиксированной формалином и залитой парафином ткани ЩЖ у пациентов с АИТ, а также влияния на экспрессию микроРНК аденоматозной гиперплазии ткани ЩЖ как фонового процесса.

Материалы и методы. *Образцы ткани ЩЖ.* Было исследовано 13 образцов ткани ЩЖ с признаками АИТ (опытная группа 1), удаленной у пациентов, оперированных в Минском городском клиническом онкологическом центре в 2021–2023 гг., по поводу АИТ либо иных заболеваний ЩЖ, 10 образцов ткани ЩЖ с признаками АИТ в сочетании с фоновыми гиперпластическими изменениями (опытная группа 2), а также 16 образцов нормальной ткани ЩЖ — контрольная группа. Контрольная группа была сформирована из образцов удаленной ЩЖ в тех случаях, когда при тотальной тиреоидэктомии, выполненной по поводу карциномы ЩЖ согласно действующим в Республике Беларусь протоколам лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, в контралатеральной доле в ходе предоперационного ультразвукового и послеоперационного макро- и микроскопического исследования признаков патологии не выявлялось.

Забор и первичное гистологическое исследование материала осуществлялось врачом-патоморфологом патологоанатомической лаборатории Минского городского клинического онкологического центра. Для гистологических исследований образцы ткани ЩЖ фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине и заключали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Включенные в исследование образцы ткани подвергались повторному экспертному патоморфологическому исследованию.

Оценка экспрессии микроРНК. Депарафинизация среза гистологического препарата осуществлялась с использованием толуола и цетана согласно оригинальному протоколу [5]. Выделение микроРНК производилось с использованием набора LRU-100-50 («Биолабликс», Россия) по адаптированному протоколу [5].

В образцах опухолевой и нормальной ткани определяли содержание 18 микроРНК, которые были выбраны для исследований на основании анализа литературных данных (таблица 1).

Таблица 1 – Перечень исследованных микроРНК

№	микроРНК	Индивидуальный номер*	Хромосомная локализация**
1	hsa-miR-021-5p	MIMAT0000076	chr17: 59841266–59841337
2	hsa-miR-031-5p	MIMAT0000089	chr9: 21512115–21512185
3	hsa-miR-125a-3p	MIMAT0004602	chr19: 51693254–51693339
4	hsa-miR-138-5p	MIMAT0000430	chr3: 44114212–44114310
5	hsa-miR-144-5p	MIMAT0004600	chr17: 28861533–28861618
6	hsa-miR-146b-5p	MIMAT0002809	chr10: 102436512–102436584
7	hsa-miR-181b-5p	MIMAT0000257	chr1: 198858873–198858982
8	hsa-miR-187-3p	MIMAT0000262	chr18: 35904818–35904926
9	hsa-miR-197-3p	MIMAT0000227	chr1: 109598893–109598967
10	hsa-miR-199b-5p	MIMAT0000263	chr9: 128244721–128244830
11	hsa-miR-200b-3p	MIMAT0000318	chr1: 1167104–1167198
12	hsa-miR-200a-3p	MIMAT0000682	chr1: 1167863–1167952
13	hsa-miR-205-5p	MIMAT0000266	chr1: 209432133–209432242
14	hsa-miR-221-3p	MIMAT0000278	chrX: 45746157–45746266
15	hsa-miR-222-3p	MIMAT0000279	chrX: 45747015–45747124
16	hsa-miR-375-3p	MIMAT0000728	chr2: 219001645–219001708
17	hsa-miR-574-3p	MIMAT0003239	chr4: 38868032–38868127
18	hsa-miR-885-5p	MIMAT0004947	chr3: 10394489–10394562

Примечание: * https://www.mirbase.org, ** GRCh38

Синтез кДНК осуществляли с испрользованием набора ArtMMLV Total («АртБиоТех», Беларусь) по следующему протоколу:

5 мкл образца РНК, 0,2 мкл 10 нмоль раствора специфичного праймера для микроРНК (таблица 2), 2,5 мкл 10х TG буфера, 0,5 мкл смеси дНТФ (конечная концентрация каждого дНТФ — 500 мкМ), 1,5 мкл $MgCl_2$ (конечная концентрация — 3 мМ), 0,2 мкл ArtMMLV ревертазы (количество в реакции — 40 единиц активности фермента), довести объем до 25 мкл с использованием воды, свободной от нуклеаз.

Перемешать содержимое пробирки пипетированием. Инкубировать в течение 60 мин при 42 °С. Нагреть до 95 °С в течение 5 мин для инактивации фермента.

ПЦР проводили на амплификаторе QuantStudio 5 (Applied Biosystems, США). Для ПЦР использовали мастер-микс «Биомастер HS-qПЦР Lo-ROX 2х» для ПЦР-РВ («Биолабмикс», Россия), в качестве интеркаллирующего красителя использовали EvaGreen (Jena Bioscience, Германия). Последовательности праймеров представлены в таблице 3.

Таблица 2 – Нуклеотидная последовательность специфичных праймеров

Олигонуклеотид	Последовательность, 5’ > 3’
miR-21-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACTCAACATC
miR-31-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACAGCTATGC
miR-125-RT	TGTCTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACGGCTCCCA
miR-138-RT	TCGATGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACCGGCCTGA
miR-144-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACCTTACAGTA
miR-146b-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACCAGCCTATG
miR-181b-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACACCCACCG
miR-187-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACCCGGCTGC
miR-197-RT	AAGTTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACGCTGGGTG
miR-199b-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACGAACAGATA
miR-200a-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACACATCGTT
miR-200b-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACTCATCATT
miR-205-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACCAGACTCC
miR-221-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACGAAACCCA
miR-222-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACACCCAGTA
miR-375-RT	GTCGTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACTCACGCGA
miR-574-RT	GTGCTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACTGTGGGTG
miR-885-RT	AGGTTGTCTGAGGCTCACTGAGACCTATTCGCACCTCGACACGACAGAGGCAG

Таблица 3 – Нуклеотидная последовательность специфичных праймеров

Олигонуклеотид	Последовательность, 5’ > 3’
miR-21-F	ACGCAGCTAGCTTATCAGACT
miR-31-F	CAAGCAGGCAAGATGCTG
miR-125a-F	TTCTTGGAGTGGACACTGGGA
miR-138-F	TAAGTGTTGTGGTCGACGTCG
miR-144-F	ACCTCCAGCGGATATCATCATA
miR-146b-F	ACCAGCTGAGAACTGAATTCC
miR-181b-F	CCAGCAACATTCATTGCTGT
miR-187-F	AGCTCGTGTCTTGTGTTG
miR-197-F	CTCTTCCACCACTTCCCACTT
miR-199b-F	TCAGCCCCAGTGTTTAGAC
miR-200a-F	CCAGCTAACACTGTCTGGT
miR-200b-F	TCCAGCTAATACTGCCTGGT
miR-205-F	CCAGCTCCTTCATTCCACC
miR-221-F	CAGCAGCTACATTGTCTGC
miR-222-F	CTCAGCAGCTACATCTGGC
miR-375-F	ACAGCTTTGTTCGTTCGGC
miR-574-F	CACACGTACTCGCACCTGG
miR-885-F	CCATCACATTACCTCTCTCACG
miR-R	CTGAGGCTCACTGAGACCT

Вносили в пробирку 10,0 мкл премикса (конечная концентрация — 1х, если референсный краситель ROX не входит в состав буфера — необходимо внести самостоятельно до конечной концентрации 30 нМ), 0,2 мкл F-праймера (конечная концентрация — 400 нМ), 0,2 мкл R-праймера (конечная концентрация — 400 нМ), матрица кДНК — 2 мкл, 0,04 мкл EvaGreen (конечная концентрация — 0,2 мкМ). Доводили объем до 20,0 мкл с использованием воды, свободной от нуклеаз. Перемешивали содержимое пробирки пипетированием. В последующем запускалась программа амплификации: 2 мин 50 ºС, 10 мин 95 ºС, 50 циклов — 15 с 95 ºС и 1 мин 60 ºС (считывание сигнала флуоресценции). Оценка специфичности ПЦР оценивалась на этапе плавления ампликонов после стадии амплификации.

Статистический анализ. Для анализа графиков, полученных при проведении кПЦР, использован метод прямого сравнения графиков Cp (crossing point), реализованный в программе LinRegPCR v.11.0. Оценку изменения уровня экспрессии микроРНК в опытном образце по отношению к контрольному вычисляли по формуле [6] $Y = 2\ ^{\wedge} -((Ct(x, опухоль) - Ct(global, опухоль)) / (Ct(x, контроль) - Ct(global, контроль)))$, где Ct(x) — Ct для исследуемой микроРНК, Ct(global) — среднее значение Ct для всех исследуемых микроРНК, Y — относительное изменение экспрессии исследуемой микроРНК.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2019 и SPSS v.20.0 (IBM, США).

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственной программы научных исследований «Биотехнологии-2», подпрограмма 3.2 «Геномика, эпигеномика, биоинформатика», задание «Изучение молекулярно-генетического профиля узловых образований щитовидной железы» № ГР 20220367 от 28.03.2022 (сроки выполнения — 2022–2023 гг.).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол № 9 от 23.03.2022). Все данные, полученные из медицинских записей, были анонимизированы. В связи с ретроспективным характером исследования и использованием архивных материалов согласие пациентов не требовалось.

Результаты и их обсуждение. На основании экспериментальных данных были рассчитаны средние значения величины изменения каждой миРНК в материале ткани ЩЖ с признаками АИТ, а также с признаками АИТ и фолликулярной узловой болезни относительно образцов нормальной ткани ЩЖ (рисунки 1, 2).

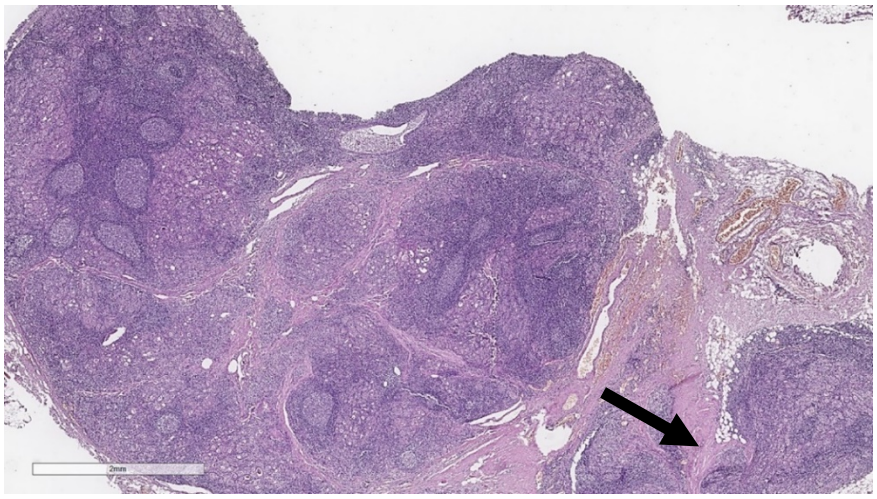


Рисунок 1 – Аутоиммунный тиреоидит (Хашимото)
Пролиферация лимфоидных элементов с формированием фолликулярных структур с центрами размножения, распространения процесса за пределы капсулы щитовидной железы (стрелка).
Окраска гематоксилин и эозин, ×15

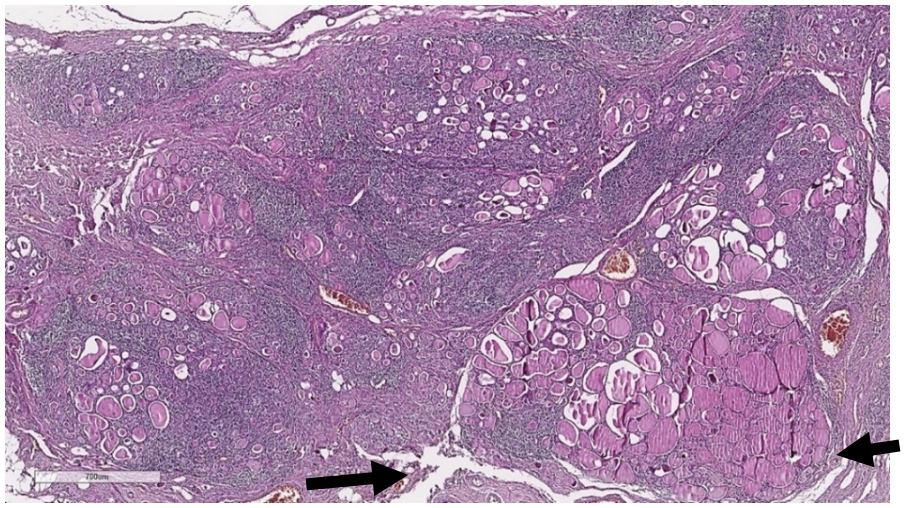


Рисунок 2 – Аутоиммунный тиреоидит в сочетании с зобом
Формирование гиперпластических узлов (стрелки).
Окраска гематоксилин и эозин, ×30

На основании экспериментальных данных были рассчитаны значения величины изменения каждой миРНК в материале ткани ЩЖ с признаками АИТ, а также с признаками АИТ и фолликулярной узловой болезни (АИТ/зоб) относительно образцов нормальной ткани ЩЖ. Относительные значения экспрессии исследуемых микроРНК в каждой группе (гистологический тип опухоли) приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Относительные значения экспрессии исследуемых микроРНК

МикроРНК	АИТ (n=13)		АИТ/зоб (n=10)		p-уровень*
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	
miR-21	2,6105	0,1888	2,2962	0,3690	0,0217536154
miR-31	0,9172	0,1250	0,7230	0,1475	0,0109995832

Окончание таблицы 4

miR-125a	**1,3764**	**0,1711**	**0,8042**	**0,1562**	**0,0000555096**
miR-138	2,0085	0,1861	2,4150	0,8471	0,4201126796
miR-144	0,4022	0,1589	0,4335	0,2821	0,6197963885
miR-146b	4,4059	0,5154	3,5971	0,6415	0,0052580950
miR-181b	0,6368	0,0663	0,7631	0,1088	0,0109995832
miR-187	1,4191	0,1982	1,1960	0,3532	0,1210373395
miR-197	**0,9049**	**0,1107**	**1,3598**	**0,1894**	**0,0000721411**
miR-199b	0,3951	0,1421	0,4746	0,2412	0,5351434524
miR-200a	0,6506	0,1784	0,6835	0,3892	1,0000000000
miR-200b	0,3980	0,1243	0,3423	0,1439	0,2386650808
miR-205	1,0641	0,0869	1,2000	0,4468	0,9505490015
miR-221	1,5293	0,1175	1,5346	0,3217	0,4951181594
miR-222	0,9167	0,5597	1,2141	0,1850	0,3210619923
miR-375	0,4454	0,1192	0,4610	0,2763	0,4951181594
miR-574	1,6357	0,3955	1,7079	0,6107	0,8524039032
miR-885	2,1324	1,5720	2,9332	2,2599	0,1068637150

Примечание: * Mann–Whitney U-test (двусторонний)

Развитие АИТ сопровождалось усилением экспрессии miR-21, -125a, -138, -146b, -187, -205, -221, -574 и -885. Экспрессия остальных микроРНК была снижена относительно нормальной ткани ЩЖ. Наиболее значимо (более чем в 2 раза) изменялась экспрессия miR-21, -138, -146b, и -885. Наличие признаков аденоматозной гиперплазии в образцах с превалированием явлений АИТ сопровождалось изменением выраженности экспрессии большинства изученных микроРНК.

Проведенные в дальнейшем парные сравнения экспрессии микроРНК в образцах ткани ЩЖ с признаками АИТ и в образцах ткани, характеризующейся наличием сочетания АИТ и фолликулярной узловой болезни (с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test), выделены только статистически значимые различия с учетом высококонсервативной поправки Бонферрони, то есть если $p<0{,}00139$ ($0{,}05 / n \cdot 2$, где n — количество сравниваемых переменных, то есть 18 микроРНК)), показали, что в условиях фонового гиперпластического процесса статистически значимо по сравнению с АИТ изменилась только экспрессия miR-125a и -197 (таблица 4).

Аберрантная экспрессия микроРНК играет важную роль в пролиферации, дифференцировке, инвазии, миграции и апоптозе клеток, что дает возможность использовать микроРНК в дифференциальной диагностике узловых образований ЩЖ. Накопленные в последние годы данные свидетельствуют о том, что микроРНК также могут использоваться в качестве биомаркеров различных аутоиммунных заболеваний.

В данном исследовании мы изучили профиль экспрессии ряда микроРНК, наиболее характерных для карцином ЩЖ и играющих значительную роль в процессах канцерогенеза, с целью разработки новых биомаркеров, позволяющих дифференцировать в ходе предоперационной диагностики узловые образования ЩЖ. Ряд изученных микроРНК также важны и в процессах развития иммунных реакций (регуляция передачи сигналов цитокинов, каскада Toll-подобных рецепторов, передача сигнала от В-клеточного рецептора), что позволяет объяснить выявленную значимую гиперэкспрессию (> 2 раз) четырех микроРНК: miR-21, -125a, -138 и -885.

Эти результаты подтверждают ранее установленную тесную связь данных микроРНК с развитием АИТ.

Показано, что miR-21 играет важную роль в дифференцировке лимфоцитов и их активации [7], и ее гиперэкспрессия была неоднократно продемонстрирована в ранее выполненных исследованиях.

MiR-125a является негативным регулятором уровня интерлейкина-6 и TGF-β; известно, что ее экспрессия снижается у пациентов с папиллярной карциномой ЩЖ, но повышается в условиях АИТ [7]. Как следует из полученных нами данных (таблицы 1, 2), нами также была выявлена тенденция к усилению экспрессии miR-125a в исследованных тканях.

MiR-138 является одной из супрессорных микроРНК, регулирующих рост папиллярной карциномы посредством влияния на один из регуляторных путей (β-катенин). В ранее проведенных исследованиях была продемонстрирована возможность использования данной микроРНК в дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ за счет ее гиперэкспрессии при доброкачественных и сниженной экспрессии при злокачественных опухолях [7].

Также была показана возможность использования MiR-885 в плазме крови как возможного биомаркера интенсивности аутоиммунного воспалительного процесса и чувствительности к глюкокортикоидной терапии у пациентов с аутоиммунной офтальмопатией, а также ее гиперэкспрессия при различных типах поражения ткани ЩЖ [7].

Сопоставление профилей экспрессии микроРНК при классическом АИТ и при АИТ с наличием фоновых гиперпластических изменений продемонстрировали сходный характер изменений экспрессии большинства изученных микроРНК, за исключением miR-125a и -197.

Последнее, на наш взгляд, говорит как о хорошей воспроизводимости разработанной методики по изучению экспрессии микроРНК в фиксированной формалином и залитой парафином ткани, так и малом влиянии фоновых гиперпластических изменений на профиль экспрессии микроРНК у пациентов, страдающих АИТ.

Несмотря на выявление значимых изменений экспрессии miR-125a и -197 в образцах тканей с фоновым гиперпластическим процессом, общая направленность этих изменений (гипер- и гипоэкспрессия соответственно) говорит о возможности использования данных микроРНК в качестве биомаркеров у пациентов как с изолированным АИТ, так и у пациентов с сочетанием АИТ и гиперпластических изменений ткани ЩЖ, что особенно важно в свете значительной распространенности такого рода изменений в популяции, особенно в старших возрастных группах. Наличие таких изменений необходимо учитывать при выборе диагностически значимого уровня экспрессии микроРНК для целей дифференциальной диагностики.

Заключение.

1. Был изучен профиль экспрессии микроРНК в фиксированной формалином и залитой парафином ткани ЩЖ пациентов с АИТ и АИТ с наличием фонового гиперпластического процесса. Полученные результаты для большинства изученных микроРНК соответствуют описанным в литературе данным.

2. Ткань ЩЖ включает различные клетки, как тиреоциты, так и стромальные и иммунные клеточные элементы. Все они играют различные роли в патогенезе АИТ, что может влиять на характер и выраженность выявленных изменений экспрессии микроРНК.

3. Сходный характер изменений экспрессии микроРНК у пациентов с АИТ и сочетанием АИТ и фонового гиперпластического процесса говорит как о малом влиянии таких фоновых изменений на профиль микроРНК при доминирующей аутоиммунной патологии, так и о возможности использовать для дифференциальной диагностики данные, полученные у пациентов с АИТ вне зависимости от наличия фоновых гиперпластических изменений.

Список цитированных источников

1. Ajish, T. P. Geriatric thyroidology: An update / T. P. Ajish, R. V. Jayakumar // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 16, N 4. P. 542–547.

2. MacDonald, L. Fine needle aspiration biopsy of Hashimoto’s thyroiditis. Sources of diagnostic error / L. MacDonald, H. M. Yazdi // Acta Cytol. – 1999. – Vol. 43, N 3. P. 400–406.

3. Nikiforova, M. N. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors / M. N. Nikiforova, S. I. Chiosea, Y. E. Nikiforov // Endocr Pathol. – 2009. – Vol. 20, N 2. P. 85–91.

4. Pan-cancer clinical and molecular analysis of racial disparities / O. D. Lara [et al.] // Cancer. – 2020. – Vol. 126, N 4. P. 800–807.

5. Методика определения микроРНК в гистологических препаратах щитовидной железы, фиксированных формалином и залитых парафином / Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси. – Минск : Право и экономика. – 2023. – 32 с.

6. Pfaffl, M. W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR / M. W. Pfaffl // Nucleic Acids Res. – 2001. – Vol. 29, N 9. P. 45.

7. Martínez-Hernández, R. MicroRNAs in autoimmune thyroid diseases and their role as biomarkers / R. Martínez-Hernández, M. Marazuela // Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2023. – Vol. 37, N 2 (101741).

Expression of epigenetic markers in autoimmune thyroiditis

Yakubouski S. U.[1], Kipen V. N.[2], Fridman M. V.[1,3], Kandratsenka H. H.[1], Lemesh V. A.[2], Kondratovich V. A.[3], Byrakova A. A., Dobysh O. I[2], Bragina Z. N[1], Chaika L. D.[1]

[1]Belarusian State medical university, Minsk, Republic of Belarus;

[2]The Institute of Genetics and Cytology National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;

[3]Minsk City Clinical Cancer Centre, Minsk, Republic of Belarus

MicroRNA (miRNA) is a type of non-coding RNA that regulates the expression of many genes at the post-transcriptional stage. Currently, they are considered as important diagnostic and prognostic markers for a number of diseases, including tumors of various locations and autoimmune pathology.

The aim of the work was to study microRNAs expression pattern in formalin-fixed and paraffin-embedded thyroid tissue in patients with autoimmune thyroiditis (AT), as well as the influence of adenomatous hyperplasia of thyroid tissue, as a background process, on the expression of studied microRNAs.

We used 13 thyroid specimens of AT (experimental group 1), 10 samples of thyroid tissue of AT in combination with background hyperplastic changes (experimental group 2), as well as 16 samples of normal thyroid tissue — control group. The expression of 18 microRNAs was studied (miR-21, -31, -125a, -138, -144, -146b, -181b, -187, -197, -199, -200a, -205, -200b, -221, -222 , -375, -574 and -885). Overexpression (> 2 times) of miR-21, -125a, -138 and -885 was detected. The presence of a background hyperplastic process was accompanied by a change in the expression of miR-125a and -197 compared to pure AT.

Keywords: microRNA (miRNA), thyroid cancer, thyroid, thyroid nodule, autoimmune thyroiditis, molecular studies.

Поступила 05.06.2024

Содержание

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕТРАВМАТИЧЕСКОЙ ВНУТРИМОЗГОВОЙ ГЕМАТОМОЙ
Боровский А. А., Давидян А. В., Шамкалович А. В., Веевник Д. П., Федулов А. С. 10

АССОЦИАЦИЯ МАРКЕРОВ ОСТРОВКОВОГО АУТОИММУНИТЕТА С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА
Волкова Н. В.[1], Солнцева А. В.[1], Дашкевич Е. И.[2] 17

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДНК TORQUE TENO VIRUS
Воропаев Е. В.[1], Осипкина О. В.[1], Воропаева А. В.[2], Рымко А. Н.[3], Акалович С. Т.[3], Мицура В. М.[1,2], Шевченко Н. И.[2] 23

АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО НЕЙРОТОКСИНА В КРОВИ И МОЧЕ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ БРОНХИАЛЬНЫМИ ОБСТРУКЦИЯМИ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
Гаевская Е. А., Ходосовский Н. М. 29

К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ РАЗВИТИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ ПРИ РАЗНОМ ПРЕДЛЕЖАНИИ ПЛОДА И СРОКЕ ГЕСТАЦИИ
Герасименко А. М., Руденок В. В. 36

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА ДЕТЕЙ С НЕДЕРЖАНИЕМ КАЛА
Голикова К. В.[1], Голикова В. В.[2], Дорошенко И. Т.[1], Ильюхин П. А.[2], Короткий А. А.[2] 40

АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ
Грудницкая Е. Н., Сиваков А. А., Жуковец Т. А. 48

ВЛИЯНИЕ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРОТИВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ НА ДИНАМИКУ БИОМАРКЕРОВ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ
Гудиевская И. Г.[1], Далидович А. А.[1], Марченко Л. Н.[1], Терешенко О. В.[1] 54

ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАВЫКОВ ПРИЕМА ПИЩИ У ДЕТЕЙ
Дорошенко И. Т., Захарова Н. А., Алферова А. И., Голикова К. В. 63

СПАЕЧНАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ: ХИРУРГИЧЕСКИЙ ПОДХОД И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ
Жура А. В.[1], Третьяк С. И.[1], Романович А. В.[1], Баранов Е. В.[1], Жура Л. В.[2], Козлов В. Г.[1] 69

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Искров И. А.[1], Красько О. В.[2], Талако Т. М.[3], Юнусова Д. А.[3], Усс А. Л.[3] 75

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИЙ В-КЛЕТОК ПАМЯТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
Камалов Д. Б.[1], Нижегородова Д. Б[2,1], Иванчик Г. И.[2], Борисов А. В.[2], Федулов А. С [2], Зафранская М. М.[1,2] 83

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НИЗКИХ ФОРМ АНОРЕКТАЛЬНЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ
Кандратьева О. В. 91

ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭРИТРОЦИТАРНЫХ И РЕТИКУЛОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОГРАММЫ ПРИ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ
Козарезова А. М.[1,2], Климкович Н. Н.[1], Красько О. В.[3], Юрага Т. М.[1] 96

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КРАНИОЦЕРВИКАЛЬНОЙ ПАТОБИОМЕХАНИКИ В ДИЗОНТОГЕНЕЗЕ У ДЕТЕЙ
Козел С. А., Рыбин И. А., Рыбин А .И. 103

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
Крастелёва И. М., Симченко А. В., Берестень С. А., Муравьёва А. С. 108

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРИОДНОЙ ТЕРАПИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ БЕРЖЕ
Летковская Т. А.[1], Комиссаров К. С.[2], Шпаковский А. Ю.[1], Дмитриева М. В.[1], Савош В. В.[1] 115

ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19
Литвинчук Д. В., Данилов Д. Е., Карпов И. А. 120

ИСХОДЫ РОДОВ У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РОСТА
Малолеткина О. Л., Русакевич П. С. 127

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН СО СЛАБОСТЬЮ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
Мельник Е. В., Воскресенский С. Л. 132

ПОКАЗАТЕЛИ РИТМА СЕРДЦА И ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, ПОСТУПАЮЩИХ НА ОЗДОРОВЛЕНИЕ В САНАТОРИЙ «ИСЛОЧЬ»
Митюкова Т. А.[1], Кохан С. Б.[1], Басалай А. А.[1], Костюченко Н. С.[1], Полулях О. Е.[1], Лемешко Е. В.[1], Карпович Ж. А.[2], Чешик А. А.[2] 139

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕПТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Михайлова Е. И., Першенкова О. С., Шафорост А. С., Яцук М. Н. 145

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КАРБОКСИАНГИОГРАФИИ ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
С. В. Мшар [1], С. А. Алексеев [2] 150

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ
Небышинец Л. М. 157

ИНТЕРЛЕЙКИН- 6 И АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ
Першенкова О. С., Михайлова Е. И., Липская Е. А., Голубых Н. М., Лавренова А. С. 164

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ
Петражицкая Г. В.[1], Шевела Т. Л.[1], Колядич Ж. В.[2], Евмененко А. А.[2] 169

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
Пивченко Т. П., Горячко А. Н., Уварова Е. В. 175

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ УРОВНЕЙ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИНОВ У СТЕНТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST
Рачок С. М., Адзерихо И. Э., Владимирская Т. Э., Жилкевич А. В. 182

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ДИССЕМИНАЦИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА
Ревтович М. Ю.[1], Иванов А. В.[2], Красько О. В.[3] 186

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЦ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПРИЗНАКАМИ БРУКСИЗМА СОГЛАСНО ДАННЫМ ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ
Рубникович С. П., Грищенков А. С., Кузьменко Е. В., Гембицкая А. А. 193

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ ADRB2, GNB3 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА
Руденкова Т. В., Костюк С. А., Штонда М. В., Акола Т. В. 200

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВШИВАЕМЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ
Тарасевич С. В.[1], Жерко О. М.[2], Крачак Д. И.[3], Галицкая С. С.[1] 208

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН В Г. МИНСКЕ ЗА ПЕРИОД 2003-2023 ГГ.
Теслова О.А. 215

АСТЕНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19
Шалькевич Л. В., Костеневич М. М. 222

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКЕ ЗУБНОЙ АЛЬВЕОЛЫ К ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
Шевела Т. Л.[1], Белый М. Г.[1], Матвеев А. М.[2] 227

ЭКСПРЕССИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ
Якубовский С. В.[1], Кипень В. Н.[2], Фридман М. В. [1,3], Кондратенко Г. Г.[1], Лемеш В. А.[2], Кондратович В. А.[3], Буракова А. А.[2], Добыш О. И.[2], Брагина З. Н [1], Чайка Л. Д [1] 231

Научное издание

БГМУ
в авангарде медицинской науки и практики

Рецензируемый ежегодный сборник научных трудов

Выпуск 14

Том 1

Редакторы: *А. В. Царь, Н. С. Кудрявцева, Н. В. Оношко* (тексты на русском языке), канд. хим. наук, доц. *Ф. Ф. Лахвич* (тексты на английском языке)
Компьютерная верстка *М. Е. Лягушевич, О. С. Коротков, В. С. Прохорик*
Дизайн обложки *К. И. Гончарик*

Подписано в печать 16.12.2024. Формат 60×84/8.
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 40,46. Уч.-изд. л. 28,92. Тираж 40 экз. Заказ 401.

Республиканское унитарное предприятие
«Информационно-вычислительный центр
Министерства финансов Республики Беларусь».
Свидетельства о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/161 от 27.01.2014, № 2/41 от 29.01.2014.
Ул. Кальварийская, 17, 220004, г. Минск.

