



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ISSN 2519-2124

Учреждение образования  
«Белорусский государственный  
медицинский университет»



# БГМУ

## в авангарде медицинской науки и практики

### Выпуск 12

# ТОМ 1

Минск  
2022

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

# **БГМУ**

## **в авангарде медицинской науки и практики**

Рецензируемый ежегодный сборник  
научных трудов

**Выпуск 12**

Основан в 2011 году

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

В двух томах

Том 1

Минск  
2022

**БГМУ** в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. — Минск : ИВЦ Минфина, 2022. — Вып. 12. — Т. 1 : Клиническая медицина. Профилактическая медицина. — 458 с. : табл., ил.

В сборнике представлены результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований и наблюдений, проводимых в БГМУ, других государственных медицинских, фармацевтических научных организациях Республики Беларусь, Российской Федерации 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, доц. В. А. Филонюк;  
секретарь редколлегии – канд. техн. наук Г. А. Жалейко

#### 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*; канд. мед. наук, доц. *Е. И. Гудкова*; д-р биол. наук, проф. *Н. С. Гурина*; д-р фарм. наук, проф. *А. И. Жебентяев*; 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. *Т. М. Литвинова*; 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. *Л. Ф. Можейко*; д-р мед. наук, проф. *М. И. Римжа*; д-р мед. наук, проф. *О. Н. Романова*; канд. мед. наук, проф. *И. В. Романовский*; д-р биол. наук, проф. *А. Н. Стожаров*; д-р мед. наук, доц. *В. В. Строгий*; д-р мед. наук, проф. *А. В. Строцкий*; д-р мед. наук, проф. *А. Д. Таганович*; акад. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *С. И. Третьяк*; д-р биол. наук, доц. *В. В. Хрусталева*; д-р мед. наук, проф. *В. Я. Хрыщанович*; д-р фарм. наук, проф. *В. М. Царенков*; д-р мед. наук, проф. *Г. Н. Чистенко*

#### Рецензенты:

канд. мед. наук, доц. *Т. Г. Адамович*; д-р мед. наук, проф. *С. А. Алексеев*; канд. мед. наук, доц. *А. И. Алешкевич*; канд. мед. наук, доц. *М. И. Бандацкая*; канд. фарм. наук, доц. *С. Н. Борисевич*; канд. мед. наук, доц. *И. Н. Вальчук*; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *Ф. И. Висмонт*; канд. мед. наук, доц. *А. В. Волчек*; канд. мед. наук, доц. *Е. И. Гудкова*; канд. мед. наук, доц. *Т. С. Гузовская*; д-р мед. наук, доц. *Ю. Г. Дегтярев*; канд. биол. наук, доц. *Т. Е. Дороженкова*; канд. мед. наук, доц. *И. И. Довгалевиц*; д-р мед. наук, проф. *М. Л. Доценко*; канд. техн. наук *Г. А. Жалейко*; канд. мед. наук, доц. *А. С. Жидков*; д-р мед. наук, доц. *П. А. Затолока*; канд. биол. наук *Ж. А. Ибраимова*; д-р мед. наук, проф. *С. Л. Кабак*; канд. мед. наук, доц. *Т. И. Каленчиц*; канд. мед. наук, доц. *Т. А. Канаикова*; канд. биол. наук, доц. *С. В. Капитулец*; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *И. А. Карпов*; канд. мед. наук *И. П. Климчук*; канд. хим. наук, доц. *Н. Н. Ковганко*; канд. мед. наук, доц. *Е. Л. Колб*; д-р мед. наук, проф. *А. В. Копытов*; канд. мед. наук, доц. *И. К. Королькова*; канд. хим. наук, доц. *О. Ф. Краецкая*; канд. мед. наук, доц. *Ж. И. Кривошеева*; канд. хим. наук, доц. *Ф. Ф. Лахвич*; канд. мед. наук, доц. *Т. А. Летковская*; канд. мед. наук, доц. *О. В. Лисковский*; канд. мед. наук, доц. *Л. В. Лицкевич*; д-р мед. наук, проф. *Т. М. Литвинова*; канд. мед. наук, доц. *О. С. Лобачевская*; канд. мед. наук, доц. *Л. Н. Ломать*; канд. фарм. наук, доц. *Р. И. Лукашов*; канд. мед. наук, доц. *Л. А. Малькевич*; д-р мед. наук, проф. *Л. Н. Марченко*; д-р мед. наук *О. П. Матильевич*; канд. мед. наук, доц. *Е. Р. Михнович*; д-р мед. наук, проф. *Л. Ф. Можейко*; д-р мед. наук, проф. *И. Н. Мороз*; канд. мед. наук, доц. *Л. М. Небышенец*; д-р мед. наук, проф. *В. А. Переверзев*; канд. мед. наук, доц. *Е. Б. Петрова*; д-р мед. наук, проф. *Н. Н. Пилипцевич*; канд. мед. наук, доц. *В. А. Прилуцкая*; д-р мед. наук, проф. *А. В. Прохоров*; канд. мед. наук, доц. *Л. В. Рачок*; канд. мед. наук, доц. *О. Н. Ринейская*; д-р мед. наук, проф. *О. Н. Романова*; канд. мед. наук, доц. *Е. В. Рысевич*; канд. мед. наук, доц. *И. И. Саванович*; канд. мед. наук, доц. *В. М. Савицкая*; канд. мед. наук, доц. *А. А. Свицкий*; канд. мед. наук, доц. *И. П. Семенов*; д-р мед. наук, проф. *В. Н. Сидоренко*; д-р мед. наук, проф. *Э. К. Сидорович*; д-р мед. наук, проф. *О. А. Скугаревский*; д-р мед. наук, проф. *Н. Ф. Сорока*; канд. мед. наук, доц. *Т. В. Статкевич*; д-р мед. наук, доц. *В. В. Строгий*; канд. мед. наук, доц. *Т. М. Студеникина*; д-р мед. наук, проф. *А. Д. Таганович*; канд. мед. наук, доц. *О. Н. Теслова*; канд. мед. наук, доц. *И. В. Федорова*; д-р мед. наук, проф. *А. С. Федулов*; д-р мед. наук, доц. *В. А. Филонюк*; канд. хим. наук, доц. *Г. П. Фондо*; д-р биол. наук, доц. *В. В. Хрусталева*; канд. мед. наук, доц. *И. А. Хрущ*; д-р мед. наук, проф. *Н. Л. Цапаева*; канд. мед. наук, доц. *А. Ю. Чекина*; канд. мед. наук, доц. *Д. А. Черношей*; канд. мед. наук, доц. *С. Н. Чур*; канд. мед. наук, доц. *Т. Л. Шевела*; д-р мед. наук, проф. *А. П. Шепелькевич*; канд. мед. наук, доц. *М. Н. Шепетько*; канд. мед. наук, доц. *С. Н. Шубина*; д-р мед. наук, проф. *Е. И. Юшко*.

Ответственные за выпуск – *В. А. Филонюк, Е. И. Гудкова*

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 12

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.,  
Associate prof. V. Filanyuk*

In two volumes

Volume 1

Minsk  
2022



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. Filanyuk, MD, Ph.D. DSc., Associate prof.  
Executive Secretary – H. A. Zhaleika, Ph.D. tech. sciences

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. Volotovskii*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *Y. M. Gayin*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. N. Gapanovic*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *E. I. Gudkova*, Ph.D., Associate prof.; *N. S. Gurina*, Ph.D. DSc., prof.; *A. I. Zhebentyev*, 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.; *T. M. Litvinova*, MD, Ph.D. DSc., 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.; *L. F. Mozeiko*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *M. I. Rimzha*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *O. N. Romanova*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *I. V. Romanovsky*, Ph.D. DSc., prof.; *V. V. Strogiiy*, MD, Ph.D. DSc., Associate prof.; *A. N. Stozharov*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *A. V. Strotsky*, 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.; *V. V. Khrustalev*, MD, Ph.D., Associate prof.; *V. Ya. Khryshchanovich*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. M. Tsarenkov*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *G. N. Chistenko*, MD, Ph.D. DSc., prof.

Issue editor – *V. Filanyuk, E. I. Gudkova*

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.



---

*Перешагнув свой столетний рубеж, Белорусский государственный медицинский университет приветствует коллег на страницах 12-го выпуска многолетнего политематического сборника научных трудов «БГМУ в авангарде медицинской науки и практики».*

*В Преамбуле к Уставу Всемирной организации здравоохранения дается определение понятию здоровья как состояния полного физического, душевного и социального благополучия, а также отсутствия болезней и физических дефектов. Повышению качества жизни в значительной степени способствуют медико-биологические и клинические научные исследования. Они являются одним из важнейших источников получения новых знаний по этиологии и патогенезу болезней, их медицинской профилактике, а также способствуют разработке новых лекарственных препаратов и медицинских технологий. Особенностью проведения научных исследований в каждом медицинском университете является*



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

*широкое использование полученных результатов в образовательном процессе при подготовке кадров с высшим медицинским и фармацевтическим образованием.*

*Ежегодное издание сборника научных трудов «БГМУ в авангарде медицинской науки и практики» объединяет медицинское сообщество и способствует солидарности ученых разных стран. В нынешнем году расширен состав авторов, наряду с белорусскими включены исследователи зарубежья, демонстрирующие динамику международного и меж-*

*дисциплинарного характера публикуемых работ.*

*Редакционная коллегия сборника научных трудов «БГМУ в авангарде медицинской науки и практики» придерживается стратегии расширения географии и тематики научных публикаций, затрагивающих наиболее актуальные проблемы здравоохранения, представляя результаты исследователей в области медико-биологических наук — клинической, фундаментальной, профилактической медицины, фармации.*

*С искренней признательностью, наилучшими пожеланиями новых творческих достижений и дружеского сотрудничества,*



С. П. Рубникович





## **Клиническая медицина**



## **Профилактическая медицина**



**Клиническая  
медицина**

**Clinical  
medicine**



УДК 616-073.96-092-08:681.3

## APPLICATION OF NEURAL NETWORKS AND COLOR INTERPRETATION FOR RAPID ASSESSMENT OF LESION DYNAMICS IN THE BRAIN IN MULTIPLE SCLEROSIS

*Fedulov A. S., Karapetsian R. M., Kosik I. I.*

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

**Abstract.** The article describes a method of using color contrasting in 3D visualization of a multifocal lesion pattern in the brain in patients with multiple sclerosis. Application of the method allows to assess quickly and correctly the dynamics of changes in multifocal patterns based on MRI data obtained at different times. Volumetric reconstruction and color contrasting are carried out in a fully automatic mode and allow to analyze not only the lesion pattern as a whole, but also individual changes in the internal structure of individual foci. This approach reduces the time of the study and at the same time significantly increases the validity and reliability of the study results.

**Keywords:** multiple sclerosis, convolutional neural networks, 3D reconstruction, multifocal lesion patterns.

**Introduction.** Currently, magnetic resonance imaging is the main method of visualization of demyelination foci [1]. Over time, the number of foci detected in the patient's brain, their activity, size and localization may change [2]. In multifocal lesions, this becomes a major obstacle to a quick and accurate analysis of the extent of changes that have occurred. The problem is that the radiologist has to analyze the MRI picture in three orthogonal projections. Usually at least 120 (50 + 40 + 30) slices have to be carefully examined and described. On each slice the state of individual fragments of detected pathological foci is highlighted and examined. To assess the picture of the lesion as a whole, it is necessary to mentally put together a volumetric puzzle from many fragments. This not only requires a lot of time and attention, but also determines low accuracy of the result. It is even more difficult to accurately compare two or more MRI scans of a patient performed at different times.

Purpose of the work performed:

- to develop a variant of automatic three-dimensional reconstruction of focal lesions;
- to propose a method for correct comparison of MRI examinations of a patient performed at different times and a quick assessment of the changes that occurred. Not only the general picture of the lesion was analyzed, but also individual changes in the foci noted by the diagnostician.

**Methods.** An upgraded version of the UNet 3+ architecture [3] was used to segment the foci and to build 3D images. The network architecture

was improved [4] by integrating the VGG16 model as a subnet (so-called backbone). In addition, the order of upsampling and convolution operations was reversed (since the standard order requires significantly more video memory) for upstream (using upsampling) full-scale skip connections.

Correct alignment of 3D patterns was performed using affine transformations. This made it possible to eliminate the dependence on the patient's head orientation during MRI examinations. Advanced mutual information was chosen as a cost function (a function evaluating how accurately the same objects present in the compared images are combined), and Adaptive stochastic gradient descent as an optimizer. The value function used allows combining the series obtained in different modes of MRI investigation.

Relative brightness is used to analyze the intensity of foci, which is calculated as the ratio of average brightness of the foci to average brightness of the background. The entire image is considered the background, except for foci. When the stationary magnetic field of the tomograph is changed, the brightness of the whole image changes: both foci and background. Use of a relative brightness parameter levels out such differences between examinations carried out on MRI machines with different magnetic field strength and, therefore, allows correctly assessing brightness of foci in dynamics.

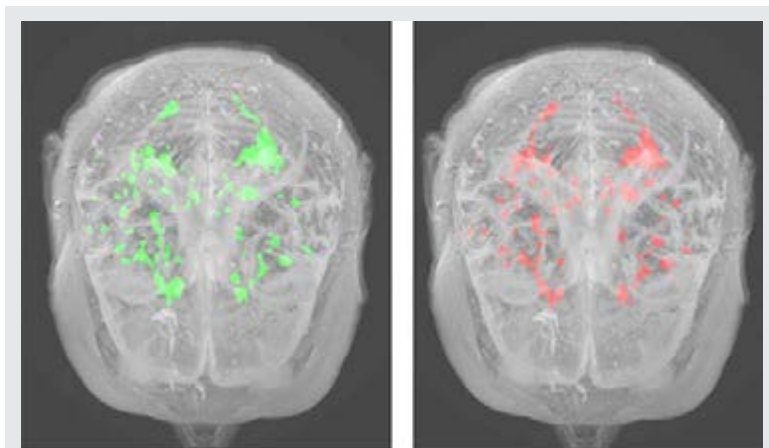
Visual analysis of changes assumed application of color in two modes: formal and informal. Formal mode was used to identify focal patterns detected on different MRI series. Example in Figure 1.

Informal mode was used to analyze the intensity of the focus. Since there are 256 grayscale in the MRI images, and the eye distinguishes no more than 30 shades, to avoid loss of information, each grayscale level was assigned its own color shade.

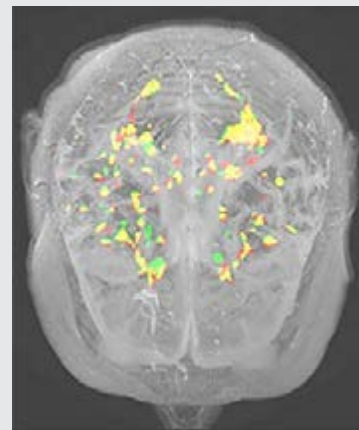
**Results.** Automatic segmentation of foci and subsequent 3D reconstruction allowed not only to quickly obtain a realistic volumetric picture of the lesion and calculate the number of foci, but also to obtain parameters characterizing the focal pattern: the number of foci, the volume of foci, the total volume of the lesion, the localization of each foci (coordinates of their center of mass), the intensity of foci. When analyzing complex multifocal patterns, the average total time is 52 s. Figure 2 gives an example of combining the patterns shown above (in Figure 1).

Informal color contrasting helps to analyze the nature of the inflammatory process in the volume of an individual focus. An example of visualization of the structure of a separately selected focal inflammation is shown in Figure 3. Each gray level is assigned a color shade: from green (minimum intensity) to red (maximum intensity). According to the change in the size of the lesion and the color distribution within, the effectiveness of the therapy can be monitored.

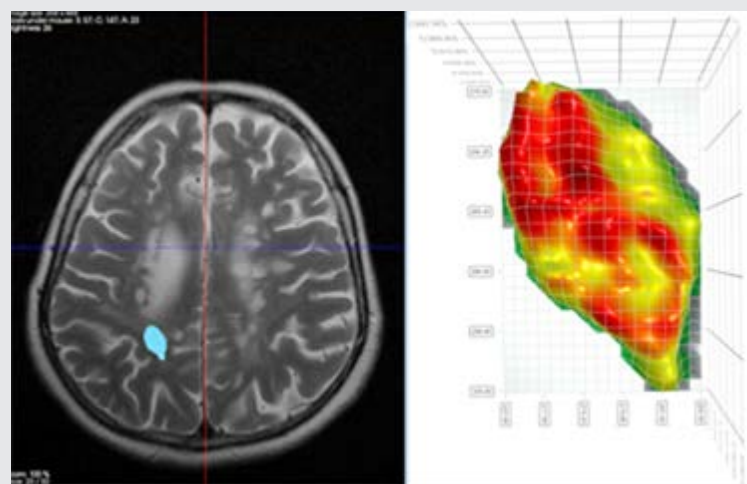
**Figure 3 — Color interpretation of the inflammation structure in the volume of demyelination foci according to the MRI study of patient B. The lesion on the axial section is highlighted in blue, on the right — its color 3D reconstruction in enlarged size**



**Figure 1 — 3D reconstruction of patient A's lesion patterns. Green color — MRI study of 2019. Red color — MRI study of 2018**



**Figure 2 — Overlay of pathological patterns obtained during MRI examinations of patient A in 2018 and 2019. 3D reconstruction, top view. Yellow are areas of overlap (i. e., areas where the lesion persisted). Red color — remyelination area (areas of 2018 not found in the 2019 study). Green color — new areas of inflammation (not found in the 2018 study)**





### Conclusions

1. The proposed method does not depend on diagnostician's perception, largely based on visual perception of individual elements of the lesion. The risk of misdiagnosis increases significantly with the expansion of the lesion volume.

2. The average time to construct and analyze a complex multifocal lesion pattern decreases from 40 minutes with semi-automatic manual delineation to 52 seconds with automatic segmentation.

4. The proposed method allows quantitative assessment of the patient's dynamics regardless of his/her position inside the tomograph during MRI examinations.

5. The proposed method provides the easy way to obtain a complete set of diagnostically valuable and reproducible characteristics with less energy expenditure of the diagnostician and with absolute reproducibility of results.

### References

1. Diagnosis and management of multiple sclerosis: MRI in clinical practice / V. Tomassini [et al.] // J. of Neurology. — 2020. — № 267. — P. 2917–2925. — Mode of access: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09930-0>. — Date of access: 14.06.2022.

2. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / A. J. Thompson [et al.] // The Lancet. Neurology. — 2017. — Mode of access: [https://www.researchgate.net/publication/321990229\\_Diagnosis\\_of\\_multiple\\_sclerosis\\_2017\\_revisions\\_of\\_the\\_McDonald\\_criteria](https://www.researchgate.net/publication/321990229_Diagnosis_of_multiple_sclerosis_2017_revisions_of_the_McDonald_criteria). — Date of access: 14.06.2022.

3. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation / O. Ronneberger, Ph. Fischer, Th. Brox. — Mode of access: <https://arxiv.org/pdf/1505.04597.pdf>. — Date of access: 14.06.2022.

4. Detection of Features Regions of Syndrome in Multiple Sclerosis on MRI / I. Kosik [et al.] // Springer-2022: Revised Selected Papers "Pattern Recognition and Information Processing (PRIP'2021)": 15th International Conference". — Minsk. — P. 220–233.

## Применение нейронных сетей и цветовой интерпретации для быстрой оценки динамики поражения в головном мозге при рассеянном склерозе

*Федулов А. С., Каранетян Г. М., Косик И. И.*

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

**Реферат.** В статье описывается метод применения цветового контрастирования при 3D-визуализации картины поражения головного мозга у пациентов с рассеянным склерозом. Метод позволяет проводить быструю, корректную оценку динамики изменений в сложных многоочаговых паттернах, построенных по данным МРТ-исследований, разнесенных во времени. Объемная реконструкция и цветовое контрастирование проводятся в полностью автоматическом режиме и позволяют анализировать не только общую картину поражения, но и индивидуальные изменения во внутренней структуре отдельных очагов. Такой подход на порядок сокращает время исследования и при этом значительно повышает объективность результатов исследования.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, сверточные нейронные сети, 3D-реконструкция, многоочаговые паттерны поражения.

*Поступила 27.06.2022*

УДК 616.33/.34-091.5:[616.98:578.834.1]

## COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: РЕЗУЛЬТАТЫ СЕКЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Юрковский А. М.<sup>1</sup>, Бойко М. А.<sup>1</sup>, Назаренко И. В.<sup>1</sup>, Ачинович С. Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Реферат.** Целью исследования была оценка по данным секционных исследований степени вовлеченности в патологический процесс различных отделов желудочно-кишечного тракта при COVID-19 инфекции. Для достижения поставленной цели было выполнено секционное исследование желудка и кишечника у 11 пациентов (в возрастном диапазоне 57–74 года), умерших от инфекции COVID-19. Площадь поражения составила: в желудке — 86,0 %, в двенадцатиперстной кишке — 48,0 %, в тощей кишке — 55,0 %, в подвздошной кишке — 35,0 %, в слепой кишке — 59,0 %, в восходящем отделе толстой кишки — 34,0 %, в поперечно-ободочной кишке — 36,0 %, в нисходящем отделе толстой кишки — 40,0 %, в сигмовидной кишке — 65,0 %, прямой кишке — 69,0 %. При ультразвуковом исследовании наиболее выраженные изменения при COVID-19-ассоциированном поражении желудочно-кишечного тракта будут выявляться в желудке (86 %), слепой (59 %), сигмовидной (65 %) и прямой кишке (69 %).

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, COVID-19 инфекция.

**Введение.** Инцидентность ассоциированные COVID-19 инфекцией поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечаются в 11,4–61,1 % случаев [1–3]. Наиболее частыми симптомами этого поражения являются: боль в животе, тошнота, рвота, диарея [1–2].

Наличие перечисленных симптомов нередко становится причиной направления пациентов на ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Однако результативность указанного исследования зависит от наличия у врача, проводящего исследование, четких представлений относительно того, где и как часто могут иметь место ассоциированные COVID-19 инфекцией изменения ЖКТ. Поскольку успех их обнаружения зависит от правильности выбора места и методики сканирования. Отсюда и необходимость изучения инцидентности и выраженности поражения различных отделов ЖКТ при COVID-19 инфекции для того, чтобы оптимизировать диагностический поиск.

**Цель работы** — оценка по данным секционных исследований степени вовлеченности в патологический процесс различных отделов желудочно-кишечного тракта при COVID-19 инфекции.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели было выполнено секционное исследование желудка и кишечника у 11 пациентов (7 мужчин и 4 женщин в возрастном диапазоне 57–74 года), умерших от инфекции COVID-19 (диагноз подтвержден методом ПЦР в режиме реального времени: на анализаторе Rotor Gene Q, Qigen (Германия) определялась РНК SARS-CoV-2 с использованием готовых наборов реагентов «АртБиоТех» (Республика Беларусь). Критерием отбора пациентов для исследования было отсутствие в медицинской карте стационарного пациента сведений о наличии у них заболеваний ЖКТ.

Для визуальной оценки площади поражения полые органы (желудок, кишечник) вскрывались продольно по противобрыжечному краю, промывались от содержимого. Для оценки распространенности процесса на слизистую оболочку накладывалась прозрачная пленка с нанесенной миллиметровой сеткой и проводилось фотографирование объектов с помощью цифрового фотоаппарата. Далее с помощью компьютерной программы ImageJ определялась площадь всего исследуемого объекта, площадь пораженных участков (очаги

гиперемии с мелкоточечными кровоизлияниями) и определялся процент поражения слизистой органа.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ Statistica 10,0 (StatSoft, Inc., США, лицензия №АХХR012E839529FA). В случае распределения количественных показателей, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей:  $Me [25; 75]$ , при нормальном распределении признака — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ( $M \pm SD$ ).

**Результаты и их обсуждение.** У исследованных пациентов в 5 случаях (45,5 %), был выявлен хронический антральный гастрит, в 6 случаях (54,5 %) — пангастрит. Выражен-

ность изменений была умеренной в 4 случаях (36,4 %), значительно выраженной — в 7 случаях (63,6 %). При значительно выраженных изменениях выявлялись очаги микроэрозий в антральном отделе (у 4 пациентов) и по малой кривизне в нижней трети желудка (у 3 пациентов). Во всех случаях имело место нарушение микроциркуляции по типу формирования эритроцитарных сладжей и микротромбов (рисунок 1).

Умеренная степень активности процесса была выявлена у 5 пациентов (45,5 %), выраженная — у 6 пациентов (54,5 %). У 2 пациентов были выявлены *Helicobacter pylori*. У 4 пациентов (36,4 %) была выявлена полная кишечная метаплазия. Аналогичные, хотя и менее выраженные, изменения были отмечены в тонкой и толстой кишках (рисунок 2).



Рисунок 1 — Макропрепарат желудка при COVID-19-ассоциированном поражении ЖКТ: выраженное полнокровие слизистой оболочки, с мелкоточечными (местами) кровоизлияниями

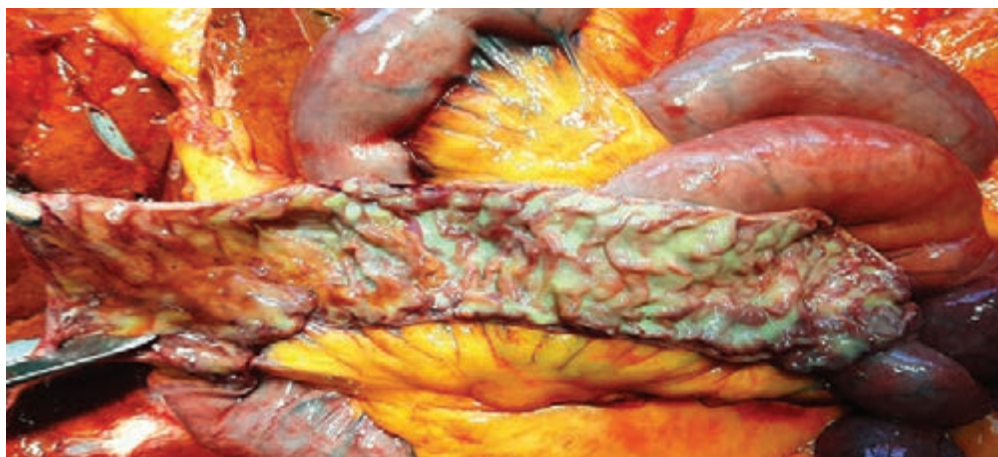


Рисунок 2 — Макропрепарат тонкой кишки при COVID-19-ассоциированном поражении ЖКТ: очаговое полнокровие слизистой оболочки и мелкоточечные кровоизлияния

Более подробно инцидентность и площадь поражения различных отделов ЖКТ у умерших от инфекции COVID-19 представлена в таблицах 1, 2.

О возможности вовлечения в патологический процесс ЖКТ сообщали многие авто-

ры. Однако каких-либо конкретных данных относительно инцидентности и распространенности COVID-19-ассоциированных изменений в разных отделах ЖКТ не приводилось.

Таблица 1 — Инцидентность поражений различных отделов желудочно-кишечного тракта при COVID-19 инфекции

Инцидентность поражений слизистой различных отделов ЖКТ, %									
Желудок	Двенадцатиперстная кишка	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Слепая кишка	Восходящий отдел толстой кишки	Поперечно-ободочная кишка	Нисходящий отдел толстой кишки	Сигмовидная кишка	Прямая кишка
100,0	25,0	55,0	35,0	18	15	15	41	55	75

Таблица 2 — Площадь поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта при COVID-19 инфекции

№	Площадь поражения слизистой, %									
	Желудок	Двенадцатиперстная кишка	Тощая кишка	Подвздошная кишка	Слепая кишка	Восходящий отдел толстой кишки	Поперечно-ободочная кишка	Нисходящий отдел толстой кишки	Сигмовидная кишка	Прямая кишка
1	91	76	55	35	61	35	36	40	65	69
2	86	66	49	41	72	39	42	45	71	71
3	75	55	59	31	55	31	30	35	60	67
4	92	42	51	42	69	41	39	46	68	72
5	88	39	60	28	53	29	34	34	62	66
6	48	35	50	40	57	42	36	48	69	75
7	79	46	55	30	59	28	43	32	61	65
8	45	12	58	43	70	34	29	49	71	76
9	85	68	53	27	53	33	44	31	62	62
10	90	59	48	34	67	43	29	47	72	73
11	89	48	62	36	56	28	39	36	58	65
	78,9±16,8 86,0 [75,0; 90,0]	49,6±17,9 48,0 [39,0; 66,0]	54,6±4,8 55,0 [50,0; 59,0]	35,2±5,7 35,0 [30,0; 41,0]	61,1±7,1 59,0 [55,0; 69,0]	34,8±5,8 34,0 [29,0; 41,0]	36,5±5,5 36,0 [30,0; 42,0]	40,0±6,9 40,0 [34,0; 47,0]	65,4±5,0 65,0 [61,0; 71,0]	69,2±4,6 69,0 [65,0; 73,0]

Судя по данным, приведенным в таблице 1, при боли в животе у пациентов с COVID-19 инфекцией вероятность выявления изменений в стенке кишки (речь идет о слизистой оболочке и подслизистой основе) при ультразвуковом исследовании будет отмечаться в слепой кишке и ректосигмоидном отделе толстой кишки. И это ожидаемо, поскольку вирус, кроме всего прочего, поражает и клетки эпителия ЖКТ (желудок, тонкая и толстая кишка), имеющие рецепторы АПФ2 (ангиотензин превращающего фермента 2-го типа) [4–5].

Но проблема в том, что нет четкого представления о том, как могут выглядеть участки

пораженной стенки при ультразвуковом исследовании. Поскольку для этого необходимо провести сопоставления гистологических и иммуногистохимических данных с данными ультразвуковых исследований.

Необходимо отметить некоторые ограничения, имевшие место в исследовании. Так, например, отсутствие в карте стационарного пациента сведений о наличии заболеваний ЖКТ, с нашей точки зрения, не является достаточной гарантией того, что они отсутствовали у исследованных пациентов при жизни, — это, во-первых. Во-вторых, количество наблюдений в исследовании было небольшим.



Тем не менее, полученные результаты дают основания сделать некоторые выводы.

**Заключение.** При ультразвуковом исследовании изменения, ассоциированные с COVID-19 инфекцией, будут выявляться во всех отделах ЖКТ, однако наиболее выраженные и доступные для ультразвукового сканирования изменения будут выявляться в слепой

(59 %), сигмовидной (65 %) и прямой кишках (69 %). При этом изменения, как правило, будут ограничиваться слизистой оболочкой и подслизистой основой, а потому вероятность невыявления указанных изменений при стандартном ультразвуковом исследовании будет высокая.

#### Список цитированных источников

1. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: results from a European centre / T. Leal [et al.] // European J. Gastroenterology & Hepatology. — 2021. — № 33 (5). — P. 691–694. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002152.
2. Gastrointestinal manifestations in COVID-19 / J. C. Kariyawasam [et al.] // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 2021. — № 115 (12). — P. 1362–1388. DOI:10.1093/trstmh/traab042.
3. Gastrointestinal Manifestations of COVID-19: a review of what we know / A. Groff [et al.] // Ochsner J. — 2021. — № 21 (2). — P. 177–180. DOI: 10.31486/toj.20.0086.
4. Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19 / А. М. Щикота [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. — 2021. — № 10 (1). — P. 30–37. DOI: 10.17116/dokgastro2021100113.
5. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2020. — № 30 (3). — P. 7–13. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.

## Covid-19-associated changes in the gastrointestinal tract: results of a sectional study (a pilot study)

*Yurkovskiy A. M.<sup>1</sup>, Boyko M. A.<sup>1</sup>, Nazarenko I. V.<sup>1</sup>, Achinovich S. L.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Institution “Gomel Regional Oncological Clinic”, Gomel, Republic of Belarus*

The study evaluated the degree of involvement in the pathological process of various parts of the gastrointestinal tract in COVID-19 infection according to the data of cross sectional studies.

To achieve this goal, we performed a sectional study of stomach and intestine in 11 patients (in the age range 57–74 years) who died of Covid-19 infection. The lesion area was: 86.0 % in the stomach, 48.0 % in the duodenum, 55.0 % in the jejunum, 35.0 % in the ileum, 59.0 % in the cecum, 34.0 % in the ascending colon, 36.0 % in the transverse colon, 40.0 % in the descending colon, 65.0 % in the sigmoid colon, and 69.0 % in the rectum. Gastrointestinal lesions associated with COVID-19 will show the most change on ultrasound in the stomach (86 %), blind (59 %), sigmoid (65 %), and rectum (69 %).

**Keywords:** gastrointestinal tract, COVID-19 infection.

*Поступила 16.09.2022*

УДК 618.146-06-007:611.663

## АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ В РАННЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ

*Можейко Л. Ф., Пинчук Т. В.*

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

**Реферат.** В статье изложен современный взгляд на проблему прогнозирования рака шейки матки (РШМ) и предшествующих ему цервикальных внутриэпителиальных поражений плоского эпителия с акцентом на последние тенденции популяционного скрининга РШМ. Представлены результаты собственных исследований по сравнительной характеристике анамнестических и конституциональных данных пациентов в возрасте до 30 лет, инфицированных вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Выявлено достоверное влияние некоторых из них на развитие ВПЧ-ассоциированного цервикального интраэпителиального плоскоклеточного поражения низкой степени злокачественности.

**Ключевые слова:** патология шейки матки, цервикальное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, вирус папилломы человека, скрининг, анамнез.

**Введение.** Папилломавирусная инфекция является самой распространенной среди инфекций, передаваемых половым путем. По данным Centers for Disease Control and Prevention (2021), каждая женщина с началом половой жизни имеет высокую вероятность инфицирования ВПЧ, достигающую 80–90 %. Общеизвестно, что главным этиологическим фактором развития предраковых неопластических поражений шейки матки и рака шейки матки является ВПЧ ВКР-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типы [1].

В большинстве случаев персистенция вируса кратковременная — до двух лет, а элиминация происходит в доскрининговом возрасте, составляющем в среднем около 30 лет. С другой стороны факт инфицирования ВПЧ ВКР подвергает женщину хоть и маловероятному, но риску перехода инфекции в хроническую форму и прогрессированию предраковых поражений в инвазивный рак шейки матки, причем отмечается тенденция к смещению пика заболеваемости к более молодому возрасту [2].

Процент молодых женщин, заболевших РШМ, в Республике Беларусь составляет 33,5 %, при этом I стадия диагностируется лишь в 40,6 % случаев, карцинома II–IV стадий — 59,4 %, а в отдельных регионах даже больше [3]. При этом очевидно, что любой случай РШМ следует расценивать как результат упущенных возможностей цервикального скрининга.

Скрининг РШМ проводится с использованием цитологического исследования (традиционной и жидкостной цитологии) мазков с экзо- и эндоцервикса с использованием различных методов окраски в возрасте от 21 (либо через 3 года после начала половой жизни до 21 года) до 65 лет с интервалом в 3 года с целью выявления цервикальных интраэпителиальных поражений [4].

В настоящее время для постановки цитологического диагноза чаще всего используется классификация Bethesda с дополнением (2015), в которой вместо используемого ранее термина дисплазии шейки матки принято разделение на легкую (LSIL) и тяжелую (HSIL) степени цервикальных интраэпителиальных поражений:

LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени. LSIL включает койлоцитоз, CIN I и кондиломы шейки матки [4];

HSIL (high grade squamous intraepithelial lesions) — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени. HSIL включают CIN II (умеренную дисплазию), CIN III (тяжелую дисплазию и преинвазивный рак (CIS)). HSIL относится к облигатному предраку шейки матки [4].

Общемировая статистика отмечает, что ежегодно в мире диагностируют около 30 млн новых LSIL и более 10 млн HSIL [5].

В настоящее время во многих странах мира в качестве скрининга используется ко-

тестирование, включающее цитологическое исследование микропрепарата шейки матки и ВПЧ-тестирование, исходя из того, что длительная персистенция ВПЧ (более двух лет) является основным фактором прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Среди женщин в возрасте старше 30 лет спонтанная элиминация вируса встречается значительно реже и, следовательно, диагностическая ценность теста на ВПЧ повышается. В некоторых странах, включая Республику Беларусь, цервикальный скрининг начинают с ВПЧ-тестирования. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1505, утвержденным 30 ноября 2021 г. и содержащем инструкцию, определяющую порядок проведения скрининга РШМ, цервикальный скрининг проводится у женщин в возрасте от 30 до 60 лет включительно путем выполнения тестирования на ВПЧ один раз в 5 лет [6].

Тестирование на ВПЧ ВКР является одним из способов повышения качества цервикального скрининга при ложноотрицательных результатах цитологического исследования, обладает высокой прогностической ценностью и позволяет увеличить межскрининговый интервал до 5 лет [7]. Тем не менее, ВПЧ-тестирование у женщин в возрасте до 30 лет обладает низкой специфичностью, что нередко приводит к гипердиагностике и необоснованному лечению.

Кроме того, важна оценка экзогенных и эндогенных факторов риска развития ВПЧ-ассоциированного цервикального интраэпителиального плоскоклеточного поражения, к которым относят: раннее начало половой жизни, частую смену половых партнеров, курение, сопутствующие воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путем, большое количество беременностей и родов, инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит В и С), иммуносупрессивную терапию, продолжительное использование комбинированных оральных контрацептивов [1]. В то же время, несмотря на установленную значимость перечисленных факторов, их взаимосвязь с патологией шейки матки остается дискуссионной. Существуют литературные данные о том, что заболевания мультифакторной природы, к которым относится и цервикальное интраэпителиальное поражение, связаны с особенностями телосложения. Конституциональные особенности человека являются генетически детерминированным признаком и, вероятно, оказывают влияние на течение некоторых заболеваний и их прогрессию.

Выявление и определение значимости факторов риска, предрасполагающих к прогрессированию ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, особенно у женщин раннего репродуктивного периода представляют научный и практический интерес.

**Цель работы** — изучение анамнестических и конституциональных особенностей у пациентов с цервикальными интраэпителиальными плоскоклеточными поражениями низкой степени злокачественности в раннем репродуктивном периоде.

**Материалы и методы.** В период с 2020 по 2022 г. проведено одномоментное проспективное обследование 31 пациента в возрасте от 18 до 29 лет с ВПЧ-ассоциированными цервикальными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени злокачественности (LSIL). Группу контроля составили 30 пациентов в возрасте от 18 до 29 лет, являвшихся носителями ВПЧ ВКР, без патологических результатов цитологического исследования микропрепаратов шейки матки, соответствующих NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) — отсутствие интраэпителиальных поражений и с нормальными результатами расширенной кольпоскопии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel 10 и включала анализ средних выборочных количественных величин и их стандартных ошибок ( $M \pm m$ ) методом описательной статистики, расчет абсолютных и относительных частот встречаемости различных признаков, корреляционно-регрессионный анализ. В процедурах статистического анализа рассчитан достигнутый уровень статистической значимости ( $p$ ), при этом критический уровень принимался равным 0,05.

Качественные признаки, предполагающие бинарность ранжирования (есть признак — 1, нет признака — 0), не подчиняются нормальному закону распределения, поэтому при оценке статистической значимости различий между долями (абсолютными и относительными частотами) использовали критерий  $\chi^2$  (Chi Square) с поправкой Йетса (Yates) на непрерывность.

**Результаты и их обсуждение.** Возраст пациентов варьировал от 21 до 29 лет. Женщины основной группы и группы контроля были сопоставимы по возрасту (в основной группе —  $25,3 \pm 0,97$  лет, в группе контроля —  $24,6 \pm 1,16$  лет). У пациенток основной группы в половине случаев (52 %) LSIL были выявлены в ходе профилактических осмотров, у

некоторых пациентов причиной посещения врача акушера-гинеколога были жалобы на изменение характера выделений из половых путей ( $n = 7$ ; 23 %), нарушения менструального цикла ( $n = 5$ ; 16 %), диспареунию ( $n = 3$ ; 10 %), бесплодие ( $n = 2$ ; 6,5 %). В контрольной группе женщин доля данных патологических признаков была достоверно меньшей ( $p < 0,05$ ).

При анализе распространенности вредных привычек в обеих исследуемых группах в большинстве случаев (70 %) было отмечено курение. Являясь одним из общеизвестных провоцирующих факторов развития внутриэпителиальных поражений цервикального плоского эпителия (SIL), отмечена наибольшая его распространенность в основной группе ( $n = 18$ ; 58 %), достоверная разница с группой контроля ( $n = 7$ ; 23 %), что свидетельствует о корреляционной связи между курением и SIL.

Сравнительный анализ индекса массы тела не выявил статистически значимых различий между анализируемыми группами, в среднем составил  $20,3 \pm 2,3$  и  $21,7 \pm 1,7$  соответственно. Дефицит массы тела также оказался статистически незначимым, однако у пациентов с LSIL выявлен в трети случаев ( $n = 9$ ; 29 %). Ожирение в обеих исследуемых группах выявлено в единичных случаях ( $n = 2$ ; 3 %). По нашему мнению, конституциональные особенности пациентов с SIL требуют более точной оценки с использованием, вероятно, более чувствительных маркеров.

Статистический анализ показал достоверные различия между группами по общему числу злокачественных заболеваний у ближайших родственников пациентов. Так, в основной группе на онкологические заболевания различных органов и систем указывало 14 (45,2 %) пациентов, что в 2,4 раза чаще, чем в контрольной группе ( $n = 6$ ; 20 %). Среди пациентов основной группы с отягощенной онкологической наследственностью чаще других локализаций выявлены злокачественные заболевания молочной железы ( $n = 5$ , 36 %), шейки матки ( $n = 3$ , 21 %) и тела матки ( $n = 3$ , 21 %).

Анализируя акушерско-гинекологический анамнез, выявлено, что средний возраст наступления менархе в основной и контрольной группах оказался сопоставим и составил соответственно  $13 \pm 0,62$  и  $13 \pm 0,57$  лет. Дебют половой жизни в исследуемых группах статистически значимо различался и составил  $18,2 \pm 1,3$  года в основной группе и  $22,2 \pm 0,71$  в контрольной. Из этого следует, что более

раннее начало половой жизни в основной группе пациентов, вероятно, обеспечило более длительное персистирование ВПЧ ВКР и формирование LSIL.

В плане методов контрацепции прерванный половой акт как метод предупреждения нежелательной беременности пациентами основной группы, по сравнению с контрольной группой, использовался в 2,7 раза чаще. На момент проведения исследования использование презерватива в качестве барьерного метода контрацепции женщинами контрольной группы ( $n = 19$ ; 63 %) существенно превышало частоту его применения в основной группе пациентов ( $n = 9$ ; 29 %), хотя достоверных отличий получено не было. Следует отметить, что при сборе анамнеза среди пациентов обеих исследуемых групп, только четверть отметили, что проходили обследование на ИППП до использования незащищенного полового акта. Хотя бы однократный незащищенный половой акт отметили 70 % пациенток в обеих исследуемых группах.

Прием комбинированных оральных контрацептивов пациентами обеих групп в нашем исследовании оказался недостаточно распространенным методом контрацепции (основная группа —  $n = 5$ ; 16 % и контрольная группа —  $n = 6$ ; 19 %).

В ходе исследования нами также проанализирован репродуктивный анамнез пациентов, так как паритет беременностей, родов, аборт является признанным кофактором в развитии цервикальных плоскоклеточных неоплазий у ВПЧ-позитивных пациентов. Вероятно, это объясняется тем, что у женщин во время беременности зона трансформации на шейке матки увеличивается, изменяется иммунный ответ, что в комплексе обеспечивают трансформацию латентной папилломавирусной инфекции в цервикальное поражение.

В анамнезе у 14 пациентов (45 %) основной группы были беременности и роды, причем в трех случаях LSIL впервые было выявлено во время беременности. В контрольной группе беременности в анамнезе отмечали 16 пациентов (53 %). По результатам исследования репродуктивной функции двух анализируемых групп статистически значимых отличий по паритету беременностей и родов обнаружено не было, однако выявлено, что разрывы шейки матки в родах достоверно чаще встречались в основной группе.

Анализируемые группы женщин достоверно отличались по анамнезу искусственного



прерывания беременности. Аборт до 12 недель беременности отметила треть пациентов с LSIL ( $n = 13$ ; 35 %) и только 4 (13 %) пациента из контрольной группы.

Анализ гинекологической патологии показал, что частота ее встречаемости в основной и контрольной группах не имела достоверных отличий (таблица 1).

Таблица 1 — Структура гинекологической патологии у пациентов исследуемых групп

Гинекологические заболевания	Основная группа ( $n = 31$ )		Контрольная группа ( $n = 30$ )		$\chi^2$ (Yates)	$p$
	$n$	%	$n$	%		
Синдром поликистозных яичников	4	13	5	17	$\chi^2 = 1,17$	$p > 0,05$
Миома матки	5	16	4	13	$\chi^2 = 1,17$	$p > 0,05$
Функциональная гипоталамическая аменорея	1	3	4	7	$\chi^2 = 1,23$	$p > 0,05$
Киста яичника (функциональная)	3	10	2	13	$\chi^2 = 0,21$	$p > 0,05$
Аденомиоз	3	10	2	7	$\chi^2 = 1,52$	$p > 0,05$

Инфекционные заболевания половых органов, в особенности хронические, являются основным экзогенным фактором, способствующим развитию SIL и РШМ. Хроническое воспаление способствует развитию дистрофических изменений в многослойном плоском эпителии, нарушению межклеточных контактов, лейкоцитарной и лимфоцитарной ин-

фильтрации стромы. Данные изменения приводят к снижению герметизации эпителия, уменьшению количества гликогена и нарушению дифференцировки клеток в процессе метаплазии. Результаты нашего исследования генитальных инфекций анализируемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Структура генитальных инфекций у пациентов исследуемых групп

Генитальные инфекции	Основная группа ( $n = 31$ )		Контрольная группа ( $n = 30$ )		$\chi^2$ (Yates)	$p$
	$n$	%	$n$	%		
Бактериальный вагиноз	20	61	7	23	$\chi^2 = 5,21$	$p < 0,05$
Хронический вульвовагинальный кандидоз	7	23	5	16	$\chi^2 = 1,12$	$p > 0,05$
Хламидиоз	8	26	3	10	$\chi^2 = 5,14$	$p < 0,05$
Микоплазмоз	3	10	2	7	$\chi^2 = 0,91$	$p > 0,05$
Трихомониаз	6	19	4	13	$\chi^2 = 1,53$	$p > 0,05$
Гонорея	1	3	0	0	$\chi^2 = 0,52$	$p > 0,05$

Дисбиотические нарушения вагинальной микрофлоры и хламидийная инфекция среди пациентов основной группы встречались достоверно чаще в сравнении с контрольной группой. При исследовании распространенности остальных ИППП в анализируемых группах достоверные отличия выявлены не были.

**Заключение.** Резюмируя изложенное выше очевидно, что эффективность и успешность скрининговых мероприятий зависят не только от квалификации врачей, широты охвата населения, но и от его осведомленности о проблеме рака шейки матки. Результаты проведенного исследования подчеркнули важность информированности молодых женщин о сохра-

нении и укреплении репродуктивного здоровья с детского возраста.

Ввиду того, что пик заболеваемости РШМ приходится в основном на молодой возраст пациентов (30–34 года), а цервикальные интраэпителиальные поражения активно выявляются в доскрининговом периоде (до 30 лет), необходимо продолжить поиск эпигенетических факторов, предрасполагающих к длительной персистенции ВПЧ ВКР. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, требуют дальнейшего изучения с целью своевременного прогнозирования ВПЧ-ассоциированных цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений для оптимизации тактики их ведения.

**Список цитированных источников**

1. World Health Organization. Reproductive Health et al. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. — World Health Organization, 2014. — 440 p.
2. Шабалова, И. П. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки. Цитологический атлас / И. П. Шабалова, К. Т. Касоян. — 4-е изд. — Тверь : Триада, 2016. — 320 с.
3. Популяционный скрининг рака шейки матки : учеб.-метод. пособие / Т. М. Литвинова [и др.]. — Минск: БГМУ, 2022. — 43 с.
4. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации МЗ РФ. — М., 2020. — 59 с.
5. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. — Geneva : WHO, 2020. — 52 p.
6. Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 июля 2017 г. № 830 и от 27 фев. 2018 г. № 117 : приказ М-ва здравоохр. Респ. Беларусь от 31 нояб. 2021 г. № 1505. — Минск, 2021. — 50 с.
7. Международная ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.IFCPC.info/com](http://www.IFCPC.info/com). — Дата доступа: 16.06.2022.

## **Anamnestic and constitutional features of patients with cervical pathology patients in the early reproductive period**

*Mozheiko L. F., Pinchuk T. V.*

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

The article is dedicated to a contemporary approach to the cervical cancer (CC) prediction and cervical intraepithelial lesions of the squamous epithelium prior to it and puts emphasis on recent trends in population screening of CC. The authors demonstrate their research on the comparative characteristics of the anamnestic and constitutional data of female patients under the age of 30 infected with the human papillomavirus of high carcinogenic risk (HPV HCR) are presented. The authors reveal that some of these characteristics exercise a firm influence on the contraction of HPV-associated cervical intraepithelial squamous cell lesions with a low degree of malignancy.

**Keywords:** pathology of the cervix, cervical squamous intraepithelial lesion, human papillomavirus, screening, anamnesis.

*Поступила 01.07.2022*

УДК 616.127-005.8-071-053.8

## **АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1-ГО ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА**

*Дятлова А. М., Доценко Э. А.*

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

**Реферат.** Так как в структуре причин смертности болезни системы кровообращения занимают первую позицию, составляя 54 % по отношению ко всем причинам, в настоящее время продолжается активный поиск генетических предикторов инфаркта миокарда. Широко изучаются популяционные особенности межгенных взаимодействий, играющих значимую роль в формировании генетической предрасположенности к данной патологии.

Особый интерес представляет оценка риска развития инфаркта миокарда у трудоспособных белорусов с учетом носительства патологического варианта полиморфного гена рецептора 1-го типа ангиотензина II.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, AGTR1, инфаркт миокарда, генетические предикторы, молодые мужчины.

**Введение.** Уже в 2021 г. в белорусской популяции с 83%-й прогностической точностью доказана 5-летняя вероятность развития эссенциальной артериальной гипертензии при комбинации отягощенного семейного анамнеза ранними сердечно-сосудистыми заболеваниями, межгенных комбинаций МТ/ЕЕ-генотипов гена ангиотензиногена (М235Т) с АА/СС-генотипами гена рецептора ангиотензина II 1-го типа AGTR1 (А1166С), увеличения окружности талии и возраста. Доказана независимая роль полиморфизма гена рецептора ангиотензина II 1-го типа AGTR1 (А1166С) в наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии.

Метаанализ генетических исследований во всем мире (генетические базы данных патогенности ClinVar, консорциум агрегации Exom) выявил, что в сочетании с клиническими и средовыми факторами огромную роль играют аддитивные и эпистатические эффекты межгенного взаимодействия, способствующие развитию ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда. По данным крупнейшего Фрамингемского исследования, у 62 % мужчин инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть являются первым проявлением сердечно-сосудистых заболеваний. Схожие данные получены при изучении всех случаев смерти от инфаркта миокарда в Новосибирске за период 1992–1995 гг. среди населения 25–64 лет, где внезапная смерть зарегистрирована у 77,2 % человека. При аутопсии почти у половины мужчин, умерших от инфаркта миокарда, в анамнезе не было патологии [1]. Пять из десяти новых острых инфарктов миокарда случается у пациентов моложе 45 лет [2]. По результатам 10-летнего наблюдения, проведенного с 1985 по 1995 г. в Москве, частота выявленных случаев ИБС у молодых мужчин возросла в 2,5 раза [3]. Смертность у мужчин трудоспособного возраста от болезней систем кровообращения за десятилетие (1991–2000 гг.) по сравнению с предыдущим (1970–1981 гг.) выросла на 37 %, а по сравнению с позапрошлым (1961–1970 гг.) — на 77,4 %.

Таким образом, очевидно наличие потребности разработки высокоинформативного алгоритма обследования, позволяющего

выявить сердечно-сосудистые заболевания на стадии формирования заболевания, а не после манифестации клинических проявлений. Мировой опыт применения ПЦР и рестриктивного анализа с целью выявления генетических предикторов инфаркта миокарда остается прогрессивным и перспективным направлением научного поиска в целях преморбидной диагностики и первичной профилактики. Повсеместное применение фармакогенетического тестирования и учета данных генетического паспорта позволит многократно увеличить эффективность профилактики и лечения каждой отдельной нозологии. Уже существующие обновляемые ресурсы с результатами фармакогенетических исследований (URL: [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)), тест-системы для персонализированного подбора дозы (AmpliChip 450 tests) и валидные фармакогенетические маркеры (сайт FDA, США) уже используются в психиатрии, кардиологии, спортивной медицине.

Согласно одной из молекулярно-генетических баз данных HuGENET, раскрывающей значение варибельности генома в генетической и молекулярной эпидемиологии болезней человека, из 2110 генов, представленных в этой базе, выделено 16 генов, для каждого из которых обнаружены ассоциации со всеми семью формами патологии, составляющими синтропию (патогенетическую общность) сердечно-сосудистого континуума. Отмечено недостаточное количество метаанализов (минимальное количество проведено относительно гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II — AGTR1) [4]. У клиницистов особый интерес вызывает именно данный ген ввиду физиологической роли и доказанной выгоды терапии ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II (сартанами).

Ген рецептора 1-го типа ангиотензина II картирован в хромосоме 3q22 и состоит из 5 экзонов, ранжированных по размеру от 59 до 2014 пн. Найдено несколько диаллельных полиморфизмов в кодируемом и 3'-нетранслируемом регионе этого гена. Один из них — замена аденина цитозином в 1166 позиции (А1166С) [5]. Выявление связи полиморфизма (инсерции/делеции А1166С) гена рецептора

1-го типа ангиотензина II (ATGR1) и риска развития острого инфаркта миокарда представляет научный интерес.

В исследовании 2379 британских мужчин была выявлена взаимосвязь между генотипом СС и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (частота 1,65). Итальянская группа исследователей отметила, что в группе коронарных событий (в том числе с летальным исходом) репрезентативность гетерозигот АС была выше ( $p = 0,016$ ) даже вне зависимости от клинических данных. Результаты проведенных западноевропейских исследований (исследование ЕСТИМ во Франции с инфарктом миокарда, SMILE в Нидерландах, включившее потомков лиц с инфарктом миокарда, EARS в 11 странах Европы) указывают на необходимость анализа генетической предрасположенности к развитию инфаркта миокарда в каждой отдельной популяции [6]. В исследовании ЕСТИМ найдена ассоциация С-аллеля с инфарктом миокарда и повышение риска развития данного заболевания у пациентов. Кроме того, в исследовании был выявлен синергизм аллеля С AGTR1 и аллеля D гена АПФ в отношении риска развития инфаркта миокарда. При изучении полиморфизма генов ангиотензин превращающего фермента и рецепторов 1-го типа к ангиотензину II и состояния регионарной гемодинамики при артериальной гипертензии у молодых мужчин Северо-Западного региона России отмечено, что одновременное носительство генотипов DD и СС сопровождается достоверно более выраженными изменениями органов-мишеней, чем при других сочетаниях генотипов. Подтверждена ассоциация инфаркта миокарда с генотипом СС в японской и китайской популяциях. Значение тех или иных генетических факторов в разных этнических популяциях может быть различными [7]. Роль генетического влияния следует оценивать в каждой отдельной популяции. Рыжкова О. П. с соавторами в новом руководстве по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (редакция 2018 г.) предлагают в случае анализа полиморфизма генов применять термин патогенный, вероятно патогенный, неопределенного значения, вероятно доброкачественный, доброкачественный [9]. В последующем предстоит оценить тип патогенности для AGTR1.

**Цель работы** — анализ полиморфизма A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензи-

на II (AGT1R) у мужчин трудоспособного возраста, перенесших инфаркт миокарда при помощи полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.

**Материалы и методы.** Объект исследования — пациенты терапевтического отделения для пострадавших и ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и доноры амбулаторно-поликлинического отделения УЗ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», пациенты, находящиеся в отделении реабилитации постинфарктных больных УЗ «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны». Исследуемая популяция — пациенты только мужского пола от 18 до 65 лет, граждане Республики Беларусь. Основную группу исследования составили 72 пациента. Группа сравнения (38 пациентов) представлена донорами — мужчинами трудоспособного возраста. Верификация диагноза ИБС осуществлялась при помощи объективного обследования, анкетирования для уточнения наследственного анамнеза у родственников первой линии родства с болезнями сердечно-сосудистой системы, заполнения опросника Роуза, сбора общеклинических лабораторных анализов, велоэргометрии и стресс-эхокардиографии. Полиморфизм гена рецептора 1-го типа к АТ II изучался на базе отделения молекулярной генетики УЗ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» методом полимеразной цепной реакции с применением набора «АмплиКит» ATGR1 с последующим рестрикционным анализом и в центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет». Особенности функциональных нагрузок на миокард были оценены с использованием велоэргометрии (по стандартным протоколам и при помощи стохастической пробы), стресс-ЭХО-КГ. Кроме того, для диагностики ИБС, уточнения наличия ишемической девиации сегмента ST, нарушений ритма и проводимости отдельным пациентам дополнительно выполнялось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. Значимость различий долей в изучаемой структуре проведена с использованием непараметрического критерия  $\chi^2$  и с учетом поправки Йетца. Критерии исключения: тяжелая патология печени, почек, наличие сахарного диабета, прием сартанов.



**Результаты и их обсуждение.** Из 110 пациентов выделено 13 (11,8 %) гомозигот по патологическому аллелю С гена рецептора 1-го типа ангиотензина II, из них, перенесших инфаркт миокарда, 47 пациентов и 4 гомозиготы СС (8,5 %); стабильной стенокардией напряжения 5 пациентов и 2 гомозиготы (40 %); с изолированной артериальной гипертензией из 20 пациентов лишь один имел патологическое гомозиготное носительство, что составило 5 %. Среди доноров 38 пациентов 6 гомозигот СС и 16 % соответственно. Но следует отметить, что у носителя патологического генотипа (СС ATGR1) донора семейный анамнез отягощен: у отца имели место 2 инфаркта (крупноочаговый в том числе) и инсульт в возрасте до 60 лет. Кроме того из 3 патологических гомозигот СС в группе инфаркта миокар-

да все были с крупноочаговым типом инфаркта и у одного из этих пациентов инфаркт был повторным. Гомозиготы с нормальным аллелем — нормотип АА — встречались чаще, чем с патологическим во всех четырех группах: ИМ — 27 из 47 (57 %), ССН — 2 из 5 (40 %), АГ — 11 из 20 (60 %); среди доноров распределение нормального аллеля составило 50 %, так как из 38 исследуемых он встречался у 19. Распространенность гетерозигот АС составила: ИМ 16 из 47 (34 %), ССН — 1 из 5 (20 %), АГ — 7 из 20 (35 %), 13 из 38 (34 %) соответственно в группе доноров. Распределение патологических гомозигот в основной группе и в контрольной группе было примерно одинаковым, т. е. в группе доноров распределение генотипов с патологией и без нее соответствовало общегрупповому.

Таблица 1 — Распределение полиморфных аллелей по нозологическим группам

Группа	СС		АС		АА	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ИМ, <i>n</i> = 47	4	8,5	16	34,5	27	57,0
АГ, <i>n</i> = 20	2	10,0	7	35,0	11	55,0
СК, <i>n</i> = 5	2	40,0	1	20,0	2	40,0
Доноры, <i>n</i> = 38	6	15,7	13	34,2	19	50,0

*Примечание* — *n* — количество пациентов.

Распределение курильщиков в группе с инфарктом миокарда составило 29 из 47 — 61 %. Из 47 инфарктных пациентов 37 пациентов были гипертониками — 78 %. В 48 % имело место сочетание инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и курения (23 из 47). Ранний дебют инфаркта миокарда отмечен в группе гетерозигот по данному аллелю — носительство АС предрасполагали к развитию инфаркта миокарда с 27 лет. Носители патологической гетерозиготы АС также более склонны к патологии сердечно-сосудистой системы, их семейный анамнез чаще осложнялся инфарктами миокарда и головного мозга у родственников первой линии родства.

Носителями патологического аллеля С в группе перенесших инфаркт миокарда оказались 20 пациентов из 47 — 42 %: 4 гомозиготы СС — 9 %, и 16 гетерозигот АС — 34 %. Курящих носителей патологического аллеля С среди инфарктных обследованных лиц оказалось 15 пациентов, что составило 31 %.

У 9 курильщиков с инфарктом миокарда, наличием патологического С-аллеля, имела место дислипидемия и гиперхолестеринемия, чей уровень общего холестерина превышал

5,5 ммоль/л, а коэффициент атерогенности был выше 2,5. Средний возраст в этой группе составил 47 лет. Самым юным с инфарктом пациентом в данной группе явился 26-летний гетерозиготный носитель отягощенного семейного анамнеза (у отца сосудистая катастрофа развилась до 60 лет) и гиперхолестеринемии (общий холестерин — 6,8 ммоль/л, КА — 4,6). Следует отметить, что данный пациент перенес крупноочаговый тип поражения (с патологическим q-зубцом). Артериальной гипертензии у него не было. Фоном послужила эндотелиальная дисфункция. Здесь имело место полифакторное сочетание модифицируемых и не модифицируемых факторов риска.

Среди нормальных гомозигот АА в группе инфаркта миокарда большее значение имело наличие артериальной гипертензии, избыток массы тела (показатели индекса массы тела варьировали в пределах 27–37,5), курение, а не семейный анамнез или отклонения липидного спектра.

**Закключение.** Таким образом, результаты исследования полиморфизма A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (ATGR1)

в данной выборке среди белорусов указывают на относительно высокий его полиморфизм. Большая часть респондентов является нормальными гомозиготами AA. Риск развития

сердечно-сосудистой патологии составляет 50 %, что в сочетании с другими факторами может приводить к повышению вероятности кардиоваскулярной патологии.

### Список цитированных источников

1. Гафаров, В. В. Смертность от острого инфаркта миокарда (эпидемиологическое исследование на основе программ ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», МОНИКА) / В. В. Гафаров // Кардиология. — 2003. — № 5. — С. 49–51.
2. Renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms: a role or a hole in occurrence and long-term prognosis of acute myocardial infarction at young age [Electronic resource] / BMC Med. Genetics. — 2007. — Mode of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/8/27>. — Date of access: 12.09.2021.
3. Константинов, В. В. Динамика ишемической болезни сердца и факторов риска среди мужского населения Москвы за период с 1985 по 1995 г. / В. В. Константинов // Тер. архив. — 1999. — № 1. — С. 12–14.
4. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума / В. П. Пузырев [и др.] // Медицинская генетика. — 2009. — № 3. — С. 31–38.
5. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 448 с.
6. Пчелина, С. Н. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России / С. Н. Пчелина [и др.] // Кардиология. — 2007. — № 7. — С. 29–34.
7. Рыжкова, О. П. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MSP) / О. П. Рыжкова [и др.] // Медицинская генетика. — 2019. — № 2. — С. 3–24.

## Association of angiotensin ii receptor 1 polymorphous gene variants with the risk of myocardial infarction in young and middle age men

*Diatlova A. M., Dotsenco E. A.*

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

Identification of the relationship between polymorphism of angiotensin II receptor type I gene and the risk of acute myocardial infarction was the aim of our study. The results of the study polymorphism of the ATGR1 among Belarusian men indicate its relatively high polymorphism. Most of the respondents are normal homozygotes. The risk of development of cardiovascular pathology is 50 %. In combination with other factors, it can lead to an increased risks of cardiovascular pathology.

**Keywords:** gene polymorphism, AGTR1, gene predictors, myocardial infarction, young men.

*Поступила 15.06.2022*



УДК 618.3-06-037:616.28-008.1-053.31

## ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКИХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА НАРУШЕНИЕ СЛУХА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Лемешко Ю. И.<sup>1</sup>, Устинович Ю. А.<sup>1</sup>, Можакко А. А.<sup>2</sup>, Лемешко Е. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «25-я городская детская поликлиника»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Государственное научное учреждение  
«Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Нарушения слуха у детей в настоящее время представляют актуальную проблему не только для врачей-оториноларингологов, но и для врачей-педиатров. Медицинская профилактика патологии звукового анализатора направлена на выявление категории детей, имеющих факторы риска данной патологии, требующей динамического аудиологического наблюдения. Для этого используются аудиологические скрининговые методы, включающие оценку перинатальных факторов риска и инструментальное аудиологическое исследование слуховой функции. Оценка факторов риска требует усовершенствования, поскольку не учитывает влияние на категорию доношенных и недоношенных новорожденных детей, сочетание ряда факторов между собой, длительность их воздействия на звуковой анализатор. В статье проведена комплексная оценка материнских перинатальных факторов риска нарушения слуха у доношенных новорожденных, позволяющая повысить эффективность выявления нарушений слуха у данной категории детей.

**Ключевые слова:** доношенные новорожденные дети, нарушение слуха, перинатальные факторы риска, аудиологический скрининг.

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения, выраженная степень нарушений слуха у детей приходится на одного ребенка из 1000 новорожденных без слуховой патологии [1].

Основной задачей врача-неонатолога и врача-педиатра является раннее выявление детей, которые имеют риск развития нарушения слуха, с целью предотвращения инвалидизации и последующей социальной дезадаптации ребенка. Для этого во всем мире используются аудиологические скрининговые методы исследования, которые позволяют выявить категорию детей с риском развития слуховых нарушений [2, 3]. В Республике Беларусь аудиологические скрининговые методы включают: анкетирование родильниц и инструментальное аудиологическое исследование. Анкетирование родильниц проводится врачом-неонатологом или врачом-педиатром на вторые сутки после родов и осуществляется согласно листу анкетирования, утвержденному Министерством

здравоохранения Республики Беларусь. Инструментальное скрининговое аудиологическое исследование здоровым новорожденным проводится на третьи сутки жизни путем регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии [4]. Однако, несмотря на широкое внедрение аудиологических скрининговых методов, нарушения слуха у детей выявляются поздно. В Республике Беларусь средний возраст выставления диагноза нейросенсорной тугоухости составляет 2 года и 6 месяцев [5]. Для предотвращения инвалидизации детей, связанной с аудиологическими проблемами, во всем мире врачи-оториноларингологи и врачи-педиатры стремятся выявить слуховые нарушения к трем месяцам жизни ребенка для того, чтобы провести своевременную коррекцию этих нарушений и повысить качество жизни этих детей [1].

Все перинатальные факторы риска в зависимости от времени воздействия подразделяются на антенатальные, интранатальные и

постнатальные. Условно эти факторы можно разделить также на факторы, влияющие со стороны матери и со стороны новорожденного ребенка. Со стороны матери оцениваются такие факторы, как возраст матери, наличие генетических нарушений слуха у родителей и близких родственников, наличие у беременной инфекций из группы TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, герпетическая инфекция), наличие осложненных родов, наличие преэклампсии и эклампсии, прием ототоксических препаратов во время беременности [6, 7]. Проведение анкетирования предполагает оценку каждого перинатального фактора отдельно. Однако при этом нет четкого указания на то, какие осложнения родов являются факторами риска нарушений слуха, не учитывается соматическая патология матери, способ родоразрешения, а также не оцениваются возможные сочетания отдельных материнских факторов между собой и с факторами риска со стороны новорожденного ребенка. Это может являться причиной позднего выявления нарушений слуха. Усовершенствование оценки перинатальных факторов риска нарушений слуха, установления значимости их сочетания, степени выраженности и времени воздействия на звуковой анализатор повысит эффективность оказания медицинской помощи доношенным новорожденным детям.

**Цель работы** — повышение эффективности выявления нарушений слуха у доношенных новорожденных путем усовершенствования оценки материнских перинатальных факторов риска.

**Материалы и методы.** Объектом исследования послужили 206 доношенных новорожденных детей, которые находились в отделении для новорожденных УЗ «Клинический родильный дом Минской области». Были сформированы 2 группы исследования. В основную группу вошли 85 доношенных новорожденных с результатом проведенной задержанной вызванной отоакустической эмиссии «Прошел»; в группу контроля — 121 доношенный новорожденный с результатом проведенной задержанной вызванной отоакустической эмиссии «Не прошел».

В исследование были включены доношенные новорожденные дети на протяжении раннего неонатального периода, имеющие письменное информированное согласие законного представителя на проведение исследования в рамках поставленных задач. Из исследования исключались недоношенные новорожденные,

доношенные новорожденные с неисследованной слуховой функцией, дети с врожденными пороками развития и внутричерепными травмами.

При проведении исследования использовались следующие методы:

1. *Клинико-анамнестический метод.* Проведен анализ анамнестических данных матерей обследованных детей: возраст матери, количество и исходы предыдущих беременностей, наличие хронических гинекологических заболеваний, наличие экстрагенитальной патологии; течение беременности (наличие преэклампсии, эклампсии, угрозы прерывания беременности, истмико-цервикальной недостаточности и методов ее коррекции, острых инфекционных заболеваний); течение родов (срок гестации, способ родоразрешения, наличие осложнений, характер околоплодных вод).

2. *Инструментальные методы диагностики.* Исследование функции звукового анализатора методом регистрации и анализа задержанной вызванной отоакустической эмиссии с использованием прибора GSI AUDIOSCREENER™ (США).

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью лицензионного статистического пакета R, версия 4.0.2 (R Foundation, Austria). На основании оценок доверительного интервала (ДИ), точности, чувствительности и специфичности определялась значимость полученных данных. При уровне значимости  $p$  менее 0,05 различия расценивались как статистически значимые. В противном случае принимали решение об отсутствии статистически значимых различий.

**Результаты и их обсуждение.** Возраст матерей доношенных новорожденных детей основной группы составил: до 20 лет — 1 пациент (1,2 %); 20–25 лет — 16 пациентов (18,8 %), 25–30 лет — 26 пациентов (30,6 %), 30–35 лет — 23 пациента (27,1 %), старше 35 лет — 19 пациентов (22,4 %).

Беременность у всех 85 пациентов (100 %) протекала с осложнениями. Экстрагенитальная патология отмечалась у 83 (97,6 %) пациентов, генитальная патология — у 28 (32,9 %) пациентов. Наиболее частыми осложнениями течения беременности были следующие: анемия беременных — у 37 пациентов (43,5 %), угроза прерывания беременности — 35 (41,2 %), острая респираторная вирусная инфекция — 33 (38,8 %), инфекция мочевыводящих путей — 13 (15,3 %), патология щитовидной железы — 11 (10,7 %), инфекции, передающиеся половым



путем — 9 случаев (10,6 %), преэклампсия — 7 случаев (8,2 %), герпес — 3 случая (3,5 %). У матерей 2 детей (2,3 %) беременность была многоплодной, в 1 случае (1,2 %) беременность наступила с помощью технологий экстракорпорального оплодотворения.

Анализ паритета беременности и родов в основной группе показал, что 33 (38,8 %) ребенка родилось от первой беременности, 52 (61,2 %) ребенка — от последующих, из них 26 (30,6 %) доношенных новорожденных — от второй, 42 (30,6 %) доношенных новорожденных — от третьей и более беременностей. Из 85 доношенных новорожденных первой группы 46 (54,1 %) родились от первых родов, 26 (30,6 %) — от вторых, 9 (10,6 %) — от третьих, 1 (1,2 %) — от четвертых, 3 (3,5 %) — от пятых родов.

Из 85 новорожденных основной группы 63 (78,3 %) родились через естественные родовые пути (74,1 %). Оперативное родоразрешение было проведено в 22 случаях (25,9 %). Родоразрешение путем операции кесарева сечения с использованием спинномозговой анестезии отмечалось в 9 случаях (10,6 %), с использованием эндотрахеальной анестезии — в 13 случаях (15,3 %). Из других особенностей течения родов в основной группе отмечалось: зеленые околоплодные воды — 4 случая (4,7 %); обезбоживание в родах — 26 случаев (30,6 %); быстрые и стремительные роды — у матерей 14 детей (16,5 %); индуцированные роды — в 20 случаях (23,5 %); вакуум-экстракция плода — в 1 случае (1,6 %). Дети родились в сроке гестации 276 (266; 280) дней ( $p_{\text{Shapiro-Wilk}} = 0,0219$ ).

Возраст матерей контрольной группы составил: до 20 лет — 10 (8,3 %) пациентов, 20–25 лет — 28 (23,1 %) пациентов, 25–30 лет — 46 (38 %) пациентов, 30–35 лет — 27 (22,3 %) случаев, старше 35 лет — 10 (8,3 %) пациентов.

Анализ материнского анамнеза в контрольной группе показал, что у 96 (79,3 %) женщин данной группы беременность протекала с осложнениями. Экстрагенитальная патология составила 97,6 % (113 случаев), генитальная патология — 25,6 % (31 случай). Анемия беременных отмечалась в 60 случаях (49,6 %), угроза прерывания беременности

наблюдалась в 41 случае (33,9 %), острые респираторные вирусные инфекции — в 39 случаях (32,2 %), инфекция мочевыводящих путей — в 16 случаях (13,2 %), патология щитовидной железы — в 13 случаях (10,7 %), преэклампсия — в 9 случаях (7,4 %), инфекции передающиеся половым путем — 6 случаев (5 %). В 5 случаях (4,1 %) диагностирован герпес.

Из особенностей течения беременности и родов у матерей доношенных новорожденных контрольной группы следует отметить, что 58 (47,9 %) детей родились от первой беременности, 63 (52,1 %) от последующих, из них 42 (34,7 %) ребенка — от второй, 21 (17,4 %) детей — от третьей и более беременностей. Из 121 доношенного новорожденного данной группы 77 (63,6 %) доношенных новорожденных родились от первых родов, 37 (30,6 %) — от вторых, 6 (5 %) — от третьих, 1 (0,8 %) — от восьмых родов.

Из 121 ребенка контрольной группы 21 (17,4 %) родился путем оперативного родоразрешения. Родоразрешение путем операции кесарева сечения с использованием спинномозговой анестезии отмечалось в 13 случаях (10,7 %), эндотрахеальной анестезии — в 8 случаях (6,6 %). 100 (82,6 %) детей родились через естественные родовые пути. Анализ течения родов позволил установить, что зеленая окраска околоплодных вод в данной группе наблюдалось у матерей 5 доношенных новорожденных (4,1 %), обезбоживание в родах применялось в 41 (33,9 %) случае, быстрые и стремительные роды — в 32 случаях (26,4 %), индуцированные роды — у 35 (28,9 %). Пациенты данной группы родились в сроке гестации 278 (273; 283) дней ( $p_{\text{Shapiro-Wilk}} = 0,1009$ ).

При межгрупповом сравнении были получены статистически значимые различия по возрасту матерей, сроку гестации, паритету беременности и родов, способу родоразрешения.

Установлено наличие прямой статистически значимой связи между увеличением возраста матери более 30 лет и непрохождением неонатального аудиологического скрининга. Результаты отражены в таблице 1.

Таблица 1 — Возраст матерей обследованных детей на момент родов

Группа	Возраст матерей, лет		$P_{\text{Welch}}$
	$M$	$SD$	
Основная, $n = 85$	29,95	5,70	0,0003
Контрольная, $n = 121$	27,14	4,94	

Срок гестации на момент родов в основной группе составил 276 (266; 280) дней, в группе контроля — 278 (273; 283) дней соответственно ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0,0037$ ). Данные представлены в таблице 2.

Выявлена прямая статистически значимая связь высокого паритета беременности и непрохождения неонатального аудиологического скрининга у доношенных новорожденных ( $p_{\text{ЛЛА тест}} = 0,0224$ ).

Таблица 2 — Гестационный возраст при рождении у детей обследованных групп

Группа	Гестационный возраст, дни				
	Минимум	Q25	Медиана	Q75	Максимум
Основная	253	266	276	280	290
Контрольная	261	273	278	283	292

При межгрупповом сравнении обследуемых групп по способу родоразрешения статистически значимых различий установлено не было ( $p_{\text{Cochran-Mantel-Haenszel}} = 0,1392$ ). Однако в случае родоразрешения путем операции кеса-

рева сечения была установлена статистически значимая связь с непроходом неонатального аудиологического скрининга. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение детей по виду анестезии при родоразрешении путем кесарева сечения внутри обследованных групп

Родоразрешение	Группа		Всего детей, <i>n</i> (%)
	Основная ( <i>n</i> = 85)	Контрольная ( <i>n</i> = 121)	
Естественное, <i>n</i> (%)	63 (74,1)	100 (82,6)	163 (79,1)
СМА, <i>n</i> (%)	9 (10,6)	13 (10,7)	22 (10,7)
ЭТН, <i>n</i> (%)	13 (15,3)	8 (6,7)	21 (10,2)
Всего, <i>n</i> (%)	85 (100)	121 (100)	206 (100)

При сравнении использования лекарственных средств для родостимуляции и обезболивания родов в исследованных группах

статистически значимых различий установлено не было. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение детей по применению лекарственных средств для родостимуляции и обезболивания родов внутри обследованных групп

Применение лекарственных средств	Группа		Метод сравнения, $p_{\text{ЛЛА}}$
	Основная, %	Контрольная, %	
При обезболивании родов	30,6	33,9	0,874
При родостимуляции	23,5	28,9	0,646

Статистически значимые факторы риска (возраст матери более 30 лет, высокий паритет беременности, родоразрешение путем операции кесарева сечения, срок гестации более 276 дней) были исследованы дихотомически для расчета оценки шансов (ОШ) непрохождения неонатального аудиологического скрининга.

Расчет ОШ непрохождения аудиологического скрининга у доношенных новорожденных в зависимости от возраста матери установил, что увеличение возраста матери доношенного новорожденного ребенка более 30 лет в 1,11 раза (ОШ 1,11; 95% ДИ (1,05; 1,17); высо-

кий паритет беременности в 2,93 раза (ОШ 2,93; 95% ДИ (1,16; 7,47), родоразрешение путем операции кесарева сечения в 2,81 раза (ОШ 2,81; 95% ДИ (1,33; 6,22) статистически значимо повышают вероятность непрохождения аудиологического скрининга у доношенных новорожденных.

**Заключение.** На основании проведенной оценки материнских перинатальных факторов риска нарушения слуха у доношенных новорожденных детей можно сделать следующие выводы:

1. Статистически значимыми перинатальными факторами нарушения слуха у доношен-



ных новорожденных являются: возраст матери более 30 лет, высокий паритет беременности, родоразрешение путем операции кесарева сечения.

2. Использование полученных данных при анкетировании родильниц позволит повысить эффективность выявления нарушений слуха у доношенных новорожденных.

### Список цитированных источников

1. Childhood hearing loss: strategies for prevention and care [Electronic resource] / World Health Organization // World Health Organization. — 2016. — Mode of access: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204632/9789241510325\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204632/9789241510325_eng.pdf?sequence=1). — Date of access: 20.05.2022.
2. Коробач, Н. К. Факторы риска развития нейросенсорной тугоухости и глухоты у новорожденных и детей до 18 лет [Электронный ресурс] / Н. К. Коробач // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Борец Валентины Максимовны, [Гродно], 20–21 апр. 2017 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т; отв. ред. В. А. Снежицкий. — Гродно, 2017. — 1 электрон. опт. диск.
3. Российский и международный опыт реализации программ универсального аудиологического скрининга новорожденных / Г. А. Таварткиладзе [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 2016. — Т. 81, № 2. — С. 7–12.
4. О совершенствовании системы оказания медицинской помощи детям с нарушением слуха [Электронный ресурс] : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.02.2016 № 98 // Консультант Плюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2021.
5. Левая-Смоляк, А. М. Эпидемиология несиндромальной нейросенсорной тугоухости у детей / А. М. Левая-Смоляк // Вестн. Смол. мед. акад. — 2011. — Спец. вып. : материалы 39-й конференции молодых ученых Смоленской медицинской академии. — С. 27–28.
6. Эпидемиология нарушения слуха среди детей 1-го года жизни / С. С. Чибисова [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 2018. — Т. 83, № 4. — С. 37–42.
7. Владимирова, Т. Ю. Оценка факторов риска в прогнозе тугоухости у детей в возрасте до года / Т. Ю. Владимирова, Л. В. Айзенштадт // Аспирант. вестн. Поволжья. — 2017. — № 5/6. — С. 132–135.

## Influence of maternal perinatal risk factors on hearing loss in full-term newborns

*Lemeshko Y. I.<sup>1</sup>, Ustsinovich Y. A.<sup>1</sup>, Mozhako A. A.<sup>2</sup>, Lemeshko Y. V.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Health Care Institution “25<sup>th</sup> city Children’s Polyclinic”, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>State scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus*

Hearing impairment in children today is an urgent problem not only for otorhinolaryngologists, but also for pediatricians. Medical prevention of the pathology of the sound analyzer is aimed at identifying the category of children with risk factors for this pathology, requiring dynamic audiological monitoring. For this, audiological screening methods are used, including the assessment of perinatal risk factors and instrumental audiological examination of auditory function. The assessment of risk factors needs to be improved, since it does not take into account the impact on the category of full-term and premature newborns, the combination of a number of factors among themselves, the duration of their impact on the sound analyzer. The article provides a comprehensive assessment of maternal perinatal risk factors for hearing impairment in full-term newborns, which makes it possible to increase the efficiency of detecting hearing impairment in this category of children.

**Keywords:** full-term newborns, hearing impairment, perinatal risk factors, audiological screening.

*Поступила 10.06.2022*

УДК [616.98:578.834.1]-06-036.82

## ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

*Доценко Э. А.<sup>1</sup>, Саливончик Д. П.<sup>2</sup>, Шубкина Е. Я.<sup>3</sup>, Саливончик Е. И.<sup>2</sup>,  
Козловская С. В.<sup>3</sup>, Галицкая Е. Ю.<sup>3</sup>, Маликова А. В.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Учреждение здравоохранения «Медицинская служба Департамента финансов  
и тыла МВД по Гомельской области»,  
г. Гомель, Республика Беларусь;

<sup>4</sup>Государственное учреждение здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 4»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Реферат.** Особенностью новой коронавирусной инфекции COVID-19 является поражение многих органов и систем, а также длительное сохранение симптомов болезни. Одышка, усталость, плохая переносимость физических нагрузок — это только малая часть жалоб, предъявляемых пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию COVID-19. Понятно, что такие нарушения здоровья неблагоприятно сказываются на качестве жизни пациентов в целом. Применение метаболической терапии в постковидном периоде позволяет значительно повысить уровень качества жизни пациентов за счет улучшения как физического, так и психического здоровья.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция COVID-19, качество жизни, метаболическая терапия.

**Введение.** Несмотря на снижение заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19, перед системой здравоохранения стоит большая проблема восстановления здоровья пациентов. Длительное, более 3 месяцев, сохранение симптомов заболевания таких, как одышка, усталость, плохая переносимость физических нагрузок, нарушение сна, снижение внимания и памяти, нестабильность гемодинамики, было определено как постковидный синдром, при этом его развитие не зависит от тяжести перенесенной острой инфекции COVID-19 [1, 2].

Медленное восстановление пациентов после перенесенного заболевания, сохранение нарушений клинико-лабораторных показателей (низкая сатурация кислорода, гипергликемия, повышение трансаминаз и др.) [3, 4] заставляет искать эффективные терапевтические подходы и средства, позволяющие стабилизировать состояние пациентов и улучшить качество жизни [5].

**Цель работы** — анализ влияния метаболической терапии на качество жизни пациентов,

перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

**Материалы и методы.** На базе ДУП «Санаторий «Чёнки»» организовано одноцентровое проспективное рандомизированное исследование 213 пациентов с установленным диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19. Диагноз подтверждался путем получения положительного результата полимеразной цепной реакции на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой оболочки носа, кроме того у 162 пациентов был доказан диагноз коронавирусной пневмонии. Все пациенты получали лечение с ноября 2021 по февраль 2022 г. в соответствии с временными рекомендациями об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Критерием включения пациентов в исследование был положительный результат ПЦР на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке и согласие пациента.



Критериями исключения были: отказ пациента участвовать в исследовании, нестабильная гемодинамика, прием других метаболических препаратов.

В проспективном исследовании пациенты были распределены при помощи таблицы случайных чисел в 2 группы: основную и контрольную с рандомизацией 1:4. В основную группу распределено 40 пациентов ( $n = 40$ ), в том числе 30 (75,0 %) с перенесенной пневмонией, в контрольную группу — 173 пациента ( $n = 173$ ), из них 132 (76,3 %) пациента с пневмонией в острой стадии заболевания.

Для достижения поставленной цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Оценить уровень качества жизни по опроснику SF-36 [6] у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

2. Оценить уровень качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов основной группы после 30-дневного курса приема метаболической терапии Тиотриазолин; у пациентов контрольной группы — без дополнительной метаболической терапии.

Сложность оценки эффективности метаболической терапии обусловила изучение качества жизни пациентов до применения препарата и после.

Для проведения оценки качества жизни был применен неспецифический опросник SF-36 Health Status Survey с представлением результатов в виде оценочных баллов. В присутствии врача-ординатора пациенты заполнили опросник SF-36 сразу после включения в исследование и рандомизации, а затем повторно через 30 дней.

Согласно инструкции по интерпретации данных опросника SF-36 были выделены контрольные шкалы оценки качества жизни: определение физического функционирования (PF), ролевого физического функционирования (RP), ролевого эмоционального функционирования (RE), жизненной активности (VT), психического здоровья (MH), социального функционирования (SF), интенсивности боли (BP), общего здоровья (GH). Все шкалы были сгруппированы в два интегральных показателя физического компонента здоровья (IPH) и психологического компонента здоровья (IMH). Обработка результатов проводилась путем суммирования баллов контрольных параметров по ключу опросника, при этом наибольший балл соответствовал более высокому уровню качества жизни.

С учетом жалоб на ограничения в выполнении рутинной физической нагрузки в основной группе дополнительно к рекомендованной терапии пациенты получили 30-дневный курс метаболической терапии.

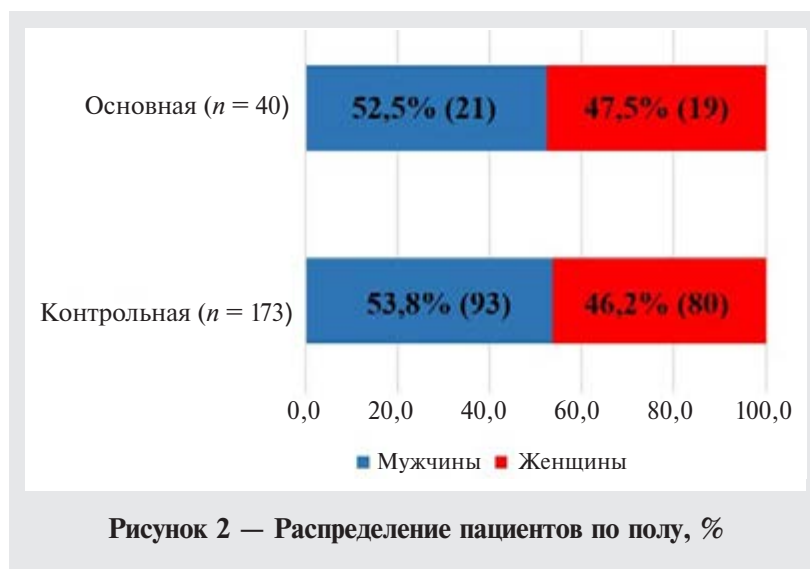
В качестве метаболической терапии пациентам был рекомендован Тиотриазолин (200 мг 3 раза в день). Выбор препарата был обоснован фармакодинамической активностью Тиотриазолина в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, способностью восстанавливать энергетические запасы на клеточном уровне, снижать лактатаобразование, а также гепатопротекторных и антиоксидантных свойствах препарата [7].

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 — Дизайн исследования

Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана и 25 %, 75 % процентиля), также среднего и его среднеквадратичного отклонения в зависимости от распределения данных. Количественные данные между группами сравнивались с использованием критерия Манна — Уитни, *t*-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при  $p < 0,05$ . Статистический анализ числовых показателей проведен посредством пакета SPSS 17,5.



**Результаты и их обсуждение.** Изначальные показатели в группах достоверного различия не имели. Средний возраст пациентов составил 63,0 [59,0; 71,0] года в основной группе, 64,0 [55,0; 72,0] года в контрольной группе. Удельный вес лиц мужского пола в основной группе составил 52,5 %,

в контрольной — 53,8 % при  $p > 0,05$  (рисунок 2).

При анализе структуры сопутствующей соматической патологии более половины пациентов страдали артериальной гипертензией (основная группа 52,5 % ( $n = 21$ ), контрольная группа 52,6 % ( $n = 93$ )) (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение пациентов в группах в зависимости от наличия сопутствующей патологии

Показатель	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 173)	Уровень достоверности
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (52,5 %)	93 (52,6 %)	1,0
ИБС, n (%)	5 (12,5 %)	23 (13,3 %)	0,88
Сахарный диабет, n (%)	1 (2,5 %)	4 (2,3 %)	0,96

До начала наблюдения у пациентов основной и контрольной групп было проведено исследование таких клинико-лабораторных показателей, как сатурация кислорода, уровень лимфоцитов, уровень аланина-

минотрансферазы (АЛТ), гликемия. Исходные результаты исследования, представленные в таблице 2, демонстрируют отсутствие каких-либо значимых различий в обеих группах.

Таблица 2 — Распределение пациентов в группах в зависимости от клинико-лабораторных показателей до начала наблюдения

Общие характеристики	Основная группа (n = 40)	Контрольная группа (n = 173)	Уровень достоверности
Сатурация, %	97 [96,3; 98,0]	97 [96,0; 98,0]	0,92
АЛТ, Ед/л	47 [35,0; 79,3]	46 [35,0; 77,5]	0,94
Лимфоциты, %	27,5 [22,3; 34,0]	27 [23,0; 34,0]	0,96
Глюкоза, ммоль/л*	5,7 [4,9; 6,0]	5,7 [5,0; 6,1]	0,83

\* Медиана [25 %; 75 %].

Данные динамического исследования сатурации кислорода, уровня лимфоцитов, АЛТ, гликемии пациентов обеих групп через 30 дней после наблюдения представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Клиническая характеристика пациентов с инфекцией COVID-19 через 30 дней после включения в исследование

Показатель	Основная группа ( <i>n</i> = 40)	Контрольная группа ( <i>n</i> = 173)	Уровень достоверности
Сатурация, %	98 [98,0; 98,0]	98 [98,0; 98,0]	0,9
АЛТ, Ед/л	38 [26,5; 56,0]	44 [34,0; 61,5]	0,2
Лимфоциты, %	28,0 [24,0; 33,0]	28,0 [24,0; 33,0]	0,96
Глюкоза, ммоль/л*	5,6[4,9; 6,0]	5,7 [4,9; 6,0]	0,81

\* Медиана [25 %; 75 %].

При анализе полученных данных (таблица 3) не отмечено достоверности изменений в изучаемых группах ни по одному из показателей ( $p > 0,05$ ). Можно отметить большее снижение исходного уровня АЛТ с 47 Ед/л у пациентов основной группы до 38 Ед/л после приема Тиотриазолина в основной группе по

сравнению с динамикой от 46 до 44 Ед/л по данному показателю в контрольной группе (рисунок 3) при  $p = 0,2$ . Такой эффект можно объяснить гепатопротекторными свойствами Тиотриазолина в основной группе, однако данные не достигли статистически достоверных изменений.

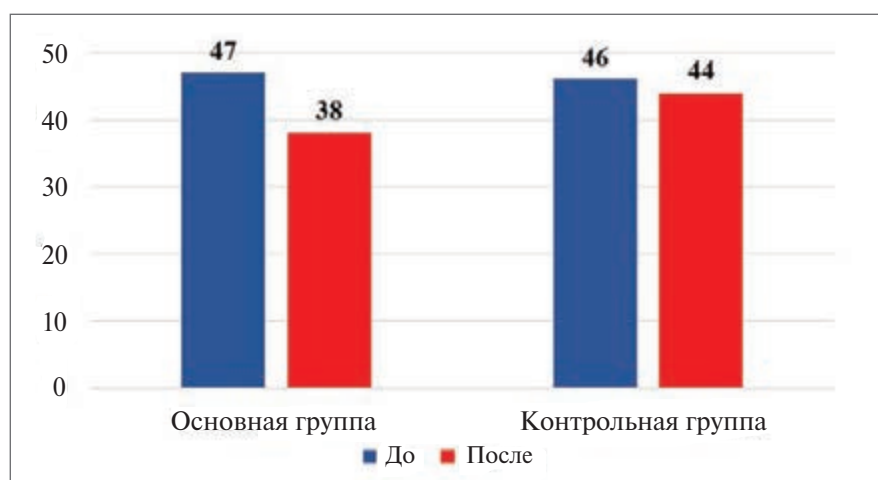


Рисунок 3 — Динамика уровня АЛТ до и после метаболической терапии в основной группе, до и после наблюдения в контрольной группе (Ед/л)

Характеристика изменений уровня качества жизни пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, согласно результатам оценочных баллов опросника

SF-36 в разрезе основной с применением Тиотриазолина (A<sup>1</sup>, *n* = 40) и контрольной (B<sup>2</sup>, *n* = 173) групп представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Динамика оценочных баллов качества жизни пациентов в течение 30-дневного периода наблюдения основной (A<sup>1</sup>, *n* = 40) и контрольной (B<sup>2</sup>, *n* = 173) групп, баллы ( $M \pm \sigma$ )

Параметр	Исходно	Уровень достоверности, <i>p</i>	После 30 дней терапии Тиотриазолином <sup>1</sup>	Уровень достоверности, <i>p</i>
PF (A) <sup>1</sup>	54,9 ± 29,1	$p = 0,518$	81,0 ± 16,3	$p = 0,0001^{1-2}$
PF (B) <sup>2</sup>	51,6 ± 29,3	—	54,8 ± 31,2	—
RP (A) <sup>1</sup>	17,9 ± 33,9	$p = 0,085$	63,8 ± 39,6	$p = 0,0001^{1-2}$
RP (B) <sup>2</sup>	28,6 ± 37,3	—	32,1 ± 41,6	—

Окончание табл. 4

Параметр	Исходно	Уровень достоверности, $p$	После 30 дней терапии Тиотриазолином <sup>1</sup>	Уровень достоверности, $p$
RE (A) <sup>1</sup>	32,4 ± 31,6	$p = 0,78$	64,1 ± 31,6	$p = 0,008^{1-2}$
RE (B) <sup>2</sup>	31,0 ± 30,3	—	43,9 ± 43,1	—
VT (A) <sup>1</sup>	38,5 ± 19,9	$p = 0,366$	56,1 ± 18,9	$p = 0,008^{1-2}$
VT (B) <sup>2</sup>	41,5 ± 18,7	—	46,4 ± 21,1	—
MH(A) <sup>1</sup>	54,3 ± 24,4	$p = 0,66$	67,0 ± 18,9	$p = 0,007^{1-2}$
MH(B) <sup>2</sup>	52,6 ± 17,7	—	57,2 ± 21,0	—
SF (A) <sup>1</sup>	51,2 ± 28,7	$p = 0,12$	72,1 ± 20,5	$p = 0,012^{1-2}$
SF (B) <sup>2</sup>	56,4 ± 56,2	—	60,4 ± 27,3	—
BP (A) <sup>1</sup>	47,5 ± 25,0	$p = 0,186$	73,0 ± 21,3	$p = 0,002^{1-2}$
BP (B) <sup>2</sup>	53,2 ± 24,6	—	57,9 ± 27,4	—
GH(A) <sup>1</sup>	58,0 ± 16,2	$p = 0,463$	61,6 ± 17,6	$p = 0,039^{1-2}$
GH(B) <sup>2</sup>	55,4 ± 16,7	—	55,1 ± 17,9	—
IPH(A) <sup>1</sup>	47,5 ± 21,0	$p = 0,86$	71,8 ± 16,6	$p = 0,0001^{1-2}$
IPH(B) <sup>2</sup>	46,8 ± 22,8	—	50,2 ± 26,3	—
IMH(A) <sup>1</sup>	41,2 ± 21,7	$p = 0,145$	63,3 ± 19,7	$p = 0,003^{1-2}$
IMH(B) <sup>2</sup>	46,0 ± 17,8	—	51,5 ± 22,8	—

Примечание — <sup>1</sup> — основная группа; <sup>2</sup> — контрольная группа; <sup>1-2</sup> — достоверность различий между группами,  $p < 0,05$ .

Анализ исходных показателей, представленных в таблице 4, показал, что практически все параметры качества жизни, в том числе интегральные — физического и психического здоровья (IPH, IMH) — оказались достоверно не различимы при  $p > 0,05$ . Через 30 дней после применения метаболической терапии Тиотриазолином (200 мг 3 раза в день) в основной группе отмечено достоверное улучшение практически всех параметров качества жизни. Так, показатель физического функционирования (PF) составил  $81,0 \pm 16,3$  балла против  $54,8 \pm 31,2$  баллов, ролевого функционирования (RP)  $63,8 \pm 39,6$  балла против  $32,1 \pm 41,6$  баллов, ролевого психического функционирования (RE)  $64,1 \pm 31,6$  балла против  $43,9 \pm 43,1$  баллов, жизненной активности (VT)  $56,1 \pm 18,9$  балла против  $46,4 \pm 21,1$  баллов, психического здоровья (MH)  $67,0 \pm 18,9$  балла против  $57,2 \pm 21,0$  баллов, социальное функционирование (SF)  $72,1 \pm 20,5$  балла против  $60,4 \pm 27,3$  баллов, интенсивность боли (BP)  $73,0 \pm 21,3$  балла против  $57,9 \pm 27,4$  баллов, общего здоровья (GH)  $61,6 \pm 17,6$  балла против  $55,1 \pm 17,9$  баллов в основной и контрольной группах соответственно ( $p < 0,05$ ). Значимое улучшение параметров качества жизни можно объяснить разносторонней активностью Тиотриазолина: гепатопротекцией, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антиаритмическим и метаболическим действием на фоне рекомендованной терапии

у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 с пневмонией.

Также наблюдается существенная динамика интегральных показателей физического (IPH) и психического (IMH) здоровья. Так, показатель (IPH) составил  $71,8 \pm 16,6$  балла в основной группе против  $50,2 \pm 26,3$  баллов в контрольной группе, показатель (IMH) составил  $63,3 \pm 19,7$  балла в основной группе против  $51,5 \pm 22,8$  баллов в контрольной группе соответственно ( $p = 0,001$ ). Такое изменение интегральных показателей со значимым улучшением качества жизни свидетельствует об эффективности использования Тиотриазолина на амбулаторном этапе лечения пациентов. Кроме того, в основной группе пациентов побочных эффектов при использовании Тиотриазолина на протяжении всего исследования зарегистрировано не было.

**Заключение.** Таким образом, проведенное проспективное исследование свидетельствует об эффективности и безопасности использования лекарственного препарата Тиотриазолин у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 с пневмонией, что согласуется с полученными результатами других исследователей [7]. Положительное влияние терапии Тиотриазолином на качество жизни пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, позволяет рекомендовать данное лекарственное средство в постковидном пе-



риоде в качестве дополнительной метаболической терапии.

Метаболическая терапия Тиотриазолином пациентов, преимущественно перенес-

ших пневмонию на фоне коронавирусной инфекции COVID-19, позволило улучшить интегральные показатели их качества жизни за 30-дневный период наблюдения.

### Список цитированных источников

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Electronic resource] // National Institutes of Health. — Mode of access: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. — Date of access: 16.08.2022.
2. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / S. Lopes-Leon [et al.] // Scientific Reports. — 2021. — Т. 11 (16144). — Mode of access: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>. — Date of access: 16.08.2022.
3. Metabolic perturbation associated with COVID-19 disease and SARS-CoV-2 replication [Electronic resource] / Kr. Shuba [et al.] // Mol. Cell. Proteomics. — 2021. — Mode of access: <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2021.100159>. — Date of access: 16.08.2022.
4. Саливончик, Д. П. Энергетический кризис при COVID-19: диагностика и лечение / Д. П. Саливончик, Е. И. Саливончик // Рецепт. — 2020. — № 5. — С. 680–693.
5. Саливончик, Д. П. COVID-19: пошаговые стратегии лечения / Д. П. Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. — 2021. — Т. 18, № 2. — С. 155–162.
6. Jenkinson, C. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age / C. Jenkinson, A. Coulter, L. Wright // Br. Med. J. — 1993. — Vol. 306. — P. 1437–1440.
7. COVID-19: эффективность и безопасность антикоагулянтной, глюкокортикоидной и метаболической терапии / Д. П. Саливончик [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2022. — Т. 11, № 1. — С. 47–56. DOI: 10/33029/2305-3496-2022-11-1-0-00.

## The metabolic therapy impact on the life quality of patients with COVID-19

*Dotsenko E. A.<sup>1</sup>, Salivonchik D. P.<sup>2</sup>, Shubkina E. Ya.<sup>3</sup>, Salivonchik E. I.<sup>2</sup>, Kozlovskaya S. V.<sup>3</sup>, Galitskaya E. Yu.<sup>3</sup>, Malikova A. V.<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>Health Care Institution “Medical Service of the Department of Finance and Home Front of the Ministry of Internal Affairs in the Gomel Region”, Gomel, Republic of Belarus;*

*<sup>4</sup>State Health Care Institution “Gomel City Clinical Hospital № 4”, Gomel, Republic of Belarus*

The virus can damage the lungs, heart and brain, which increases the risk of long-term health problems. COVID-19 symptoms may sometimes persist for months. Shortness of breath, fatigue, exercise intolerance is only a small part of the complaints made by patients who have had a coronavirus infection COVID-19. It is clear that such health disorders adversely affect the quality of life of patients in general. The use of metabolic therapy in the post-COVID period can significantly improve the quality of life of patients by improving both physical and mental health.

**Keywords:** COVID-19, quality of life, metabolic therapy.

*Поступила 29.08.2022*

УДК 617-089.5-031.83

## ВЫБОР МЕТОДА АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНОЧНИКА

Радюкевич О. Н.<sup>1</sup>, Герасименко М. А.<sup>1</sup>, Светлицкая О. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Деформации позвоночника — одна из актуальнейших проблем не только детской ортопедии, но и всей вертеброхирургии в целом. Своевременное и адекватное хирургическое лечение, направленное на коррекцию деформации, обеспечивают нормальный рост позвоночника в процессе развития ребенка. Таким образом, на современном этапе развития ортопедии позвоночника вопросы выбора оптимального метода анестезиологического обеспечения при коррекции позвоночника у пациентов с деформациями является чрезвычайно важными для практической и теоретической медицины.

**Ключевые слова:** деформация позвоночника, регионарная анестезия, болевой синдром, продленная эпидуральная анальгезия, кровопотеря.

**Введение.** Концепция ноцицептивной и нейровегетативной защиты пациента от хирургического стресса является основополагающей в анестезиологическом обеспечении и интенсивной терапии периоперационного периода [1]. Все высокотравматичные хирургические вмешательства сопровождаются выраженной афферентной стимуляцией, запускающей гормональный стресс-ответ с повышением уровня биомаркеров [2].

Операции по коррекции деформаций позвоночника сопровождаются значительной продолжительностью, обширной диссекцией мягких тканей, разрушением костных структур опорного комплекса и, как следствие, массивной венозной кровопотерей. Максимальная скорость кровопотери (мл/мин) происходит при остеотомии, удалении тел позвонков или аномальных полупозвонков, однако наибольший вклад в общую кровопотерю вносит этап постановки импланта. Кроме этого, существуют анатомо-физиологические особенности венозной системы позвоночника, являющиеся фактором кровопотери во время операции: хорошо развитые наружные и внутренние венозные сплетения, анастомозирующие между собой и через сегментарные вены с полыми венами. Объем кровопотери напрямую зависит от количества задействованных фиксации уровней позвоночного столба и этиологии ско-

лиоза и может быть значительной, обычно порядка 10–30 мл/кг. Помимо объема травмируемых тканей, основными факторами, определяющими кровопотерю, являются длительность операции, уровень артериального давления и качество хирургического гемостаза.

Стратегия управления кровопотерей является неотъемлемой частью получения успешных результатов во многих видах ортопедической хирургии. Эти стратегии минимизируют потребности в переливании крови, снижают количество осложнений, улучшают результаты лечения. Глубокое понимание методов управления кровопотерей улучшит планирование хирургической операции, ограничит риски, связанные с трансфузией, оптимизирует гемостаз и улучшит исходы у пациентов вертеброхирургического профиля [3].

Известно, что аллогенная трансфузия препаратов крови сопряжена с рядом отрицательных моментов, включая потенциальный риск развития трансфузионных реакций и нежелательный иммуномодулирующий эффект. У пациентов, получающих аллогенную трансфузию препаратов крови при спинальных операциях, отмечается увеличение количества осложнений и частоты ревизионных операций.

Применение кровосберегающих технологий включает в себя предоперационный скрининг с целью выявления потенциальных фак-

торов риска, совершенствование интраоперационной стратегии, основополагающими моментами которой является модуляция артериального давления (АД), аппаратная реинфузия крови и эффективная модель инфузионной терапии, применение современных ингибиторов фибринолиза, а также использование закрытых реинфузионных дренажных систем в послеоперационном периоде. Перечисленные подходы имеют решающее значение для благоприятного исхода хирургического лечения.

В настоящее время существуют многочисленные данные, подтверждающие не только анальгетическое превосходство регионарных техник по сравнению с парентеральными опиоидами, но и клинические данные, свидетельствующие о других преимуществах, включая снижение интраоперационной кровопотери, более быстрое восстановление функции желудочно-кишечного тракта и, как следствие, ранняя активизация пациентов и сокращение сроков госпитализации.

Морфин, введенный интратекально как компонент комбинированной анестезии, подавляет потенциал действия аксонов, что сходно с механизмом действия местных анестетиков, эффекты которых при субарахноидальном применении хорошо изучены. Индуцирование дистальной вазодилатации и проксимальной вазоконстрикции частично объясняет эффект морфина в механизме кровосбережения. Индуцированная вазоконстрикция уменьшает артериальный кровоток в хирургическое поле. Интратекальное введение опиоидов при операциях на позвоночнике у детей, как оказалось, имеет особые преимущества, такие как снижение интраоперационной кровопотери, частоты легочных осложнений, раннее восстановление функции ЖКТ и, прежде всего, высокое качество обезболивания [4].

Применение методики управляемой гипотензии во время вертебрологических вмешательств следует проводить только под контролем интраоперационного нейромониторинга с целью контроля потенциально возможной ишемии спинного мозга. При общей анестезии гипотензия достигается с помощью глубокой ингаляционной анестезии, которая приводит к снижению общего периферического сопротивления и угнетению сократительной способности миокарда, однако избежать этих эффектов возможно с применением регионарной анестезии. Пониженное среднее артериальное давление (АД<sub>ср</sub>) во время проведения хирургического доступа снижает локальный кровоток и уменьшает экстравазацию раны. По данным

литературы, рекомендованное АД<sub>ср</sub> должно быть менее 70 мм рт. ст. при разрезе, доступе и во время постановки спинальных имплантов, а во время корректирующих маневров АД<sub>ср</sub> должно быть выше 70 мм рт. ст. Таким образом, большинство исследований доказывает, что применение методики модуляции АД приводит к сокращению числа гемотранфузий на 50 % [5].

Как было отмечено выше, важным компонентом в кровосбережении является стратегия инфузионной терапии (ИТ), позволяющая избежать гипокоагуляции, связанной с дилуцией. Было продемонстрировано, что адекватная перфузия и оксигенация являются оптимальными при рестриктивной модели. Применение либеральной стратегии вызывает гиперволемию и, как следствие, гемодилюцию, гипокоагуляцию и увеличение объема кровопотери. Развивающиеся осложнения, связанные с этим режимом ИТ заключаются в ухудшении функциональных резервов сердца, легких, ЖКТ, повышении риска развития послеоперационных инфекционных осложнений и задержки сроков реабилитации. По современным представлениям более оправданной видится именно рестриктивная тактика, что также актуально у пациентов с анемией и скомпрометированным нутритивным статусом, нередко встречающимся при деформациях позвоночника, но выбор тактики ИТ остается актуальными до настоящего времени [6].

Этиология кровопотери в хирургии сколиоза является мультифакторной, где особая роль отводится дефициту факторов свертывания и гиперфибринолізу, поэтому использование только одного из методов не позволяет полностью отказаться от переливания компонентов донорской крови в хирургии деформаций позвоночника. Транексамовая кислота (ТК) является эффективным антифибринолитическим средством, применяемым для снижения кровопотери в различных областях хирургии. На сегодняшний день существует множество исследований об использовании ТК при хирургической коррекции деформаций позвоночника. Дозирование ТК варьирует в широких пределах и эффективная доза на сегодняшний день не определена, но стандартным режимом дозирования является назначение загрузочной дозы 10–15 мг/кг и дальнейшая постоянная инфузия во время операции в дозе 1 мг/кг/ч.

Каждый из перечисленных выше методов вносит небольшой, но измеримый вклад в управление кровопотерей и при совместном

использовании могут существенно снизить ее объем. Однако, несмотря на эти немаловажные факторы, исследователи не нашли решения проблемы кровопотери в хирургии деформаций позвоночника.

Давно признано, что операционная травма приводит к изменениям нейроэндокринной, метаболической, иммунологической и гематологической систем организма человека. Многочисленные клинические исследования показали эффективность сочетания регионарной анестезии с общей анестезией по сравнению с одной общей анестезией для поддержания послеоперационной иммунной функции и обеспечения лучшего контроля боли в периоперационном периоде. Результаты исследований показывают, что использование эпидуральной анестезии оказывает существенное влияние на послеоперационные показатели стресс-ответа. В хирургии деформаций позвоночника эпидуральная анальгезия может применяться как компонент комбинированной анестезии во время операции, так и для послеоперационного обезбоживания [7]. В зависимости от количества сегментов фиксации позвоночника устанавливается один или два эпидуральных катетера и осуществляется болюсное введение или непрерывная инфузия местного анестетика в сочетании с опиоидами или без них. Будущие исследования, изучающие долгосрочные эффекты эпидуральной анальгезии, необходимы для определения того, как периоперационное обезбоживание влияет на формирование хронической боли и потребность в опиоидах после операции.

Предлагаемый метод анестезиологического обеспечения хирургического лечения деформаций позвоночника имеет несколько целевых направлений.

Известно, что адекватное обезбоживание в интра- и послеоперационном периоде не может быть достигнуто проведением только общей эндотрахеальной анестезии. Нами было продемонстрировано успешное применение мультимодального подхода к лечению боли при данных оперативных вмешательствах, представляющего собой комбинированное применение многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии со спинальной анальгезией и послеоперационной эпидуральной анальгезией. Предлагаемый метод обеспечивает надежную анальгезию во время операции и в течение до 24 ч послеоперационного периода, позволяет контролировать степень кровопотери за счет умеренного снижения среднего артериального давления. Пролонги-

рованная эпидуральная анальгезия эффективно купирует болевой синдром в послеоперационном периоде до четырех суток.

**Цель работы** — разработка и оптимизация анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезбоживания на основе комбинированной анестезии и продленной эпидуральной анальгезии при хирургическом лечении пациентов с деформациями позвоночника.

**Материалы и методы.** Нами проведено проспективное, одноцентровое исследование результатов анестезиологического обеспечения и периоперационного ведения 57 пациентов, которым выполнялись плановые оперативные вмешательства по поводу хирургической коррекции деформаций позвоночника, оперированных на базе ГУ «РНПЦ травматологии и ортопедии». В зависимости от вида анестезиологического обеспечения пациенты были разделены на две клинические группы: 1-я группа ( $n = 24$ ) — пациенты оперированы в условиях многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии с искусственной вентиляцией легких (МСЭА), 2-я группа ( $n = 33$ ) — в условиях комбинированной анестезии, представляющей собой комбинацию МСЭА со спинальной анальгезией и послеоперационной продленной эпидуральной анальгезией (КА + ПЭА). На исследование было получено положительное заключение этического комитета.

Диагнозы «идиопатический сколиоз» был поставлен 22 пациентам 1-й группы и 29 пациентам 2-й группы; «врожденная аномалия развития позвоночника» — 2 пациентам 2-й группы, «болезнь Шейермана — Мау» — 2 пациентам 1-й группы и 2 пациентам 2-й группы.

Сбор, отмывка и возврат аутоэритроцитов (гематокрит 85 %) проводился системой для непрерывной аутотрансфузии крови С.А.Т.С. Fresenius. Показанием к интраоперационной гемотрансфузии являлись: одномоментная массивная кровопотеря на травматичном этапе операции и снижение уровня гемоглобина до 80 г/л и ниже. После операции устанавливали реинфузионные дренажные системы. Реинфузию дренажной крови осуществляли через 5 ч после операции. Послеоперационное ведение всех пациентов осуществлялось в отделении анестезиологии и реанимации.

Интраоперационный мониторинг состояния пациента и адекватности течения анестезии включал ЭКГ, ЧСС, неинвазивное измерение АД, пульсоксиметрию, термометрию, контроль газового состава дыхательной смеси и параметров вентиляции. Всем пациентам



осуществлялась преоксигенация 100 % O<sub>2</sub> в течение 3–5 мин, преиндукция раствором 0,005%-го фентанила (3–5 мкг/кг), индукция анестезии 2,5%-м раствором тиопентала натрия (4–6 мг/кг) или 2%-м раствором пропофола (2–3 мг/кг) и интубация трахеи. Пациентам 2-й группы в положении на боку осуществляли пункцию субарахноидального пространства в промежутке L3–L4 с дальнейшим интратекальным введением 0,01%-го раствора морфина гидрохлорида (Морфин спинал) из расчета 2,5–5 мкг/кг. На данный вид обезболивания получено удостоверение на рационализаторское предложение № 209/16 от 20 марта 2020 г.

Поддержание анестезии осуществлялось кислородо-воздушной или кислородо-закисной смесью с ингаляцией севофлюрана до 1,1–1,3 МАК, титрованием раствора 0,005%-го фентанила в дозе 5–10 мкг/кг/ч в 1-й группе, 0,01%-го раствора клофелина в дозе 0,75–1,5 мкг/кг/ч, с повторным или без повторного введения наркотических средств в наиболее травматичные этапы операции во 2-й группе пациентов. Для поддержания нормотермии рутинно использовались одеяло с принудительным надувом теплого воздуха, нагретые внутривенные жидкости и повышенная температура в помещении. Интраоперационное кровосбережение во 2-й группе осуществлялось внутривенным ведением транексамовой кислоты с загрузочной дозой 10–15 мг/кг в течение 30 мин до разреза кожи и далее титрованием в дозе 1 мг/кг/ч в течение операции и 5 ч после операции. На способ кровосбережения получен патент Республики Беларусь на изобретение № 23009 от 6 июля 2018 г.

Объем инфузионной терапии в 1-й группе составил 11–12 мл/кг/ч, у пациентов 2-й группы применялась рестриктивная стратегия ИТ и составила 5–6 мл/кг/ч. Во 2-й группе в конце операции перед закрытием раны хирургом устанавливались один или два эпидуральных катетера, в зависимости от количества сегментов спондилодеза. Верхний катетер устанавли-

вали на уровне Th4–Th7 позвонков с погружением на 3–5 см в краниальном направлении. Нижний на уровне Th10–L2 позвонков с погружением на 3–5 см в краниальном направлении. Все пациенты 1-й группы были экстубированы в течение 2–6 ч продленной ИВЛ, большая часть пациентов 2-й группы были экстубированы в операционной.

Качество и длительность послеоперационного обезболивания оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы обезболивание осуществлялось неопиоидными (50%-й раствор метамизола в дозе 5–10 мг/кг, 1%-й раствор ацетаминофена в дозе 10–15 мг/кг) и опиоидными анальгетиками (2%-й раствор промедола в дозе 0,1–0,5 мг/кг дробно 4 раза в сутки). При появлении болевого синдрома интенсивностью 3 балла и более по ВАШ пациентам 2-й группы начиналось эпидуральное введение в один или два катетера смеси 49 мл 0,2%-го раствора ропивакаина и 1 мл 0,005%-го раствора суфентанила со скоростью 0,2 мл/кг/ч (0,4 мг/кг/ч) с предварительным проведением тест-дозы 1–2%-м раствором лидокаина из расчета 0,1–0,2 мг/кг.

Проведен сравнительный анализ объема интра- и послеоперационной кровопотери, состава и количества переливаемых трансфузионных донорских сред у пациентов обеих групп, сроков экстубации пациентов, особенностей послеоперационного обезболивания и активизации больных, потребности в наркотических анальгетиках после операции.

**Статистический анализ.** Обработка полученных результатов исследования выполнялась параметрическими и непараметрическими методами пакетами программы Statistica 12 с использованием Microsoft Excel. Результаты исследования обрабатывали в соответствии с правилами вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, весу, среднему углу Кобба. Общая характеристика пациентов в клинических группах представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов изучаемых групп, длительность операции, анестезии и укладки пациента, Me [LQ; UQ]

Признак	Клиническая группа		p
	1-я (n = 24)	2-я (n = 33)	
Возраст, лет	23 [19; 30]	21 [19; 23]	p > 0,05
Рост, см	167 [151; 171]	165 [161; 168]	p > 0,05
Вес, кг	59 [52,5; 63,5]	55 [49; 75]	p > 0,05

Окончание табл. 1

Признак	Клиническая группа		p
	1-я (n = 24)	2-я (n = 33)	
Пол:			
мужской	10 (41,7 %)	3 (9,1 %)	p < 0,05
женский	14 (58,3 %)	30 (90,9 %)	
Угол Кобба, градусы	81,5 [55; 97]	73 [62,5; 84]	p > 0,05
Длительность операции, мин	480 [417; 545]	475 [410; 525]	p > 0,05
Длительность анестезии, мин	545 [500; 605]	600 [550; 665]	p > 0,05
Длительность укладки, мин	32,5 [27,5; 40]	50 [40; 55]	p < 0,05

Продолжительность анестезии в 1-й и 2-й группах составила 545 [500; 605] мин и 600 [550; 665] мин (p > 0,05) соответственно. Удлинение времени анестезии во 2-й группе связано с дополнительным временем, требующимся для проведения спинальной пункции. Следует отметить при этом, что чистое время операции во 2-й группе сократилось до 475 [410; 525] мин в сравнении с 1-й группой 480 [417; 545] мин. Сокращение длительности оперативного вмешательства, на наш взгляд, связано с уменьшением объема интраоперационной кровопотери и, как следствие, сокращением времени, затраченного на коррекцию нарушений гемостаза и восполнение кровопотери.

В 1-й группе применялась либеральная стратегия ИТ и скорость инфузии кристаллоидов составила 11,0 ± 2,2 мл/кг/ч. Во 2-й группе была применена рестриктивная

стратегия ИТ 6,4 ± 1,7 мл/кг/ч (p < 0,05). Инфузия только физиологического раствора натрия хлорида и раствора Рингера более 10 мл/кг/ч приводила к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза, поэтому нами было предложено дополнить программу инфузионной терапии 5–10%-м раствором глюкозы с коллоидными растворами 5–20%-го альбумина.

Объем интраоперационной кровопотери в 1-й группе составил 1334 [700; 1800] мл, во 2-й группе 709 [500; 800] мл. Очевидным является факт значительного снижения кровопотери на всех этапах послеоперационного периода во 2-й группе, со статистической значимостью в первые и вторые сутки (p < 0,01). Объем реинфузии дренажной крови (РДК) и кровопотери во 2–4-е сутки послеоперационного периода представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Объем кровопотери и реинфузии аутоэритроцитов в 0–4-е сутки периоперационного периода, Ме [LQ; UQ]

Показатель	Интраоперационный период		Послеоперационный период				
	0 сутки		1-е сутки		2-е сутки	3-и сутки	4-и сутки
	мл	мл (РДК)	мл	мл (РДК)	мл		
1-я группа	1334 [700; 1800]	403 [230; 560]	1034 [800; 1300]	653 [500; 800]	570 [400; 750]	330 [200; 400]	158 [100; 200]
p	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p > 0,07	p > 0,05	p > 0,05
2-я группа	709 [500; 800]	213 [110; 274]	597 [400; 700]	376 [250; 500]	457 [300; 580]	338 [215; 450]	185 [140; 200]

Важно отметить, что пациентам 1-й группы в первые сутки трансфузия ЭМ осуществлялась в 62,5 % случаев, СЗП 100 % пациентам. Во 2-й группе трансфузия ЭМ и СЗП осуществлялась в 6 % и 24,2 % случаев соответственно (p < 0,01). На 2–4-е сутки потребность в трансфузии ЭМ и СЗП в 1-й группе возникла у 25 %

и 35 % пациентов. Во 2-й группе трансфузия ЭМ потребовалась только в 18,1 % случаев, потребности в повторном переливании СЗП не было ни в одном случае (p < 0,01). Потребность в трансфузии донорской эритроцитарной массы (ЭМ) и свежезамороженной плазмы (СЗП) представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Объем и потребность в трансфузии ЭМ и СЗП плазмы, Me [LQ; UQ]

Показатель	Эритроцитарная масса, мл				Свежезамороженная плазма (СЗП), мл			
	1-е сутки	<i>n</i>	2–4-е сутки	<i>n</i>	1-е сутки	<i>n</i>	2–4-е сутки	<i>n</i>
1-я группа	580	15	555	6	1385	24	600	10
	[510; 600]	(62,5 %)	[530; 600]	(25 %)	[995; 1775]	(100 %)	[540; 600]	(20,8 %)
<i>p</i>	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,01
2-я группа	525	2	525	6	660	8	0	0
	[489; 570]	(6 %)	[480; 600]	(18,2 %)	[590; 850]	(24,2 %)		

Показатели красной крови (эритроциты Eг, гемоглобин Hb, гематокрит Ht, тромбоциты Tг) в сравниваемых группах во время опе-

рации и в первые сутки послеоперационного периода отражены в таблице 4.

 Таблица 4 — Показатели красной крови во время операции и в первые сутки послеоперационного периода,  $M \pm m$ 

Показатель	Предоперационный период				Интраоперационный период	
	Кровь				Кровь	
	Eг, $\times 10^{12}/л$	Hb, г/л	Ht	Tг, $\times 10^{12}/л$	Eг, $\times 10^{12}/л$	Hb, г/л
1-я группа	4,9±0,4	139,6±14,4	41,4±13,5	266,6±60,5	3,5±0,7	100,2±19,7
<i>p</i>	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> < 0,05
2-я группа	4,6±0,4	129,3±24,2	42,5±15,6	271,3±61,3	3,7±0,4	108,2±12,9

Интраоперационный период		1-е сутки			
Кровь		Кровь			
Ht	Tг, $\times 10^{12}/л$	Eг, $\times 10^{12}/л$	Hb, г/л	Ht	Tг, $\times 10^{12}/л$
30,0±5,6	176,±64,0	3,6±0,4	105,±14,1	31,3±3,9	149,6±48,8
<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05
31,6±3,6	219,8±59,4	3,6±0,5	105,4±13,5	31,5±4,2	184,1±44,8

Обращает на себя внимание, что исходные показатели Hb были статистически выше у пациентов 1-й группы: 1-я группа — 139,6 ± 14,4 г/л; 2-я группа — 129,3 ± 24,2 г/л (*p* < 0,05). Нами выявлена статистически значимая разница по показателям Hb во время хирургического вмешательства: 1-я группа — 100,2 ± 19,7 г/л; 2-я группа — 108,2 ± 12,9 г/л (*p* < 0,05). При анализе следует учесть тот факт, что трансфузия ЭМ проводилась более чем в 60 % случаев пациентам 1-й группы, но даже трансфузия донорской крови не привела к аналогичным показателям пациентов 2-й группы.

Наше исследование показало, что в первые сутки после операции в системе гемостаза преобладают гипокоагуляционные сдвиги. Статистически значимое удлинение значений АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), ПТВ (протромбиновое время), снижение концентрации фиб-

риногена и Tг наблюдалось у пациентов 1-й группы.

Как уже было отмечено выше, операция по коррекции деформации позвоночника сопровождается обширной диссекцией мягких тканей, при этом избыточное количество тканевого фактора способствует развитию гиперфибринолиза. Нами было отмечено, что максимальная кровопотеря происходит в первые 5 ч послеоперационного периода, поэтому введение ТК было продолжено в дозе 1 мг/кг/ч в течение 5 ч после операции. Показатели коагулограммы представлены в таблице 5.

Нами выявлены статистически значимые различия ПТВ в 1-й и 2-й группах во время операции 18,0 ± 1,9 и 14,5 ± 3,5 (*p* < 0,05) и в первые сутки после операции 18,6 ± 1,9 и 15,9 ± 1,9 (*p* < 0,01) соответственно. Удлинение ПТВ свидетельствует о снижении активности факторов свертывания и, как следствие, об увеличении объема кровопотери.

Таблица 5 — Показатели коагулограммы исходные, во время операции и в первые сутки послеоперационного периода,  $M \pm m$ 

Показатель	Предоперационный период	Интраоперационный период	Послеоперационный период			
			1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки
1-я группа						
АЧТВ	32,4±4,5	34,1±19,5	29,6±7,1	32,6±6,8	31,8±4,3	32,4±4,8
Фибриноген	3,1±0,8	2,7±0,7	3,9±0,8	5,4±1,0	6,6±2,0	6,2±1,1
ПВ	15,3±1,3	18,0±1,9	18,6±1,9	18,1±2,2	16,1±1,9	15,6±1,1
ПТИ	0,9±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	0,8±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1
МНО	1,1±0,1	1,3±0,2	1,4±0,2	1,4±0,2	1,2±0,1	1,1±0,1
2-я группа						
АЧТВ	30,1±4,1	34,3±8,1	26,8±5,3	27,3±6,5	28,6±4,7	29,5±4,6
Фибриноген	3,5±0,7	2,8±0,8	2,8±0,7	3,4±0,8	5,3±1,5	7,0±2,0
ПВ	13,5±1,6	14,5±3,5	15,9±1,9	15,8±1,3	15,5±2,6	13,5±2,8
ПТИ	0,9±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	1,2±2,3	1,3±2,2
МНО	1,1±0,1	1,2±0,1	1,3±0,1	1,1±0,1	1,3±0,2	1,2±0,1

Известным фактом является роль дисфункции T<sub>г</sub> в патофизиологии травматической коагулопатии. Дефицит или снижение активности тромбоцитов является одним из главных пусковых факторов в нарушении образования пристеночного тромба. Эти выводы подтверждаются результатами и нашего исследования. Нами продемонстрировано достоверное снижение уровня T<sub>г</sub> во время хирургического вмешательства и в первые сутки после операции, когда наблюдался максимальный объем кровопотери. Так, у пациентов 1-й и 2-й групп показатели T<sub>г</sub> интраоперационно составили  $176,6 \pm 64,0 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $219,8 \pm 59,4 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ) соответственно, в ближайшем послеоперационном периоде  $149,6 \pm 48,8 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $184,1 \pm 44,8 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ).

Полученные нами данные очевидно демонстрируют кровосберегающий эффект комбинированной анестезии у пациентов 2-й группы, на основании чего можно сделать вывод, что регионарный компонент приводит к значимому ограничению активации системы гемостаза.

Экстубацию осуществляли в 1-й группе у 100 % пациентов в ОРИТ через  $135,1 \pm 11,4$  мин продленной ИВЛ. Во 2-й группе 75,6 % пациентов были экстубированы на операционном столе, 24,4 % — в ОРИТ через  $35,7 \pm 7,4$  мин.

Сравнительный анализ послеоперационного болевого синдрома показал, что, несмотря на многокомпонентное обезболивание, пациенты 1-й группы предъявляли жалобы на умеренные боли в покое и сильные боли при активизации, оцениваемые по ВАШ. Послеоперационный болевой синдром в покое составил  $5,6 \pm 0,8$  баллов по ВАШ, при попытке пово-

рота на бок или живот, как правило, усиливался до  $7,2 \pm 0,9$  баллов. Потребность в промедоле была у 100 % пациентов 1-й группы уже по окончании операции и составила  $80,0 \pm 20$  мг/сут.

Средняя продолжительность анальгетического эффекта субарахноидальной анальгезии морфином-спинал у пациентов 2-й группы составила  $910 \pm 37$  мин. После разрешения сенсорного блока и проведения тест-дозы начинали введение в эпидуральное пространство, через один или два катетера, смеси 49 мл 0,2%-го раствора ропивакаина и 1 мл 0,005%-го раствора суфентанила со скоростью 0,2 мл/кг/ч (0,4 мг/кг/ч). Болевой синдром был минимален вследствие высокоэффективного эпидурального компонента послеоперационного обезболивания и составил в покое  $2,3 \pm 0,9$  баллов по ВАШ при активизации  $4,1 \pm 0,7$  баллов. Пациенты 2-й группы оценивали качество обезболивания как «удовлетворительное». Потребность в дополнительном введении промедола во 2-й группе возникла только у 4 пациентов (12,1 %) и составила  $30 \pm 20$  мг/сут. После перевода в хирургическое отделение боли высокой интенсивности не испытывали пациенты ни одной клинической группы.

Синдром ПОТР у пациентов 1-й группы был минимален. Во 2-й группе возник у 5 пациентов (15 %) вследствие эметогенного эффекта интратекального морфина, но его продолжительность была соизмерима с действием сенсорного блока и успешно нивелировалась комплексным подходом к профилактике ПОТР.

У 2 пациентов (6,1 %) 2-й группы эпидуральное введение ропивакаина привело к воз-



никновению одностороннего моторного блока (1–2 балла по шкале Bromage), что явилось причиной затрудненной оценки неврологического статуса. После вынужденного прекращения эпидуральной инфузии местного анестетика двигательная функция в нижних конечностях восстанавливалась. Дальнейшее обезболивание осуществлялось системными опиоидами.

**Заключение.** Применение метода комбинированной анестезии, представляющего ком-

бинацию ОЭТА со спинальной анальгезией, с применением рестриктивной стратегии инфузионной терапии и ингибитора фибринолиза транексамовой кислоты, позволяет снизить объем кровопотери во время и после операции, сократить объем переливаемых донорских препаратов крови, минимизировать последствия травматического вмешательства, и, как результат, сократить сроки стационарного лечения и восстановительный период после операции.

### Список цитированных источников

1. A randomized prospective evaluation of 3 techniques of postoperative pain management after posterior spinal instrumentation and fusion / J. W. Klatt [et al.] // *Spine*. — 2013. — Vol. 38, № 19. — P. 1626–31.
2. Овечкин, А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А. М. Овечкин // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. — 2008. — № 2. — С. 49–62.
3. Tobias, J. D. Strategies for minimizing blood loss in orthopedic surgery / J. D. Tobias // *Semin. Hematol.* — 2004. — Vol. 41. — P. 145–156.
4. Intrathecal morphine reduces blood loss during idiopathic scoliosis surgery: retrospective study of 256 pediatric cases / A. B. Lesniak [et al.] // *Pediatric Anesthesia*. — 2013. — Vol. 23. — P. 265–270.
5. Sharrock, N. E. Eliminating blood transfusions: don't forget hypotensive anesthesia / N. E. Sharrock // *Anesthesiology*. — 2002. — Vol. 96. — P. 252–253.
6. Баландин, В. В. Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: руководство для врачей / В. В. Баландин, Г. М. Галстян, Е. С. Горобец; под ред. Б. Р. Гельфанда. — М. : Медицинское информационное агентство, 2009. — 256 с.
7. Преимущества продленной эпидуральной анестезии в хирургии деформаций позвоночника / А. А. Ежовская [и др.] // *Клиническая медицина*. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 72–78.

## Choice of anaesthetic approach during operations of surgical correction of spine deformity

*Radziukevich V. M.<sup>1</sup>, Gerasimenko M. A.<sup>1</sup>, Svetlitskaya V. I.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics”, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”, Minsk, Republic of Belarus;*

Surgical correction of spinal deformities is one of the most traumatic orthopedic interventions. Timely and adequate surgical treatment aimed at correcting the deformity ensures normal growth of the spine during the development of the child. Thereby, at the present stage of development of spinal orthopedics, the issues of choosing the optimal method of anesthetic management for spinal correction in patients with spinal deformities are extremely important for practical and theoretical medicine.

**Keywords:** spinal deformity, regional anesthesia, pain syndrome, continuous epidural analgesia, blood loss.

*Поступила 09.06.2022*

УДК 618.33-007.61:616-053.2:618.3-06:616.379-008.64

## ЗНАЧИМОСТЬ ПРЕНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С КРУПНОВЕСНОСТЬЮ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Прилуцкая В. А.*

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

**Реферат.** Целью исследования являлась разработка модели определения вероятности рождения крупновесных новорожденных детей на основании анамнестических и клинических характеристик матерей и особенностей течения гестационного процесса на фоне сахарного диабета (СД) 1-го типа. Проведено обследование 135 доношенных младенцев от матерей с СД 1-го типа: 67 крупновесных к сроку гестации и 68 нормовесных детей. Основным изучаемым событием была масса тела ребенка более 90-го перцентиля значений для данного гестационного возраста и пола. На основании многофакторного регрессионного анализа установлено, что статистически значимыми факторами, ассоциированными с рождением большевесного ребенка, были возраст женщины, уровень глюкозы в первом триместре гестации, масса тела и холестерин сыворотки матери накануне родов. Диагностическая точность разработанной модели составила 82,3 % (95% ДИ 74,3–90,3),  $p < 0,001$ . Рассчитаны пороговые значения и создана классификационная схема, позволяющая при подсчете суммы баллов выявленных пренатальных факторов вычислить вероятность крупной массы тела у детей от матерей с СД 1-го типа, для своевременной коррекции лечебно-диагностических мероприятий.

**Ключевые слова:** новорожденный, синдром ребенка от матери с сахарным диабетом, крупновесный для гестационного возраста, масса тела, пренатальные факторы.

**Введение.** Масса тела (МТ) новорожденного является одновременно маркером пренатального состояния и надежным предиктором здоровья детей [1]. Рост плода — результат сложного динамического взаимодействия ряда компонентов (материнские и плодовые факторы, внутриутробная среда, питание женщины, генетика и функция плаценты). Универсального определения чрезмерного роста при рождении не существует. В большинстве исследований в неонатологии и педиатрии в случае значения МТ новорожденного более 90-го перцентиля для гестационного возраста (ГВ) принято диагностировать «крупновесный к сроку гестации» (согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10): R08.1).

Риск макросомии остается высоким при беременности на фоне сахарного диабета 1-го типа (СД1) [2]. Описана линейная зависимость между риском крупной МТ ребенка и гликированным гемоглобином A1c (HbA1c) женщины, однако низкий диапазон HbA1c, характерный для современного уровня оказания медицинской помощи таким беременным, не изучался [3]. В литературе анализируется вклад

прегравидарных соматометрических показателей, гестационного увеличения веса, способов инсулинотерапии, особенностей метаболических маркеров женщин с СД1 в формировании диабетической макросомии и крупновесности [1, 4, 5].

Большая МТ и крупновесность для гестационного возраста сопровождаются более высокой неонатальной заболеваемостью. У большевесных младенцев значимо чаще отмечаются гипогликемия, полицитемия, гипербилирубинемия, что требует своевременной диагностики и лечения. У таких детей чаще диагностируют метаболические нарушения, проблемы роста и развития, задержки психомоторного развития, рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания, а в более позднем возрасте с большей вероятностью будет отмечаться ранний дебют заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем [1].

**Цель работы** — разработка модели определения вероятности рождения крупновесных к сроку гестации доношенных новорожденных на основании анамнестических и клинических характеристик матерей и особенностей

течения гестационного процесса на фоне СД 1-го типа.

**Материалы и методы.** На клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» в период с 2018 по 2021 г. проведено проспективное когортное исследование с ретроспективным сбором данных. Выполнено медицинское обследование и проанализирована медицинская документация 135 доношенных младенцев, рожденных матерями с СД1 (МКБ-10: P70.1 Синдром новорожденного от матери, страдающей диабетом). Основную группу 1 (группа 1, Гр1) составили 67 крупновесных для гестационного возраста новорожденных. Группа сравнения (группа 2, Гр2) — 68 детей с соответствующими ГВ антропометрическими показателями.

Основные характеристики новорожденных исследуемых групп представлены в таблице 1. Группы были сопоставимы по полу и ГВ. При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитывали показатель Z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от параметра эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Кетле (отношение МТ в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат). Гармоничность развития новорожденных оценивали с использованием коэффициента гармоничности (КГ), рассчитанного как отношение МТ в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в куб. Для расчета производных соматометрических показателей и оценки физического развития (ФР) детей использовали программы ВОЗ Anthro и Intergrowth-21st [6].

Таблица 1 — Характеристика новорожденных обследованных групп, Ме (Q1–Q3) или абсолютное число, %

Показатель	Группа 1		Статистическая значимость различий
	n = 67	n = 68	
Гестационный возраст, нед.	37,5 (37,4–38,0)	38,0 (37,5–38,5)	$U = 1863,0; p = 0,068$
Пол:			$\chi^2 = 0,356; p = 0,551$
женский	29 (43,3)	26 (38,2)	
мужской	38 (56,7)	42 (61,8)	
Масса тела (МТ), г	4160 (3990–4510)	3425 (3195–3595)	$U = 26,5; p < 0,001$
Z-score МТ	2,55 (2,08–3,10)	0,89 (0,23–1,30)	$U = 59,5; p < 0,001$
Центили МТ	99,5 (98,1–99,9)	81,3 (59,0–88,6)	$U = 59,5; p < 0,001$
Длина тела, см	55,0 (54,0–56,0)	52,0 (50,0–53,0)	$U = 496,5; p < 0,001$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	14,1 (13,2–14,8)	12,5 (12,0–13,3)	$U = 699,0; p < 0,001$
КГ, кг/м <sup>3</sup>	26,1 (24,0–26,9)	24,2 (22,9–26,0)	$U = 1601,5; p = 0,003$
Окружность головы, см	36,0 (35,0–37,0)	35,0 (34,0–35,0)	$U = 1055,5; p < 0,001$
Окружность груди, см	36,0 (35,0–37,0)	34,0 (33,0–34,0)	$U = 374,5; p < 0,001$

Проанализирована медицинская документация пациентов групп наблюдения (форма № 112/у «История развития ребенка»; форма № 096/у «История родов»; форма № 097/у «История развития новорожденного»; форма № 113/у «Обменная карта», форма № 003/у-07 «Медицинская карта стационарного пациента»). На второй этап выхаживания было переведено 63 (94,0 %) младенца Гр1 и 59 (86,8 %) детей Гр2 ( $\chi^2 = 2,05, p > 0,05$ ), в условиях отделения интенсивной терапии получили лечение 37 (55,2 %) и 23 (33,8 %) пациентов соответственно ( $\chi^2 = 6,26, p < 0,05$ ).

С целью определения факторов, ассоциированных с развитием крупновесности младенцев при рождении, были проанализированы анамнестические факторы и антропометрические показатели матерей. Дополнительно про-

водили заборы крови в диадах «мать–дитя». Уровни лептина, адипонектина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), витамина D в сыворотке крови женщин и пуповинной крови детей определяли иммуноферментным методом. Исследования липидного спектра сыворотки (определение содержания холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП)) осуществляли в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями наборов реагентов.

Программа исследования, карты обследования новорожденных детей и форма информированного согласия одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя». Критерии включения: СД1 у женщины,

письменное информированное согласие матери ребенка. Критерии исключения: гестационный возраст менее 37 недель, новорожденные от матерей с сопутствующей соматической патологией в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, наличие гемолитической болезни, выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний, болезней обмена у ребенка.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием помощью пакета программ Statistica 10, SPSS v.2.06, Microsoft Excel. Учитывая распределение некоторых признаков в группах исследования отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро — Уилка, Колмогорова — Смирнова, графического анализа данных), использовали непараметрические методы. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна — Уитни ( $U$ ). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли ( $n$  (%)); для сравнения качественных показателей в группах и подгруппах использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера ( $F$ ). Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода логистической регрессии [7]. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия, мерой которой служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции ( $-2LL$ ), меру определенности — с использованием критерия Найджелкерка ( $R^2$ ). Интегральную диагностическую значимость оценивали с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). Для обеспечения возможности практического применения математической модели на ее основе была построена классификационная схема. О клинической информативности и полезности разработанных модели и

схемы судили по чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов, прогностической точности и клинической полезности. Статистически значимыми принимали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При анализе данных антропометрических показателей, состояния здоровья, течения беременности, родов и результатов лабораторного обследования матерей детей обследованных групп выявлен ряд особенностей, что представлено в таблице 2. У матерей крупновесных детей был статистически значимо ниже возраст ( $p = 0,012$ ) при сопоставимом стаже СД1 ( $p = 0,600$ ) и прегравидарном ИМТ ( $p = 0,324$ ). Прибавки массы за время беременности была существенно выше у матерей младенцев макросомов (Гр1 — 14,0 (11,0–16,5) кг, Гр2 — 11,0 (8,0–15,0) кг,  $U = 1672,5$ ,  $p = 0,007$ ). МТ женщин накануне родов составила 84,0 (72,7–93,0) кг в Гр1, 77,0 (70,0–83,0) кг в Гр2,  $U = 1643,0$ ,  $p = 0,005$ . Статистически значимо различались массы тела при рождении первых доношенных детей в группах наблюдения ( $U = 189,0$ ,  $p < 0,001$ ). Группы были сопоставимы с учетом класса, способа инсулинотерапии, потребности в инсулинах накануне родов у матерей ( $p > 0,05$ ). Анализ лабораторных показателей женщин выявил статистически значимые различия в исследуемых группах по уровням глюкозы в 1-м триместре беременности ( $p < 0,001$ ), гликированного гемоглобина во 2-м и 3-м триместрах беременности ( $p = 0,013$  и  $p = 0,016$ ). В течение беременности матерей Гр1 значимо выше была частота регистрации гипертензивных расстройств ( $p = 0,024$ ). Операция кесарева сечения выполнена у 64 (87,1 %) женщин Гр1 и 58 (91,4 %) Гр2 ( $\chi^2 = 4,06$ ,  $p = 0,044$ ). Установлено повышение содержания лептина крови как в сыворотке крови женщин (15,0 (8,0–21,0) нг/мл и 8,0 (6,0–15,0) нг/мл соответственно,  $U = 534,0$ ,  $p = 0,036$ ), так и в пуповинной крови (23,0 (13,0–52,0) нг/мл и 9,0 (4,0–19,0) нг/мл,  $U = 635,0$ ,  $p < 0,001$ ) при отсутствии различий в содержании адипонектина ( $U = 691,5$ ,  $p = 0,912$ ) и витамина D ( $U = 1467,5$ ,  $p = 0,930$ ).

Таблица 2 — Характеристика состояния здоровья, течения беременности, родов и результатов лабораторного обследования матерей новорожденных обследованных групп, Me (Q1–Q3) или абсолютное число, %

Показатель	Группа 1		Статистическая значимость различий
	$n = 67$	$n = 68$	
Возраст матери, лет	27,0 (25,0–30,0)	29,5 (26,0–33,0)	$U = 1706,0$ ; $p = 0,012$
Прегравидарная МТ, кг	68,0 (60,0–77,0)	66,0 (59,5–70,5)	$U = 1948,5$ ; $p = 0,148$



Окончание табл. 2

Показатель	Группа 1		Статистическая значимость различий
	<i>n</i> = 67	<i>n</i> = 68	
Рост, м	1,66 (1,62–1,70)	1,65 (1,60–1,70)	$U = 2136,5; p = 0,535$
Прегавидарный ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,3 (22,6–27,7)	23,9 (22,4–26,1)	$U = 2053,0; p = 0,324$
Прибавка МТ за беременность, кг	14,0 (10,0–16,5)	11,0 (8,0–15,0)	$U = 1672,5; p = 0,007$
МТ накануне родов, кг	84,0 (72,7–93,0)	77,0 (70,0–83,0)	$U = 1643,0; p = 0,005$
Стаж СД, лет	13,0 (8,0–17,0)	14,0 (7,5–18,0)	$U = 2158,5; p = 0,600$
Глюкоза крови в 1-м триместре, ммоль/л	6,05 (4,90–8,85)	4,90 (4,15–5,97)	$U = 1044,0; p < 0,001$
НВА1с до беременности, %	7,2 (6,0–8,7)	7,1 (6,3–8,0)	$U = 767,0; p = 0,903$
НВА1с, %:			
в 1-м триместре беременности	6,9 (6,2–7,9)	6,9 (6,1–7,8)	$U = 1815,5; p = 0,944$
во 2-м триместре беременности	6,7 (6,2–7,4)	6,0 (5,6–6,9)	$U = 1444,0; p = 0,013$
в 3-м триместре беременности	6,8 (6,4–7,6)	6,4 (5,9–7,2)	$U = 1624,5; p = 0,016$
Уровень НВА1с за время беременности более 6,5 %	49 (32,3)	38 (28,2)	$\chi^2 = 4,38; p = 0,036$
Помповая инсулиноterapia	9 (6,67)	16 (11,85)	$\chi^2 = 2,28; p = 0,131$
Доза инсулина накануне родов, МЕ/кг	0,80 (0,60–0,92)	0,80 (0,70–0,92)	$U = 2211,0; p = 0,771$
Беременность по счету	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	$U = 2134,5; p = 0,529$
МТ первого ребенка, г	3850 (3580–4210)	3355 (2970–3550)	$U = 189,0; p < 0,001$
Гипертензивные расстройства	22 (32,8)	11 (16,2)	$\chi^2 = 5,07; p = 0,024$
Плацентарная недостаточность	17 (25,4)	15 (22,1)	$\chi^2 = 0,205; p = 0,651$
Анемия беременных	19 (28,4)	20 (29,4)	$\chi^2 = 0,018; p = 0,893$
Роды по счету	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	$U = 2146,5; p = 0,564$
Роды:			
первые	34 (50,7)	42 (61,8)	$\chi^2 = 10,26; p = 0,017$
вторые	32 (47,8)	18 (26,5)	
третьи	1 (1,5)	7 (10,3)	
четвертые	0 (0)	1 (1,5)	
Операция кесарева сечения	64 (87,1)	58 (91,4)	$\chi^2 = 4,06; p = 0,044$
Холестерин, ммоль/л	6,35 (5,30–7,20)	6,00 (5,10–6,80)	$U = 1206,5; p = 0,098$
Триглицериды, ммоль/л	3,4 (2,5–4,8)	3,0 (2,4–4,1)	$U = 1777,5; p = 0,395$
ЛПВП, ммоль/л	1,9 (1,5–2,3)	1,9 (1,5–2,2)	$U = 1798,5; p = 0,545$
ЛПНП, ммоль/л	4,3 (3,2–5,1)	4,1 (3,2–4,7)	$U = 1762,5; p = 0,432$
Лептин, нг/мл	15,0 (8,0–21,0)	8,0 (6,0–15,0)	$U = 534,0; p = 0,036$
Адипонектин, мкг/мл	16,6 (10,4–26,8)	18,9 (10,9–25,4)	$U = 691,5; p = 0,912$
ИФР-1, нг/мл	335 (210–460)	435 (120–585)	$U = 61,5; p = 0,551$
Витамин Д, нг/мл	13,2 (10,1–17,6)	14,3 (9,1–21,0)	$U = 1467,5; p = 0,930$
Лептин пуповинной крови, нг/мл	23,0 (13,0–52,0)	9,0 (4,0–19,0)	$U = 635,0; p < 0,001$

Проведен анализ всех факторов, предположительно влияющих на риск рождения крупновесных детей у матерей с СД1, что отражено в таблице 3. Максимальную статистическую значимость влияния на вероятность формирования крупной массы тела у обследованных доношенных новорожденных среди дихотомических факторов имели гипертензивные расстройства во время беременности (ОШ 2,533 (95% ДИ 1,113–5,767),  $p = 0,027$ ). Остальные выявленные значи-

мые факторы (возраст матери, МТ матери накануне родов, гестационная прибавка МТ, МТ при рождении первого sibса, глюкоза матери в 1-м триместре и НВА1с в 3-м триместре беременности, холестерин сыворотки матери накануне родов) — количественные, поэтому отношение шансов (ОШ) показывает не отношение между группами, а отношение прогнозов при изменении значения фактора на единицу (например, для МТ накануне родов — на килограмм).

Таблица 3 — Значимость факторов, ассоциированных с вероятностью рождения крупновесного для гестационного возраста ребенка у матери с СД 1-го типа

Фактор	ОШ	95% ДИ ОШ	Статистическая значимость различий
Возраст матери, лет	0,909	0,842–0,981	0,014
Стаж СД, лет	0,980	0,935–1,028	0,409
Прегравидарный ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,977	0,606–1,575	0,923
Прибавка МТ за беременность, кг	1,101	1,023–1,184	0,010
Масса тела накануне родов, кг	1,040	1,010–1,071	0,010
НВА1с, %:			
во 2-м триместре беременности	1,323	0,955–1,831	0,092
в 3-м триместре беременности	1,447	1,024–2,122	0,037
Средний уровень НВА1с за время беременности более 6,5 %	2,024	0,982–4,171	0,056
Глюкоза крови в 1-м триместре беременности, ммоль/л	1,349	1,121–1,623	0,002
Беременность по счету	0,844	0,587–1,214	0,360
Масса тела первого ребенка, г	1,002	1,001–1,003	0,002
Гипертензивные расстройства	2,533	1,113–5,767	0,027
Роды по счету	0,949	0,560–1,609	0,847
Холестерин сыворотки матери накануне родов, ммоль/л	1,344	1,025–1,762	0,032
Лептин:			
сыворотки матери накануне родов	1,034	0,994–1,076	0,099
пуповинной крови	1,035	1,012–1,057	0,002

Математическая модель определения вероятности рождения крупновесного ребенка у матери с СД1 разработана на основе мультивариантной логистической регрессии. В качестве предикторов для математической модели рассматривались все выявленные факторы риска в разных сочетаниях. Выбор наилучшего варианта основывался на достижении максимальных уровней значимости коэффициентов логистической регрессии и максимальной диагностической точности. В окончательную модель вошли четыре предиктора: возраст матери, глюкоза крови в 1-м триместре беременности, масса тела и общий холестерин сыворотки матери накануне родов. Однако,

поскольку данные факторы являются количественными показателями, имеющими непропорциональное влияние на вероятность прогнозируемого события, они были преобразованы в дихотомические показатели, что отражено в таблице 4. Категоризация переменных произведена по методу cut point [7], основанному на поиске максимума отношения шансов в точке разделения положительного и негативного прогнозов. Полученная нами точка отсечения уровня глюкозы превышает целевые значения гликемического контроля у пациенток с СД1 во время беременности (менее 5,3 ммоль/л натощак, перед едой и сном, через 3 ч после еды) [2].

Таблица 4 — Категоризация факторов, ассоциированных с крупновесностью для гестационного возраста ребенка от матери с СД 1-го типа

Фактор	ОШ	95% ДИ ОШ	Статистическая значимость различий
Возраст матери менее 31 года	3,840	1,750–8,427	0,001
МТ матери накануне родов более 83 кг	4,219	1,976–9,007	<0,001
Глюкоза крови в 1-м триместре беременности более 5,5 ммоль/л	3,617	1,680–7,783	0,001
Холестерин сыворотки матери накануне родов более 6,8 ммоль/л	3,486	1,399–8,687	0,007

Разработанная математическая модель определения вероятности рождения крупновесного ребенка у матери с СД 1-го типа (таблица 5) имеет следующие характеристики:  $-2LL = 104,4$ ,  $R^2 = 0,398$ ,  $\chi^2 = 36,05$ ,  $p < 0,001$ .

Таблица 5 — Переменные в уравнении модели определения вероятности рождения крупновесного для гестационного возраста ребенка у женщины с СД 1-го типа

Показатель	Параметры мультивариантной модели		
	<i>B</i>	Exp ( <i>B</i> ) (95% ДИ)	<i>P</i> -уровень
Возраст матери менее 31 года	1,821	6,180 (2,099–18,200)	0,001
МТ матери накануне родов более 83 кг	1,506	4,509 (1,551–13,114)	0,006
Глюкоза крови в 1-м триместре беременности более 5,5 ммоль/л	1,151	3,163 (1,210–8,265)	0,019
Холестерин сыворотки матери накануне родов более 6,8 ммоль/л	1,294	3,649 (1,167–11,410)	0,026
Константа	-2,497	0,082	0,000

Вероятность рождения крупновесного для гестационного возраста ребенка у женщины с СД1 можно вычислить по формуле

$$p = \frac{e^{(-2,497+1,821X_1+1,506X_2+1,151X_3+1,294X_4)}}{1 + e^{(-2,497+1,821X_1+1,506X_2+1,151X_3+1,294X_4)}}$$

где  $p$  — интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей;  $e$  ( $\approx 2,718$ ) — основание натурального логарифма;  $X_1$  — возраст матери менее 31 года;

$X_2$  — масса тела матери накануне родов более 83 кг;  $X_3$  — глюкоза венозной крови женщины в 1-м триместре беременности более 5,5 ммоль/л;  $X_4$  — холестерин сыворотки матери накануне родов более 6,8 ммоль/л; числа перед значениями переменных  $X_1$ – $X_4$  — коэффициенты логистической регрессии.

На рисунке представлена ROC-кривая диагностических характеристик для разработанной математической модели. Полученной ROC-кривой соответствовало значение AUC, равное  $0,823 \pm 0,041$  (95% ДИ 0,743–0,903),  $p < 0,001$ , что свидетельствует об очень хорошем качестве математической модели [7]. Таким образом, диагностическая точность модели составила 82,3 % (95% ДИ 74,3–90,3). На основании полученной ROC-зависимости были проанализированы соотношения чувствительности и специфичности для различных значений интегрированного результата регрессионного вычисления в качестве диагностического порога, согласно которым значение 0,596 и более явилось оптимальной величиной, определяющей возникновение макросомии с наибольшей вероятностью (чувствительность 76,8 %, специфичность 69,6 %).

На основе разработанной модели построена классификационная схема, в соответствии с которой факторам с учетом их вклада в вероятность формирования макросомии присваиваются баллы, которые затем суммируются, а полученный результат сравнивается с пороговым значением. В таблице 6 представлены значения баллов и пороговое значение их суммы для разработанной классификации.

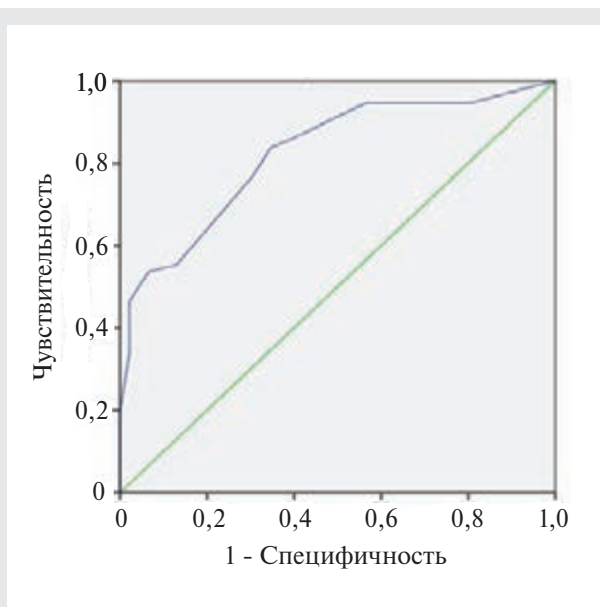


Рисунок — ROC-анализ качества разработанной модели вероятности крупновесного для гестационного возраста ребенка у женщины с СД 1-го типа

Таблица 6 — Классификационная схема

Фактор	Балл	Пороговое значение суммы баллов
Возраст матери менее 31 года	8	$\Sigma \geq 15$
Масса тела матери накануне родов более 83 кг	7	
Глюкоза крови в 1-м триместре беременности более 5,5 ммоль/л	9	
Холестерин сыворотки матери накануне родов более 6,8 ммоль/л	11	

По данной классификационной схеме получено 48 истинноположительных результатов (ИП), 28 — истинноотрицательных (ИО), 18 — ложноположительных (ЛП), 8 — ложноотрицательных (ЛО). Соответственно, классификационная схема обеспечивает чувствительность 85,7 %, специфичность 60,9 %, ПЗПРТ 72,7 %, ПЗОРТ 77,8 %, отношение правдоподобия (ОП) положительного результата (LR+) 2,19, LR– 0,23, точность 74,5 %. Показатель LR+ был более 2, а ОП отрицательного результата теста (LR–) — менее 0,5, что характеризует клиническую значимость разработанной модели прогнозирования как полезную и обосновывает возможность применения в качестве диагностического теста для прогнозирования крупновесности к сроку гестации при синдроме ребенка от матери с сахарным диабетом 1-го типа.

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. По результатам монофакторного регрессионного анализа статистически значимыми факторами, ассоциированными с крупновесностью к сроку гестации у доношенных детей от матерей с СД 1-го типа, являются возраст матери, МТ матери накануне родов, гестационная прибавка МТ, МТ первого ребенка, содержание глюкозы в первом триместре беременно-

сти, уровень гликированного гемоглобина в третьем триместре беременности, гипертензивные расстройства во время беременности, уровень холестерина сыворотки крови матери и содержание лептина в пуповинной крови.

2. Факторами, идентифицированными для вероятности диагностики крупновесного ребенка при многофакторном регрессионном анализе, были возраст женщины, уровень глюкозы в первом триместре беременности, масса тела и холестерин сыворотки матери накануне родов. Комплексная оценка совокупности антропометрических, анте- и перинатальных предикторов обеспечивает точность прогнозирования. Диагностическая точность разработанной мультивариантной математической модели составила 82,3 % (95% ДИ 74,3–90,3).

3. Разработанная классификационная схема, позволяющая посредством подсчета баллов 4 факторов с пороговым значением суммы баллов 15 и более, позволяет с высокой чувствительностью (85,7 %) и точностью (74,5 %) прогнозировать рождение ребенка крупновесного для гестационного возраста у женщины с СД 1-го типа, что обосновывает целесообразность их использования в организациях здравоохранения всех технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Республике Беларусь.

### Список цитированных источников

1. Сукало, А. В. Большевесные новорожденные дети: перспективы физического развития и состояния здоровья / А. В. Сукало, Г. Ф. Елиневская, В. А. Прилуцкая. — Минск : Беларус. навука, 2016. — 87 с.
2. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Клинические рекомендации / И. И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23, № 1S. — С. 42–113.
3. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control / К. Cyganek [et al.] // Endocrine. — 2017. — Vol. 55, № 2. — P. 447–455.
4. Higher rates of large-for-gestational-age newborns mediated by excess maternal weight gain in pregnancies with Type 1 diabetes and use of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple dose insulin injection / F. Hauffe [et al.] // Diabet. Med. — 2019. — Vol. 36, № 2. — P. 158–166.
5. Alexander, L. D. Predictors of large-for-gestational-age birthweight among pregnant women with type 1 and type 2 diabetes: a retrospective cohort study / L. D. Alexander, G. Tomlinson, D. S. Feig // Can. J. Diabetes. — 2019. — Vol. 43, № 8. — P. 560–566.
6. The Global Health network [Electronic resource]. — Mode of access: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>. — Date of access: 25.05.2022.
7. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие для врачей / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. ; под ред. В. П. Леонова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 216 с.



## The role of prenatal factors associated with large for gestational age in from mothers with diabetes mellitus

*Prylutskaya V.*

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

The purpose of the study was to develop a model for determining the probability of large newborns birth based on the anamnestic and clinical characteristics of mothers and the characteristics of the course of gestational process with the background of type 1 diabetes mellitus (DM). 135 full-term newborns from mothers with type 1 diabetes were examined: 67 large for gestational age and 68 appropriate for gestational age. The primary event studied was the infant's body weight greater than the 90th percentile for a given gestational age and sex. Based on multivariate regression analysis, it was found that the most significant factors associated with the birth of an overweight child were the woman's age, glucose levels in the first trimester of pregnancy, body weight and serum cholesterol of the mother on the eve of child-birth. The diagnostic accuracy of the developed model was 82.3 % (95% CI 74.3–90.3),  $p < 0.001$ . Threshold values were calculated and a classification scheme was created that allows, based on the sum of points, to calculate the probability of large body weight in newborns from mothers with type 1 diabetes, for the timely correction of diagnostic and treatment measures.

**Keywords:** newborn, syndrome of infant of a diabetic mother, large for gestational age, body weight, prenatal factors.

*Поступила 15.06.2022*

УДК 616.98-008.1-036.8-06

## ИММУННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Доценко Э. А.<sup>1</sup>, Захарова А. Г.<sup>1</sup>, Фомина Е. Г.<sup>2</sup>, Кабанова Ю. А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Тяжелые бактериальные инфекции — пневмонии тяжелого течения, инфекционный эндокардит, сепсис — являются одними из наиболее распространенных причин госпитализации пациентов. Оценка прогноза течения и исходов тяжелых бактериальных инфекций является ключом к повышению выживаемости пациентов. Известно о ведущей роли иммунитета макроорганизма в выздоровлении от инфекционных заболеваний. Помимо состояния системы иммунитета важную роль в иммунной защите играет состояние липидного обмена. Нарушения липидного обмена, в частности гипохолестеринемия, встречается достаточно часто при различных иммунодефицитных состояниях, инфекционных заболеваниях. Представляет интерес возможность использования показателей метаболического обмена и иммунного статуса как прогностических маркеров при тяжелых бактериальных инфекциях. Цель исследования: изучить состояние иммунной системы и липидный профиль, а также выявить предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением бактериальной инфекции (пневмонии тяжелого течения, инфекционный эндокардит, сепсис и др.). В результате исследования выявлено, что у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями развиваются как

иммунные, так и метаболические нарушения. Показатели липидного профиля (ОХ, ЛПВП) и иммунного статуса (Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, В-лимфоциты и В1-клетки, «истощенные» Т-лимфоциты) могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятного исхода при данной группе заболеваний. Выявленные тенденции могут стать ключом к ранней диагностике неблагоприятного исхода и, соответственно, к своевременному началу интенсивной терапии с целью увеличения выживаемости в данной группе заболеваний.

**Ключевые слова:** бактериальная инфекция, иммунитет, холестерин, исход.

**Введение.** Тяжелые бактериальные инфекции — пневмонии тяжелого течения, инфекционный эндокардит, сепсис — являются одними из наиболее распространенных причин госпитализации пациентов. Данные заболевания проявляются тяжелым интоксикационным синдромом, гемодинамическими нарушениями, выраженной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, характеризуются неблагоприятным прогнозом и требуют проведения интенсивной терапии [1]. Несмотря на достигнутые успехи в части их ранней диагностики и лечения, остается достаточно высоким уровень неблагоприятных исходов. Именно поэтому оценка прогноза течения и исходов тяжелых бактериальных инфекций является ключом к повышению выживаемости пациентов.

Известно о ведущей роли иммунитета макроорганизма в выздоровлении от инфекционных заболеваний [2]. Изучение состояния системы иммунитета при бактериальных инфекциях проводилось многочисленными группами ученых в разных странах мира с начала 90-х годов прошлого века, когда начали активно внедряться иммунологические методы исследования с использованием проточных цитометров, стали доступны моноклональные антитела и зонды для идентификации широкого спектра молекул, развивались молекулярно-генетические методы исследования. Основное внимание исследователей в то время было сосредоточено на изучении функции клеток врожденного иммунитета: нейтрофилов, дендритных клеток, моноцитов, макрофагов, паттерн-ассоциированных рецепторов, а также растворимых факторов, секретируемых этими клетками [3]. Данные исследования, хотя и внесли ясность в понимание иммунопатогенеза бактериальных инфекций, не позволили установить четкие критерии, которые позволили бы прогнозировать исход заболеваний.

Оценка иммунного статуса проводится с целью идентификации нарушенного звена иммунной системы при первичных или вторичных иммунопатологических состояниях. По результатам иммунологического исследования можно поставить предварительный диагноз и

предположительно определить уровень повреждения иммунной системы. Поэтому изучение иммунофенотипа и функции клеток системы иммунитета при тяжелых бактериальных инфекциях представляет наибольший интерес для разработки методов прогнозирования их исходов.

Помимо состояния системы иммунитета, важную роль в иммунной защите играет состояние липидного обмена. Многочисленные работы показали, что липиды играют важную роль как в воспалительном, так и в иммунном ответах организма. Холестерин является не только основным компонентом клеточных мембран, но и определяет их функции. Он входит в состав специальных участков клеточной мембраны — липидных рафтов, которые играют важную роль в рецепторной передаче, межклеточных взаимодействиях, проникновении чужеродных агентов внутрь клетки [4]. При нехватке холестерина происходит дезинтеграция липидного рафта и тем самым нарушаются межклеточные взаимодействия, в том числе иммунологические синоптические связи между Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками [5]. Интересно отметить, что разные популяции Т-клеток содержат разное количество холестерина в липидных рафтах, что, вероятно, связано с их функциональными особенностями. Сниженный уровень холестерина влияет на ключевые функции иммунокомпетентных клеток (активацию, пролиферацию, осуществление цитотоксических функций, передачу сигналов).

Нарушения липидного обмена, в частности гипохолестеринемия, встречается достаточно часто при различных иммунодефицитных состояниях, инфекционных заболеваниях [8]. Гипохолестеринемия и ее взаимосвязь с различными патологическими состояниями широко обсуждается в научной литературе. При тяжелой внебольничной пневмонии изменение уровня общего холестерина и особенно снижение ХС-ЛПВП может свидетельствовать о неблагоприятном исходе заболевания, тем самым являясь критерием оценки тяжести состояния критических пациентов [9]. Патогенез таких метаболических изменений является достаточно сложным и многофакторным. При

бактериальных инфекциях липопротеины способны связывать и нейтрализовать грам+ и грам– компоненты бактериальной мембраны, такие как липополисахариды и липотейхоевая кислота (эндотоксины бактерий) и ослаблять липополисахарид-индуцированную воспалительную реакцию [6, 7]. Кроме того, они участвуют в иммунном ответе организма за счет наличия аполипипропротеинов (apoM) и способности к индукции синтеза пентраксина-3, которые являются важными медиаторами воспалительных реакций [10].

В связи с изложенным выше представляет интерес возможность использования показателей метаболического обмена и иммунного статуса как прогностических маркеров при тяжелых бактериальных инфекциях. А выявление возможных параллелей в системе «иммунитет–липидный обмен» поможет в прогнозировании течения и исхода данной группы заболеваний.

**Цель работы** — изучение состояния иммунной системы и липидный профиль, а также выявление предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением бактериальной инфекции (пневмонии тяжелого течения, инфекционный эндокардит, сепсис и др.).

**Материалы и методы.** В исследование включено 45 пациентов в возрасте 18–70 лет с тяжелым течением бактериальной инфекции (внегоспитальные пневмонии тяжелого течения, сепсис с различной локализацией первичного очага, гнойно-септические осложнения сахарного диабета). В группу сравнения включены пациенты ( $n = 21$ ) без признаков гнойно-воспалительного процесса сопоставимые по полу и возрасту, ИМТ. Средний возраст в основной группе составил 49 (18; 60) лет, в группе преобладали мужчины (соотношение мужчины/женщины 75,6 % (34)/24,4 % (11) соответственно). Средний ИМТ составил 27,0 (25,0; 29,0) кг/м<sup>2</sup>, что соответствует избыточной массе тела. Средний возраст в группе сравнения составил 53,2 (24,1; 62,4) года, соотношение мужчины/женщины 52,4 % (11) / 47,6 % (10) соответственно, со средним ИМТ 29,2 (25,1; 31,0) кг/м<sup>2</sup>. Пациенты отобраны согласно критериям включения/исключения. Исключены пациенты с декомпенсированной сопутствующей патологией (сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, эндокринной), злокачественными новообразованиями и заболеваниями крови, пациенты, принимающие статины, иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные — состояния, которые могут

вторично влиять на состояние иммунной системы и метаболический обмен. Все пациенты получали лечение в соответствии с клиническими протоколами. Забор крови для иммунологического исследования и липидограммы проводился не позднее 10 дня от начала заболевания. Иммунологическое исследование включало определение содержания основных и дополнительных субпопуляций лейкоцитов крови, «истощенных» Т-клеток, Т-клеток различных стадий дифференцировки (наивные — клетки центральной памяти — эффекторные клетки — терминально-дифференцированные эффекторные клетки), субпопуляций В-клеток (CD5+В1-клетки, клетки памяти). Для исследования показателей клеточного иммунитета, в том числе определения «истощенных» Т-лимфоцитов, использовались панели антител, в соответствии с инструкцией производителя (Exbio, Чехия); (Elabscience, США). Образцы клеток учитывали на цитофлуориметре FACSCalibur (США). Липидный профиль включал оценку уровня общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ). Кроме того, всем пациентам проведены общеклинические исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмма). Для оценки степени тяжести пневмонии использовалась шкала CURB-65, шкалы обследования при органной недостаточности, связанной с сепсисом SOFA.

Статистическая обработка проводилась при помощи пакетов прикладных программ Statistica 10, SPSS 20.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовался тест Колмогорова — Смирнова. Для сравнения двух групп из совокупностей с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента. При анализе данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические статистические методы. Средние значения количественных признаков при нормальном распределении представлялись в виде  $M \pm m$  ( $M$  — среднее выборочное,  $m$  — стандартное отклонение). Для величин, с отличным от нормального распределением, указывалась медиана ( $Me$ ) и межквартильный диапазон. Учитывая отсутствие в большинстве исследованных выборок нормального распределения, для обработки и сравнения групп данных использовали непараметрические методы. Значения показателей представлены в виде  $Me$  (25–

75), где  $Me$  — медиана, а 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентилей. Для сравнения двух независимых выборок применяли  $U$ -критерий Манна — Уитни. Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 5 % ( $p < 0,05$ ). Для выявления возможных прогностических показателей развития патологического процесса использовали ROC-анализ. Диагностическую значимость показателей оценивали с использованием параметра AUC (area under curve) — площадь под кривой (0,9–1,0 — отличная; 0,8–0,9 — очень хорошая; 0,7–0,8 — хорошая; 0,6–0,7 — средняя; 0,6 и меньше — неудовлетворительная). Для определения предикторов неблагоприятного исхода тяжелой бактериальной инфекции пациенты основной группы разделены на две группы согласно исходу заболевания (выздоровление/летальный исход), далее отобраны значения, обладающие наибольшей чувствительностью, оценка диагностической чувствительности и специфичности полученных тестов оценена при помощи четырехпольных таблиц.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования показали, что относительное содержание лимфоцитов у пациентов в обеих группах находилось в пределах диапазона физиологической нормы. Анализ показателей клеточного иммунитета группы пациентов с тяжелым течением бактериальной инфекции выявил достоверное снижение ( $p = 0,011$ ) количества Т-лимфоцитов до 69,1 % (57,7; 73,5) по сравнению с контрольной группой: 76,6 % (72,9; 78,5). Кроме того, установлено, что в основной группе статистически значимо снижено ( $p = 0,017$ ) количество Т-хелперов по сравнению с пациентами контрольной группы: 34,6 % (27,5; 42,7) и 45,0 % (41,7; 48,9) соответственно.

Для выявления возможных прогностических показателей развития неблагоприятного исхода патологического процесса использовали ROC-анализ. AUC уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов, рассчитанная с помощью ROC-анализа, у больных с тяжелым течением бактериальной инфекции составила 0,79 (95% ДИ 0,62–0,96) и 0,78 (95% ДИ 0,6–0,95), соответственно, что указывало на относительно высокое диагностическое значение показателей при данном состоянии.

У пациентов основной группы также наблюдалась тенденция к уменьшению количества естественных киллеров (НК-клеток): 7,4 % (6,1; 11,1) при 11,0 % (7,3; 13,8) в кон-

трольной группе, а также НКТ-клеток: 3,6 % (2,7; 5,0) при значении аналогичного показателя в группе контроля 4,5 % (3,6; 6,1); определялось достоверное снижение ( $p < 0,001$ ) содержания субпопуляции В1-клеток (CD19+ CD5+) (0,95 % (0,5; 1,6)) по сравнению с контрольной группой (3,72 % (3,29; 4,4)), при повышении процентного содержания В-лимфоцитов (CD19+) более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы (норма 6,8–15,9 %). Результаты ROC-анализа также показали, что AUC В1-лимфоцитов у пациентов с тяжелым течением бактериальной инфекции составила 0,94 (95% ДИ 0,85–1,0). Такой результат указывает на то, что данный показатель можно использовать как прогностический критерий тяжести течения бактериальной инфекции.

Анализ содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+ CD8+), соотношения CD4+/CD8+ субпопуляций, а также активированных Т-лимфоцитов (CD3+ HLA-DR+), несущих маркер «поздней активации» HLA-DR+, не выявил статистически значимых различий этих показателей в изучаемых группах.

Несмотря на то что регуляторные Т-клетки более устойчивы к апоптозу, чем обычные CD4+ Т-клетки, их содержание в основной группе было значимо ниже ( $p = 0,011$ ) по отношению к контрольной группе: 1,1 % (0,8; 2,1) и 2,5 % (2,0; 3,9) соответственно. При проведении ROC-анализа для Т-регуляторных клеток площадь под ROC-кривой составила 0,79 (95% ДИ 0,63–0,95).

Во время иммунного ответа у пациентов с тяжелым инфекционным заболеванием формируются антигенспецифические цитотоксические Т-лимфоциты («истощенные» Т-лимфоциты), которые характеризуются пониженной продукцией цитокинов и пролиферативной активностью. При анализе содержания «истощенных» Т-клеток у пациентов основной группы было выявлено существенное увеличение их доли в основной группе (8,9 % (7,1; 13,0)) по сравнению с контрольной группой: 1,9 % (1,7; 2,4), ( $p < 0,001$ ).

При исследовании метаболического обмена у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями выявлена тенденция к гипохолестеринемии (уровень ОХ составил 2,83 (2,3–3,3) ммоль/л) со снижением основных фракции липопротеинов — ХС-ЛПНП до 1,53 (0,97–2,04) ммоль/л, ХС-ЛПВП до 0,54 (0,37–0,8) ммоль/л, по сравнению с группой контроля, где данные показатели составили 4,04 (3,15–4,66) ммоль/л, 2,47 (1,89–



2,75) ммоль/л, 0,7 (0,6–0,875) ммоль/л соответственно (таблица 1). Выявленные тенденции подтверждают результаты имеющихся

исследований и указывают на выраженные метаболические изменения при данных заболеваниях.

Таблица 1 — Показатели липидного профиля у пациентов с бактериальными инфекциями тяжелого течения

Показатель [Ме 25–75 %]	Основная группа (n = 45)	Группа сравнения (n = 21)	Референтные значения, ммоль/л
Общий холестерин, ммоль/л	2,83 (2,3–3,3)	4,04 (3,15–4,66)	5,2–6,2
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,53 (0,97–2,04)	2,47 (1,89–2,75)	Менее 2,59
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,54 (0,37–0,8)	0,7 (0,6–0,875)	Мужчины — менее 1,0 Женщины — менее 1,2
Триглицериды, ммоль/л	1,47 (1,2–1,90)	1,69 (1,5–2,6)	Менее 1,7

\*  $p < 0,05$ .

Проанализированы основные общелабораторные данные и маркеры воспалительного процесса в группе с тяжелыми бактериальными инфекциями (уровень эритроцитов, гемогло-

бина, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, фибриногена, прокальцитонина) (таблица 2).

Таблица 2 — Общелабораторные данные и маркеры воспалительного процесса в группе с тяжелыми бактериальными инфекциями

Показатель [Ме 25–75 %]	Основная группа (n = 45)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,65 (3,2–4,1)
Гемоглобин, г/л	106 (93–130)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	203,9 (159–359)
СОЭ, мм/час	52,9 (43,5–60)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,4 (8,55–16,55)
Нейтрофилы палочкоядерные, $\times 10^9/л$	0,54 (0,32–0,56)
Нейтрофилы сегментоядерные, $\times 10^9/л$	8,21 (7,3–9,1)
Фибриноген, г/л	6,2 (5,5–7,2)
СРБ, мг/л	104 (55,4–217)
Прокальцитонин, мг/мл	4,23 (0,94–14,96)

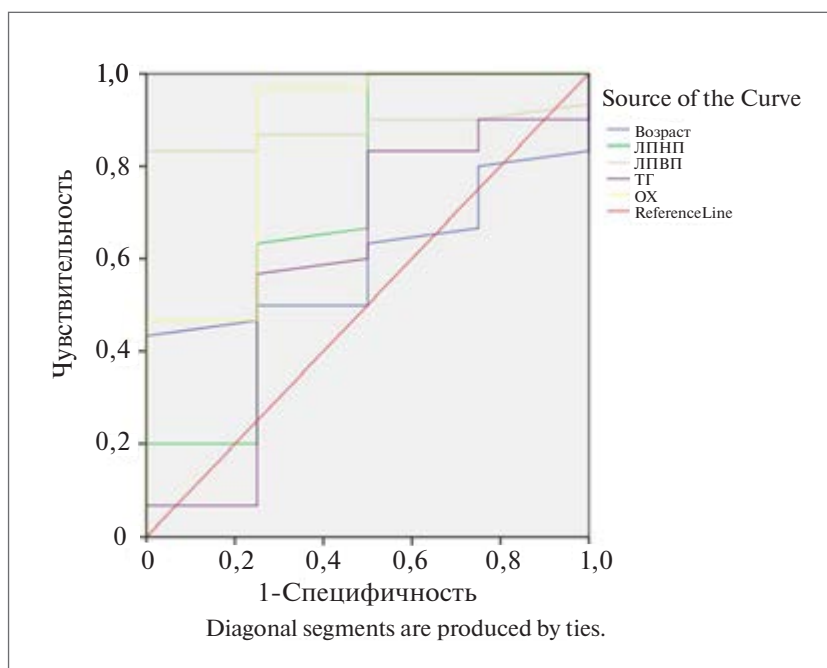
Как видно из таблицы 2, у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями имеет место тенденция к развитию анемии, лейкоцитоза с нейтрофилезом, повышение уровня СРБ, фибриногена, СОЭ и как показателя бактериальной этиологии воспаления — прокальцитонина. Выявленные изменения закономерны, характеризуют наличие, активность, предположительно этиологию инфекционного процесса.

При проведении ROC-анализа AUC уровня ОХ и ХС-ЛПВП у пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями составила 0,858 (95% ДИ 0,63–1,0) и 0,879 (95% ДИ 0,77–0,99) соответственно, что указывает на высокое диагностическое значение данных показателей при тяжелых бактериальных инфекциях и мо-

жет являться предиктором неблагоприятного исхода заболевания (рисунок).

При проведении ROC-анализа возраст пациента, уровень лейкоцитов, нейтрофилов, СРБ, СОЭ, прокальцитонина не позволил с доказанной точностью предсказать риск неблагоприятного исхода: AUC менее 0,6.

Для определения оптимального уровня ОХ, ХС-ЛПВП и наиболее значимых иммунологических показателей (Т-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток, В-лимфоцитов и В1-клеток, «истощенных» Т-лимфоцитов) отобраны показатели, обладающие наибольшей чувствительностью, диагностика чувствительности и специфичности полученных тестов оценена при помощи четырехпольных таблиц.



**Рисунок — Результаты ROC-анализа показателей липидограммы у пациентов с тяжелым течением бактериальных инфекций**

Выделены возможные иммунные и метаболические предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым течением бактериальной инфекции:

- снижение уровня ОХ менее 2,0 ммоль/л, в сочетании со снижением уровня ХС-ЛПВП менее 0,5 ммоль/л;
- снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3+)  $\leq 56\%$  (норма 64,9–83,5 %);
- значительное снижение (в 4 раза) Т-регуляторных клеток (CD4+CD25hi CD127-)  $\leq 0,6\%$  (норма 1,7–6,0 %);
- повышение процентного содержания В-лимфоцитов (CD19+) более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы (норма 6,8–15,9 %), на фоне снижения В1-клеток (CD19+CD5+)  $\leq 0,5$  (норма 1,1–3,9 %);
- значительное увеличение доли антиген-специфических цитотоксических «истощенных» Т-лимфоцитов более 8,0 % (норма 0,7–3,9 %).

Таким образом, результаты исследования указывают на развитие как иммунных, так и метаболических нарушений при тяжелых бак-

териальных инфекциях. Иммунные нарушения представлены снижением количества Т-клеток и некоторых субпопуляций, естественных киллеров при активации В-клеточного звена. Метаболические изменения проявляются развитием гипохолестеринемии, что подтверждает существующие исследования. При тяжелых бактериальных инфекциях возникающие изменения в системе «иммунитет–липидный обмен» взаимосвязаны и могут коррелировать с тяжестью заболевания.

**Заключение.** У пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями развиваются как иммунные, так и метаболические нарушения. Представляет интерес возможность использования показателей липидного и иммунного профилей в качестве предикторов неблагоприятного исхода при данной группе заболеваний. Выявленные тенденции могут стать ключом к ранней диагностике неблагоприятного исхода и, соответственно, своевременному началу интенсивной терапии с целью увеличения выживаемости в данной группе заболеваний.

### Список цитированных источников

1. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany / C. Fleischmann-Struzek [et al.] // Intensive Care Med. — 2018. — Vol. 44, № 11. — P. 1826–1835.
2. Optimization immunopharmacotherapy of pyoinflammatory diseases / V. Zemskova [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. — 2017. — Vol. 3, № 4. — P. 160–176.

3. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis / C. Munoz [et al.] // J. Clin. Invest. — 1991. — № 88 (5). — P. 1747-4.
4. Геннис, Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции / Р. Геннис ; пер. с англ.. — М. : Мир, 1997. — 624 с.
5. Weiss, G. Macrophage defence mechanisms against intracellular bacteria / G. Weiss, U. E. Schaibe // Immunol. Rev. — 2015. — Vol. 264, № 1. — P. 182–203.
6. Reconstituted HDL neutralizes gram-negative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood / T. S. Parker [et al.] // Infect. and Immun. — 1995. — Vol. 63, № 1. — P. 253–258.
7. Serum lipid profile and survival in patients with sepsis / A. Colangiulo [et al.] // Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases. — 2017. — № 27 (1). DOI: 10.1016/j.numecd.2016.11.041.
8. Alvarez, C. Lipids, lipoproteins and apoproteins in serum during infection / C. Alvarez, A. Ramos // Clin.-Chem. — 1986. — Vol. 32, № 1 (1). — P. 142–145.
9. The Intracellular Cholesterol Landscape: Dynamic Integrator of the Immune Response / M. B. Fessler [et al.] // Trends. Immunol. — 2016. — № 37 (12). — P. 819–830.
10. Long pentraxin 3, a key component of innate immunity, is modulated by HDL in endothelial cells / G. D. Norata [et al.] // Arterioscler. thromb. and vasc. Boil. — 2008. — Vol. 28, № 5. — P. 925–931.

## Immune and metabolic predictors of adverse outcome in patients with severe bacterial infection

*Dotsenko E. A.<sup>1</sup>, Zakharova A. G.<sup>1</sup>, Fomina E. G.<sup>2</sup>, Kabanova Ya. A.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup> State Institution "The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology", Minsk, Republic of Belarus*

Severe bacterial infections: severe pneumonia, infective endocarditis, sepsis are among the most common reasons for hospitalization of patients. Evaluation of the prognosis of the course and outcomes of severe bacterial infections is the key to improving patient survival. It's known about the leading role of the immunity of the macroorganism in the recovery from infectious diseases. In addition to the state of the immune system, the state of lipid metabolism plays an important role in immune protection. Lipid metabolism disorders, in particular hypocholesterolemia, occurs quite often in various immunodeficiency states, infectious diseases. Of interest is the possibility of using indicators of lipid metabolism and immune status as prognostic markers in severe bacterial infections. Purpose of the study: to study the state of the immune system and lipid profile, as well as to identify predictors of adverse outcomes in patients with severe bacterial infection (severe pneumonia, infective endocarditis, sepsis, etc.). The study revealed that patients with severe bacterial infections develop both immune and metabolic disorders. Indicators of the lipid profile (TC, HDL) and immune status (T-lymphocytes, T-regulatory cells, B-lymphocytes and B1-cells, depleted T-lymphocytes) can be used as predictors of an adverse outcome in this group of diseases. The identified trends can be the key to early diagnosis of adverse outcomes and, accordingly, timely initiation of intensive therapy in order to increase survival in this group of diseases.

**Keywords:** bacterial infection, immunity, cholesterol, outcome.

*Поступила 06.09.2022*

УДК 616-001.514

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕГМЕНТАРНЫМИ И МНОГООСКОЛЬЧАТЫМИ ДИАФИЗАРНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

Ванькович П. Э.<sup>1</sup>, Кезля О. П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Лечение сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов костей голени всегда относилось к сложным задачам травматологии. Это связано с неоднородностью повреждений, массивным разрушением мягких тканей и не только высокой частотой встречаемости данной патологии, но и значительным числом неблагоприятных функциональных исходов, достигающих от 9,3 до 18,5 %, а также длительными сроками реабилитации. Частота встречаемости данной травмы в настоящее время неуклонно растет: с одной стороны, рост числа дорожно-транспортных происшествий, с другой — улучшение средств пассивной безопасности автомобилей, защищающих жизненно важные органы и повышающих выживаемость пострадавших. На протяжении XX–XXI вв. ведется постоянный поиск новых методов лечения, позволяющих минимизировать возможные осложнения. В настоящей статье авторами проведен анализ лечения пациентов с сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени с применением гипербарической оксигенации (ГБО). ГБО — метод вспомогательной терапии, проводимый пациентам в барокамере в атмосфере чистого кислорода при искусственно созданном повышенном барометрическом давлении в течение определенного времени, который положительно влияет на результаты лечения пациентов с данным типом переломов.

**Ключевые слова:** сегментарные и многооскольчатые переломы голени, открытые и закрытые переломы, голень, гипербарическая оксигенация.

**Введение.** Диафизарные переломы костей голени составляют 15–41 % среди всех переломов и 32–61 % среди переломов длинных трубчатых костей. У пациентов с множественными и сочетанными повреждениями частота переломов данной локализации увеличивается в 2 раза, достигая 25 %. В структуре повреждений костей нижней конечности закрытые переломы костей голени составляют от 35 до 50 %, причем, по данным НИИСП им. Н. В. Склифосовского, закрытые переломы костей голени встречаются в 2 раза чаще открытых [1]. Это связано с увеличением количества дорожно-транспортных происшествий (21 % переломов голени) и популяризацией спорта среди жителей городов (48 % переломов при падении с высоты собственного роста) [2]. Переломы большеберцовой кости наиболее часто встречаются у молодых мужчин и женщин в постменопаузе и входят в состав сочетанных или множественных повреждений, являясь последствием высокоэнергетических травм.

Высокоэнергетическая травма — травма, наносимая объектами с высокой кинетической энергией, приводящей к обширному повреждению костей и мягких тканей с их последующей некротизацией.

Лечение диафизарных переломов большеберцовой кости относится к числу актуальных проблем современной травматологии в связи с неоднородным распределением мягких тканей и отсутствием мышечной прослойки по передней поверхности голени развитой фасцией, делящей мышцы голени на пространства и особенностями кровоснабжения. Закрытые переломы большеберцовой кости нередко сопровождаются такими осложнениями, как замедленная консолидация и образование ложных суставов. Для открытых переломов также характерны нагноения и краевые некрозы в области послеоперационных ран, остеомиелит. При развитии осложнений часто требуются повторные оперативные вмешательства, длительное медикаментозное лечение и реабилитация,



что значительно замедляет срок восстановления нормальной функции конечности, ухудшает прогноз выздоровления и ведет к инвалидизации пациентов. Так, по мнению Г. В. Залогуевой лишь 49–53 % пациентов с повреждениями голени полностью восстанавливают трудоспособность и возвращаются к ранее выполняемой трудовой деятельности [3]. Существует ряд факторов, влияющих на течение и исход процесса консолидации переломов и заживления ран. Их делят на немодифицируемые и поддающиеся коррекции, модифицируемые. К немодифицируемым факторам относят возраст и пол пациента, наличие сопутствующих заболеваний и повреждений, наркотическая и алкогольная зависимости, механизм травмы. Достоверно известно, что сопутствующие заболевания повышают риск развития осложнений при открытых переломах [4]. К модифицируемым относят: сроки установления диагноза, проведения первичной хирургической обработки и фиксации перелома, тип фиксатора, основные медикаментозные и вспомогательные методы лечения, влияние на адаптационные системы организма, курение, психологический настрой пациента и родственников, комплаентность пациента. Курение увеличивает риск несращения при открытых переломах голени на 37 %. Таким образом, своевременное качественное оказание медицинской помощи в полном объеме и профилактика послеоперационных осложнений играют ведущую роль в лечении пациентов с открытыми и закрытыми переломами костей голени. В настоящее время растет число пострадавших с тяжелыми открытыми и закрытыми травмами конечностей. Причинами этого являются, с одной стороны, рост числа дорожно-транспортных происшествий, с другой — улучшение средств пассивной безопасности автомобилей, защищающих жизненно важные органы и повышающих выживаемость пострадавших. Улучшение догоспитальной помощи и совершенствование интенсивной терапии также повышают выживаемость пострадавших после тяжелых высокоэнергетических травм, что делает актуальной проблему последующего лечения повреждений конечностей в этой группе.

При множестве дискуссий в рассмотрении показаний к раннему остеосинтезу нельзя также не упомянуть о большом количестве противоречивых суждений в определении конкретной лечебной тактики. Одним из источников таких противоречий является наличие в области перелома подвергшихся разной степени деструкции мягких тканей. Ссадины, отеки, фликтены и иные процессы создают реальные

предпосылки к развитию серьезных осложнений воспалительного плана. В таких ситуациях требуется раннее воздействие на организм вообще и на регенерирующие ткани в частности методов, обладающих так называемым адаптивным воздействием, среди которых нет равных гипербарической оксигенации. ГБО находит все более широкое применение в ортопедии и травматологии, так как позволяет сократить сроки лечения и достижения восстановления функции конечности. Стимулируя метаболизм, гипербарический кислород одновременно обеспечивает организм в достаточном количестве окислителем, чем создает реальную почву для более эффективного течения метаболических процессов в условиях улучшенной сопротивляемости организма инфекции.

Гипербарическая медицина существует более 300 лет. В 1644 г. Э. Торичелли изобрел барометрическую трубку, в 1653 г. Б. Паскаль подтвердил изменения барометрического давления при увеличении высоты, открыл законы гидростатики, Р. Бойль и Э. Мариотт в 1661, 1676 гг. открыли закон, связывающий объем и давление идеального газа. В 1662 г. английский врач Н. Хеншоу применил для лечения пациентов с патологией легких и пищеварительного тракта деревянную камеру, в которую воздух накачивался мехами от органа. В 1755 г. Дж. Блек открыл двуокись углерода, в 1775 г. Д. Пристли открыл кислород [1, 2]. Ученые прилагали значительные усилия, чтобы понять сущность сначала «сгущенного воздуха», а затем кислорода под повышенным давлением [3]. До 1791 г. в качестве барокамеры использовался водолазный колокол, пока англичанин Д. Смитон не изобрел камеру в виде стальной бочки, наполняемой сжатым воздухом при помощи насосов. Этот метод применяется до сих пор. Долгое время все соматические острые заболевания лечили с помощью повышенного давления, а хронические заболевания — с помощью пониженного давления воздуха. С появлением простых и дешевых способов получения в 30-х гг. XIX в. кислород в чистом виде стал активно применяться в медицине. В 1834 г. Junod описал положительный эффект действия кислорода под высоким давлением на человеческий организм. В 1876 г. Fontaine построил первую мобильную гипербарическую операционную, в которой было выполнено 27 операций. С 1860 г. по всей Европе начинают открываться центры гипербарической медицины.

В 1956 г. голландский хирург I. Voerema опубликовал результаты опытов на животных с применением барокамеры. Этот момент можно

считать началом становления ГБО в современном виде [4]. Итоги экспериментов были настолько многообещающими, что уже в 1959 г. в Амстердаме была построена большая барооперационная, где в том же году в условиях ГБО выполнили первую операцию на сердце.

Применение воздуха под повышенным давлением как терапевтического средства началось с середины XIX в., хотя первая лечебная барокамера, если ее можно так назвать, была построена в Англии еще в 1662 г.

Современный этап возрождения хорошо забытого старого начался со второй половины двадцатого столетия, уже непосредственно как метода ГБО, т. е. лечение именно кислородом под давлением. В конце предыдущего столетия и начале нынешнего метод получил широкое распространение во всем мире.

Совершенно не случайно Ф. Ваттель, один из авторов фундаментального руководства по гипербарической медицине под редакцией проф. Д. Матьё, вышедшего в 2005 г., во Франции писал: «В начале третьего тысячелетия гипербарическая медицина представляет собой область медицины, быстро развивающуюся во всем мире...».

Метод ГБО более 40 лет активно используется в медицинской практике отечественного здравоохранения, стран ближнего и дальнего зарубежья: России, Украины, США, Великобритании, Бельгии, Германии, Италии, Франции, Японии.

Метод ГБО применяется в 51 организации здравоохранения Республики Беларусь. В эксплуатации находится 80 одноместных барокамер для ГБО нескольких модификаций.

Говоря иными словами, под воздействием ГБО в организме происходит перестройка в его функционировании, обусловленная специфическими адаптогенными свойствами метода, реализуемыми путем сочетания двух альтернативных по сути процессов: стимуляции метаболизма за счет агрессивных качеств и параллельного гипернасыщения тканей окислителем, т. е. привнесением субстрата, обеспечивающего возросшую потребность тканей в кислороде. Однако комплексный подход к оценке специфики влияния ГБО на организм вообще и на подвергшийся тяжелой травме в особенности не может не учитывать такие специфические свойства метода, как усугубление эндотоксикоза, дополнительная стимуляция перекисное окисление липидов с естественным истощением антиоксидантной защиты, неопределенность в плане возможного влияния на уровень нитрита азота [5], которые применительно к лечению рассматриваемой

патологии следует отнести к разделу отрицательных. Воздействие ГБО (в особенности на липидные структуры) непременно отражается на состоянии клеточных мембран, а это не что иное, как фактор, оказывающий непосредственное влияние на состояние клеток и в зоне регенерации, и в жизненно важных органах организма.

Улучшение репаративной регенерации костной ткани связано с комплексным воздействием ГБО на организм человека. Известно, что нормальная функция остеобластов возможна лишь при их хорошей оксигенации. Нормализация парциального давления кислорода в ишемизированных тканях и стабилизация регионарного кровообращения, уменьшение ацидоза и выраженности катаболической фазы регенерации, стимуляция неоангиогенеза в надкостнице и эритропоэза повышает жизнеспособность костной ткани в зоне повреждения способствуют образованию костной мозоли. Кислород необходим для выработки энергии в клетках и пролиферации, а также синтеза коллагена. В условиях гипоксии пролиферирующие клетки переходят на более низкий в энергетическом отношении обмен веществ: гликолиз с образованием в костной мозоли хрящевой ткани. В экспериментальном исследовании на кроликах подтверждено, что ГБО обладает стимулирующим действием на пролиферацию капилляров, реваскуляризацию ишемизированных тканей, увеличивает содержание ионов кальция в костном регенерате, стимулируя тем самым остеогенез. В литературе также имеются данные, что под воздействием ГБО в поврежденных тканях повышается содержание РНК и активность ферментов, активизируются клеточные элементы, синтетические и энергетические процессы в клетках [6].

Согласно исследованиям ряда зарубежных ученых гипербарическая оксигенация оказывает противовоспалительный эффект, вызывает активацию фибробластов и макрофагов, стимулирует неоангиогенез и имеет бактериостатический и бактерицидный эффект.

По данным отечественных ученых, парциальное давление кислорода в области перелома в процессе сеанса ГБО повышалось в 21,2 раза и сохранялась 3045 мин после сеанса, микроциркуляция увеличилась на 39 %, приближаясь к уровню здоровой конечности. По мнению авторов, для стимуляции остеогенеза необходим курс ГБО продолжительностью 10–13 сеансов, тогда как короткие курсы угнетают репарацию костной ткани [7].

При анализе литературы выявлено, что включение ГБО в комплекс лечения пациентов

с острой травмой конечностей оправдано, когда по локализации, тяжести и характеру повреждения предполагается развитие гнойно-септических осложнений и замедленная консолидация перелома: оскольчатые, множественные повреждения костей, переломы с обширным повреждением мягких тканей, переломы в зонах с плохим кровоснабжением, диафизарные переломы длинных трубчатых костей.

Среди иностранных авторов ведутся дискуссии по поводу показаний, сроков начала и длительности курса ГБО, показателей изопрессии. Согласно 13 изданию рекомендаций The Undersea and Hyperbaric Medical Society, изданному в 2014 г., в число показаний к баротерапии входят: ожоги, краш-синдром, компартмент-синдром и другие повреждения, сопровождающиеся острой ишемией конечности, остеомиелит, состояния, требующие костной пластики и пересадки тканей. Однако эти показания дополняются в разных странах мира. Так, в Китае переломы и ложные суставы являются показаниями второй линии для назначения ГБО. В России, где по данным К. К. Jain существует более 60 крупных клинических центров с отделениями ГБО и более 1300 функционирующих барокамер, один из самых больших списков показаний к ГБО-терапии. На сегодняшний день в утвержденный список показаний входят переломы конечностей и с нарушениями кровообращения, замедленная консолидация, переломы у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеомиелит. Этот список дополняется в каждом крупном медицинском учреждении на основании данных, полученных сотрудниками при исследованиях [2, 3].

По рекомендации М. В. Strauss лечение следовало начинать в острый период после травмы и проводить по следующей схеме: 1–2-й день — 3 сеанса, 3–4-й день — 2 сеанса, 5–6-й день — один сеанс при изопрессии 2–2,4 АТА [4].

Так, G. Vouachour рекомендовал проводить по 2 сеанса продолжительностью 90 мин в течение 6 дней с момента травмы при давлении 2,5 АТА [5].

Ответом на лечение считалось регрессирование отека и стабилизация метаболических нарушений.

Согласно критериям American Heart Association открытые переломы и краш-синдром относятся к первой линии показаний к применению ГБО [1].

Однако дискуссионным остается вопрос о количестве рекомендуемых сеансов у пациентов с открытыми и закрытыми переломами

костей голени, не выявлена связь между методом окончательной фиксации перелома, сеансами ГБО и сроками сращения костных отломков. При многообразии методов диагностики жизнеспособности мягких тканей нет универсального метода, отвечающего современным требованиям, отсутствует стандартизированный подход к их применению. Это подчеркивает актуальность изучения проблемы лечения переломов костей голени с применением метода гипербарической оксигенации и поиска новых методов мониторинга эффективности данной методики [2, 6].

Чтобы решить вопрос о целесообразности и допустимости курсовой ГБО-терапии при тяжелых повреждениях мягкотканых структур при переломах костей голени, нами будет проведено клиничко-лабораторное исследование, охватывающее динамическую оценку упомянутых видов обмена и изменений в морфологии и функции мембран клеток у пациентов с переломами костей голени в условиях консервативного и хирургического лечения.

Приведенные данные свидетельствуют об актуальности данной проблемы и необходимости проведения научных разработок в этом направлении с целью внедрения их в практическое здравоохранение для улучшения результатов лечения пациентов с высокоэнергетической травмой костей голени.

**Цель работы** — повышение эффективности хирургического лечения сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов костей голени путем использования гипербарической оксигенации.

**Материалы и методы.** Нами проанализированы результаты лечения пациентов с сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени у 40 пациентов, проходивших лечение в травматолого-ортопедических отделениях УЗ «Минская областная клиническая больница» (МОКБ) с 2010 по 2022 г. Пациенты были разделены на две клинические группы: 1 — сравнения (30 пациентов), лечившиеся с применением компрессионно-дистракционного остеосинтеза (КДО) по классической схеме и 2 — исследуемая группа (10 пациентов), дополнительно прошедшие на протяжении лечения курс гипербарической оксигенации из 10 сеансов в режиме 0,5 АТИ, изопрессия 40–45 мин. Все группы, сопоставимые по возрасту, полу, характеру и механизму травмы, типам переломов ( $p \geq 0,05$ ).

Удельный вес таких переломов за десять последних лет на фоне общего числа переломов костей голени в МОКБ составил 3,0 (1,3–3,4) %, а среди диафизарных переломов голени

8,2 (3,1–8,7) %. Медианный возраст пациентов на момент хирургического вмешательства составил 41 (32–48) год.

Анализировались по 4-балльной шкале следующие клинические показатели:

1. Выраженность болевого синдрома оценивали при помощи визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) (купирование боли с помощью инъекций анальгетиков, применение пероральных препаратов, без необходимости коррекции ощущений, без боли в покое и при ходьбе).

2. Величины отека мягких тканей (в см прироста обхвата голени).

3. Ограничение амплитуды движений в голеностопном суставе (с шагом по 15 град.).

4. Наличие и распространение локальных кровоизлияний в мягких тканях.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием табличного редактора Microsoft Excel 2018 и Statistika 10, а также по методу Каплан — Мейера.

**Результаты и их обсуждение.** Интра- и послеоперационной летальности не было. Все

прооперированные пациенты выписаны на амбулаторное лечение на 14–16 суток послеоперационного периода.

Выраженность болевого синдрома оценивали при помощи ВАШ, при использовании которой пациент на прямом отрезке от 0 до 100 мм точкой отмечал уровень той боли, которую он испытывал в месте перелома. Начало отрезка (0) означает полное отсутствие боли, конец отрезка (100) — это самая максимальная боль. Оценка проводилась перед операцией и через 12 месяцев после вмешательства. Статистически значимой разницы по полу, возрасту и продолжительности послеоперационного наблюдения в обеих группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Средний показатель ВАШ в исследуемой группе до операции составил  $68,4 \pm 10,2$ ; после операции —  $13,4 \pm 6,9$ . Аналогичный показатель ВАШ в группе сравнения до операции —  $68,6 \pm 9,2$ ; после операции —  $28,2 \pm 6,7$  (таблица 1). Анальгетический эффект курса ГБО после травмы, по-видимому, связан с противовоспалительным эффектом после применения гипероксии.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика групп пациентов с использованием показателей шкалы ВАШ

Группа	До операции	После операции
Исследуемая ( $n = 10$ )	$69,5 \pm 10,4$	$13,4 \pm 6,9$
Сравнения ( $n = 32$ )	$69,7 \pm 9,1$	$29,2 \pm 6,9$

Одним из показателей интенсивности воспалительной реакции тканей у пациентов с переломами костей голени является величина отека голени. У обследуемых группы сравнения в

процессе лечения отек практически не уменьшился, в то время как в исследуемой группе после курса ГБО возросло число пациентов с приростом обхвата голени менее 4 см (рисунок 1).

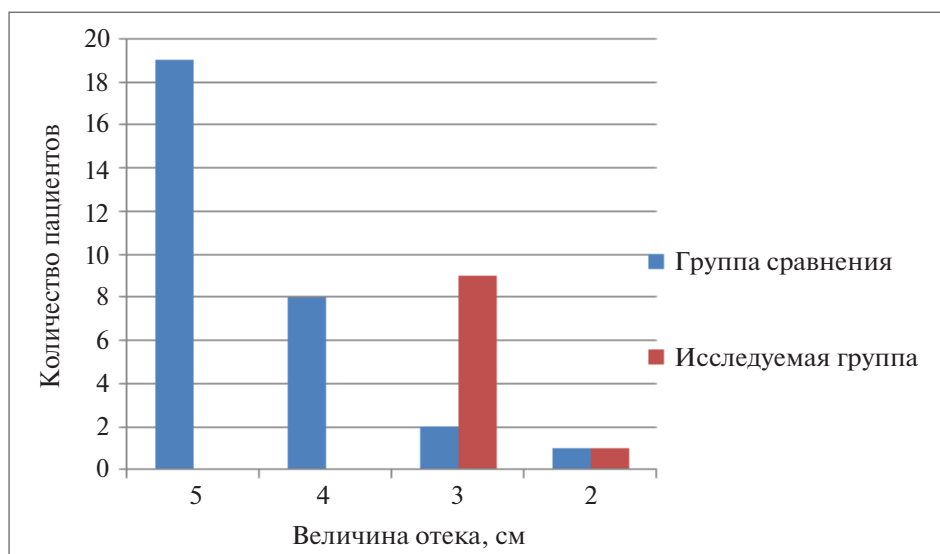


Рисунок 1 — Распределение пациентов в зависимости от величины отека тканей голени в исследуемой и контрольной группах



Применение ГБО практически не повлияло на наличие и величину локальных кровоизлияний в мягкие ткани поврежденной голени.

Одним из осложнений лечения переломов голени является развитие контрактур голеностопного сустава. Оно связано с повреждением

мышц и длительным снижением их сократительной способности, а также последующей частичной гипокинезией поврежденной конечности. Применение ГБО уже в первые недели лечения привело к уменьшению выраженности контрактур голеностопного сустава (рисунок 2).

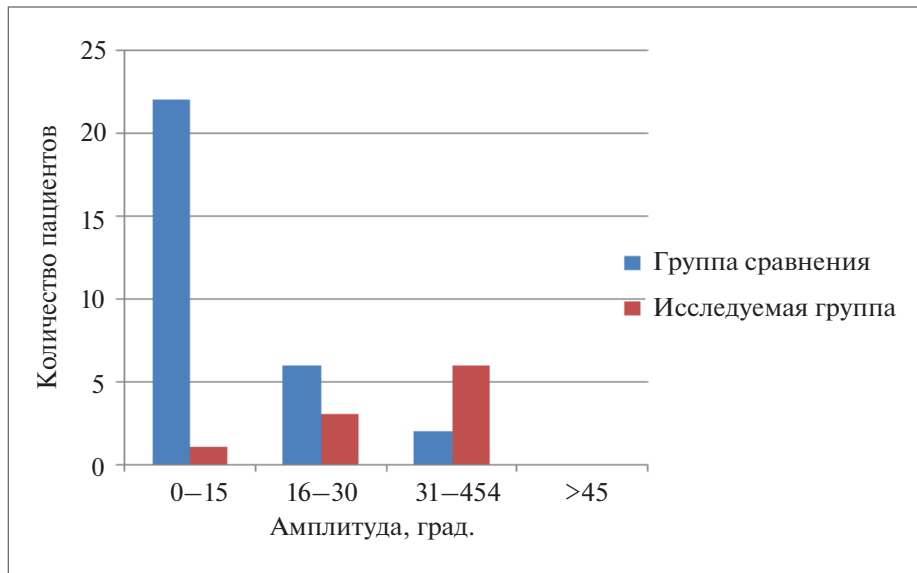


Рисунок 2 — Распределение пациентов в зависимости от сохранения амплитуды движений в голеностопном суставе в группе сравнения и в исследуемой группе

Таким образом, применение курса ГБО в процессе лечения пациентов с закрытыми переломами костей голени в условиях отсутствия ишемизированных тканей способствует уменьшению отека, снижению выраженности болевого синдрома. При применении ГБО быстрее рассасывается гематома и восстанавливается амплитуда движений в голеностопном суставе. Интенсивность болевого синдрома уменьшается уже после 4–6 сеансов ГБО и практически не зависит от тяжести травмы. На основании проведенного сравнительного исследования лечения пациентов с переломами костей голени исследуемой группы (с 10-дневным курсом ГБО) выявлено сокращение общего срока нетрудоспособности по сравнению с пациентами группы сравнения на 2 недели ( $p < 0,01$ ) за счет сокращения периода функциональной реабилитации.

**Заключение.** Таким образом, при комплексном лечении пациентов с сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени применение ГБО снижает количество интра- и послеоперационных осложнений и степень инвалидизации пациен-

тов, а также способствует профилактике гнойно-септических осложнений, ускоряет процесс нормализации микроциркуляции в ишемизированных тканях и восстановления костной плотности, что позволяет сократить сроки реабилитации пациента.

Кроме того, разработанная методика обеспечила более выраженное уменьшение болевого синдрома, что подтверждалось более выраженным (на  $14,3 \pm 0,9$ ;  $p < 0,01$ ) снижением среднего показателя шкалы ВАШ. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности применения ГБО при переломах костей голени.

Однако дискуссионным остается вопрос о количестве рекомендуемых сеансов у пациентов с сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени, не выявлена связь между методом окончательной фиксации перелома, сеансами ГБО и сроками сращения костных отломков. При многообразии методов диагностики жизнеспособности мягких тканей нет универсального метода, отвечающего современным требованиям, отсутствует стандартизированный подход к их при-

менению. Это подчеркивает актуальность изучения проблемы лечения переломов большеберцовой кости с применением метода гипербарической оксигенации и поиска новых методов мониторинга эффективности данной методики.

#### Список цитированных источников

1. Селицкий, А. В. Современные аспекты лечения сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов большеберцовой кости (обзор литературы) / А. В. Селицкий // Экстр. медицина. — 2015. — № 4. — С. 103–111.
2. Селицкий, А. В. Ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения пациентов со сложными сегментарными и многооскольчатыми переломами большеберцовой кости / А. В. Селицкий, О. П. Кезля // Медицинский журнал. — 2020. — № 4. — С. 100–109.
3. Давыдкин, Н. Ф. Заживление закрытого перелома при применении гипербарической оксигенации / Н. Ф. Давыдкин // Ортопедия и травматология. — 1977. — № 2. — С. 7–8.
4. Иванов, П. А. Лечение открытых переломов длинных костей конечностей у пострадавших с множественной и сочетанной травмой / П. А. Иванов, А. М. Файн, О. А. Диденко // Материалы VII съезда травматологов-ортопедов России. — Самара, 2006. — 398 с.
5. Гинзбург, Р. Л. Экспериментальное и клиническое применение кислорода под повышенным давлением в барокамере / Р. Л. Гинзбург, Ю. Г. Шапошников, Б. Я. Рудаков. — М. : Медицина, 1975. — 112 с.
6. Краснов, А. Ф. Гипербарическая оксигенация при лечении переломов / А. Ф. Краснов, М. Н. Давыдкин // Медицина. — 2010. — № 4. — С. 30–33.
7. Church, D. F. Oxidative stress following traumatic brain injury in rats / D. F. Church, M. E. Carey, W. A. Pryor // Surgical Neurology. — 1997. — № 6. — С. 575–581.

## The use of hyperbaric oxygenation in the complex treatment of patients with segmental and multi-fragmented fractures of the lower leg bones

*Vankovich P. E.<sup>1</sup>, Kezlya O. P.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”,  
Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics”,  
Minsk, Republic of Belarus*

Treatment of segmental and multi-fragmented diaphyseal fractures of the lower leg bones has always been a difficult task of traumatology. This is due to the massive destruction of soft tissues and not only the high frequency of occurrence of this pathology, but also a significant number of adverse functional outcomes, reaching from 9.3 % to 18.5 %. The occurrence of this injury is currently steadily increasing. In this article, the authors analyzed the treatment of patients with segmental and multi-fragmented diaphyseal fractures of the lower leg bones using hyperbaric oxygenation.

**Keywords:** segmental and multi-splintered fractures of the lower leg, open and closed fractures, lower legs, hyperbaric oxygenation.

*Поступила 14.06.2022*



УДК 616.24-002.17-02-092-071

## КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТТЕРНОВ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯХ

Лукашевич А. А.<sup>1</sup>, Юдина О. А.<sup>2</sup>, Дюсьмикеева М. И.<sup>1</sup>,  
Давидовская Е. И.<sup>3</sup>, Богуш Л. С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр»  
Управления делами Президента Республики Беларусь,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр  
пульмонологии и фтизиатрии»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Интерстициальные легочные болезни с широким спектром нозологических форм в настоящее время являются перспективной моделью для поиска новых подходов к прогнозу и терапии определенных типов фиброза легких. Особый интерес представляет изучение их клинических и морфологических характеристик для выделения различных типов фиброзирующих процессов. Разделение фиброза легких на множественные формы в гистологической классификации обусловлено различиями в механизмах его возникновения и течения. Все интерстициальные легочные болезни должны быть диагностированы с помощью синоптической междисциплинарной оценки клинических, рентгенологических и морфологических критериев.

**Ключевые слова:** идиопатические интерстициальные пневмонии, фиброз легких.

**Введение.** «Интерстициальные легочные болезни» — общий термин для разнообразной и сложной группы, состоящей из более чем 300 неопухолевых заболеваний легких [1]. Скорость развития легочного фиброза и связанных с ним проявлений клинических изменений при разных интерстициальных легочных болезнях существенно различается. При изучении процессов фиброзирования легких установлено существование общих механизмов его прогрессирования при различных интерстициальных легочных болезнях [2]. Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) — наиболее широкая группа нозологических форм, входящих в структуру интерстициальных легочных болезней.

По определению идиопатическая интерстициальная пневмония характеризуется расширением интерстициального компартмента воспалительными клетками. В большинстве случаев фибротические изменения представлены в виде аномального отложения коллагена или пролиферации фибробластов, способных к синтезу коллагена. Новаторская классифика-

ция идиопатических интерстициальных пневмоний по клинически значимым группам, разработанная Averill Liebow, претерпела некоторые изменения и в 2001 г. было принято международное соглашение ATS и ERS, в котором приведена клинико-морфологическая характеристика 7 типов ИИП: 1) идиопатический фиброзирующий альвеолит (идиопатический легочный фиброз); 2) неспецифическая интерстициальная пневмония; 3) криптогенная organizing пневмония; 4) острая интерстициальная пневмония; 5) респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких; 6) десквамативная интерстициальная пневмония; 7) лимфоидная интерстициальная пневмония [3].

Важный принцип, разработанный Averill Liebow, заключается в том, что в классификации представлены гистологические модели, а не отдельные диагностические единицы. Тем не менее, соответствующая гистологическая классификация значительно определяет дифференциальную диагностику с точки зрения потенциальной этиологии. Каждая из моделей

может встречаться в различных клинических контекстах, что имеет значение для лечения и прогноза [4]. Выделение гистологических паттернов, соответствующих определенным морфологическим изменениям в легочной ткани, позволит обосновать «вероятностный» подход к диагнозу и во многих случаях позволит определить тактику дальнейшего обследования пациента.

**Цель работы** — проведение анализа клиничко-анамнестических данных и результатов морфологической идентификации фиброзирующих паттернов у пациентов с интерстициальными легочными болезнями.

**Материалы и методы.** В группу исследования были включены 80 пациентов, проходивших лечение в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии в 2013–2018 гг. Из архива центра были отобраны медицинские карты пациентов с интерстициальными легочными болезнями, содержащие данные морфологического исследования ткани легкого ( $n = 80$ ). Для пересмотра и морфологической идентификации фиброзирующих паттернов из архива патоморфологического отделения Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии были отобраны парафиновые блоки и гистологические препараты операционного материала легких тех же пациентов.

Отбор медицинских карт для ретроспективного исследования осуществлялся согласно установленному перечню критериев включения: наличие рентгенологического паттерна диссеминации, установленного по данным компьютерной томографии высокого разрешения; наличие морфологически верифицированного диагноза заболевания, входящего в группу интерстициальные легочные болезни; исключение профессиональных и бытовых воздействий; исключение системных заболеваний соединительной ткани, проявлений лекарственной токсичности и лучевого фиброза.

Возраст пациентов колебался от 29 до 83 лет; из 80 пациентов было 52 (65 %) мужчины и 28 (35 %) женщин. Ряд пациентов — трудоспособного возраста — 37 (46,25 %) от выборки в целом, что указывало на социальную значимость проблемы прогноза и лечения фиброза легких при интерстициальных легочных болезнях. Большинство пациентов поступали на стационарное лечение в срок от 5 до 22 месяцев от момента возникновения ухудшения субъективного состояния здоровья.

На основе собранной информации сформирована электронная база данных. Данные

сведены в таблицы и обработаны с помощью программы Microsoft Excel.

В качестве основных методов клиничко-инструментального обследования пациентов применялись: осмотр пациентов и сбор анамнестических данных, рентгенография, компьютерная томография высокого разрешения.

В качестве метода забора материала легочной ткани использовалась видеоассоциированная трансторакальная биопсия 2 и/или 4 и/или 6 и/или 10 сегментов одного из легких с диссеминированным поражением. Выбор сегмента определялся наиболее оптимальным доступом к патологически измененным тканям легкого. Количество биоптатов варьировало от 1 до 4.

Пересмотр отобранных микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, проводили на микроскопе Leica DM 2500 в проходящем свете. Более глубокий и детальный анализ случаев идиопатических интерстициальных пневмоний обусловлен увеличивающимся количеством случаев фиброза легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями, что требует стандартизации подхода к оценке фиброзирующих паттернов.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов морфологического исследования проводился в соответствии с разработанным протоколом, в котором оценивалась альвеолярная, бронхиолярная, сосудистая архитектуры, выраженность, плотность, состав воспалительного инфильтрата, наличие и состав гранулем, наличие и количество лимфоидных фолликулов. Также в каждом образце были отмечены локализация и выраженность фибротических изменений, состав внеклеточного матрикса. При исследовании данных компьютерной томографии высокого разрешения, сопоставлении результатов с гистологической картиной на малом увеличении в группе пациентов с фиброзом легких ( $n = 80$ ) были выделены следующие фибротические паттерны: обычная интерстициальная пневмония (соответствовала идиопатическому легочному фиброзу) у 24 пациентов (30 %); неспецифическая интерстициальная пневмония у 21 пациента (26,25 %); криптогенная организующаяся пневмония у 6 пациентов (7,5 %); десквамативная интерстициальная пневмония у 6 пациентов (7,5 %); лимфоидная интерстициальная пневмония у 1 пациента (1,25 %). Принадлежность морфологических изменений к нескольким фибротическим паттернам отмечалась у 22 пациентов (27,5 %) (таблица 1).



Таблица 1 — Распределение фибротических изменений в легких у пациентов с интерстициальными легочными болезнями по гистологическим паттернам ( $n = 80$ )

Гистологический паттерн	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Обычная интерстициальная пневмония	24	30
Неспецифическая интерстициальная пневмония	21	26,25
Криптогенная организирующаяся пневмония	6	7,5
Десквамативная интерстициальная пневмония	6	7,5
Лимфоидная интерстициальная пневмония	1	1,25
Несколько фибротических паттернов	22	27,5

У 24 пациентов (30 %) с выраженными фибротическими изменениями был выделен паттерн обычной интерстициальной пневмонии. Средний возраст пациентов составил —  $59,7 \pm 5,6$  лет. Клинически все пациенты данной группы имели жалобы на одышку и непродуктивный приступообразный кашель. Среди больных преобладали мужчины — 15 человек (62,5 %). Деформация ногтевых фаланг в виде «барабанные палочки» отмечалась у 5 пациентов (18,51 %). Во всех случаях период от начала появления симптомов до обращения к врачу превышал 6 месяцев.

На рентгенограмме грудной клетки отмечались уменьшение объема легочного пространства и субплевральные ретикулярные затемнения, увеличивающиеся от верхушки к основанию легких. У 3 (11,11 %) пациентов с гистологически верифицированным диагнозом идиопатического легочного фиброза имелась неизменная рентгенологическая картина. При компьютерной томографии высокого разрешения у 23 пациентов (85,18 %) отмечались макрокистозные ячеистые структуры в сочетании с тракционными бронхоэктазами. Признаки формирования сотового легкого выявлялись в 48,14 % случаев (у 13 пациентов). Как правило, результаты визуализации были неоднородны: участки фиброза чередовались с участками нормального легкого.

При гистологическом исследовании у всех пациентов патологические изменения особенно были выражены в той части легочной ткани, которая прилежала к субплевральным нижним долям. При этом изменения самой плевры у 25 (92,59 %) пациентов были минимальны. В 68 % (17 пациентов) отмечалась мозаичность морфологических изменений в паренхиме легких, что позволяло в небольшом участке наблюдать все фазы патологического процесса: интактную ткань, отек и инфильтрацию интерстиция и альвеол, зоны пролиферации фибробластов и участки сотового легкого. Более чем в полови-

не случаев — 14 пациентов (51,85 %) — были отмечены более поздние изменения, к которым относились метаплазия эпителия бронхиол, гиперплазия альвеолярных пневмоцитов и коллапс альвеол. Зоны фиброза представляли собой коллагеновые ацеллюлярные участки, местами встречались узлы-агрегаты с активной пролиферативной функцией фибробластов и миофибробластов — фибробластический очаги. В их состав входили веретенообразные остроконечные клетки, расположенные вдоль альвеолярных перегородок. Фибробластические очаги встречались как в зоне воспаления, так и в зонах фиброза у всех пациентов данной группы.

При сравнении с другими фибротическими паттернами обычная интерстициальная пневмония отличалась превалированием фибротических процессов над воспалительными, отсутствием аккумуляции клеток воспаления в альвеолярном пространстве (рисунок 1).

На долю неспецифической интерстициальной пневмонии пришлось 26,25 % (21 пациент). Средний возраст пациентов составил —  $52,3 \pm 7,2$  года; гендерное распределение представляло 11 (52,38 %) женщин и 10 (47,62 %) мужчин; 12 (57,14 %) пациентов предъявляли жалобы на одышку при незначительной физической активности; 17 (80,95 %) пациентов отмечали приступообразный непродуктивный кашель.

При визуализирующих методах исследования вовлечены были нижние доли легкого, но выраженный апикобазальный градиент, наблюдаемый при обычной интерстициальной пневмонии, отсутствовал. Исследование методом компьютерной томографии высокого разрешения выявляло субплевральное и довольно симметричное распределение легочных поражений. У 12 (57,14 %) пациентов наблюдались тракционные бронхоэктазы — расширение бронхов и бронхиол, вызванное неравномерным сморщиванием легочной ткани вслед-

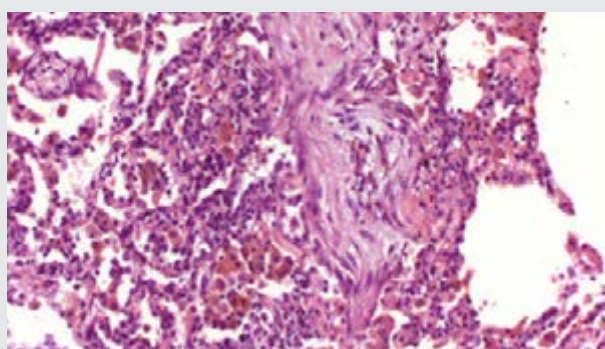
стве фибротических изменений. Также отмечались очаговые затемнения по типу матового стекла в сочетании с неправильными линейными или мелкими ретикулярными затемнениями и рассеянными микроузелками. У 5 (23,81 %) пациентов участки матового стекла являлись единственным проявлением заболевания.

Патоморфологические изменения у всех пациентов при неспецифической интерстициальной пневмонии характеризовались как воспалительными проявлениями, так и фиброзом альвеолярных перегородок. В целом гистологическая картина при неспецифической интерстициальной пневмонии напоминала изменения, наблюдаемые при обычной интерстициальной пневмонии. Основной гистологической характеристикой, наблюдаемой при неспецифической интерстициальной пневмонии, являлась однообразность сочетания воспалительных и фибротических процессов, в то время как при обычной интерстициальной пневмонии они носили отчетливо гетерогенный характер, т. е. не встречались сходные поля воспаления и фиброза легочной ткани. Клеточный состав воспалительного инфильтрата состоял из лимфоцитов и плазматических клеток (рисунок 2).

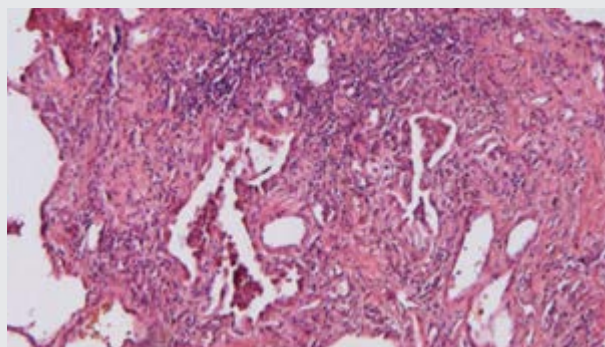
Криптогенная организуемая пневмония была выделена у 6 пациентов (7,25 %). Средний возраст пациентов составил  $49,3 \pm 4,3$  года. 4 (66,67 %) пациента связывали начало заболевания с гриппоподобными проявлениями: кашлем, повышением температуры тела, миалгией, недомоганием. Кашель носил продуктивный характер с выделением прозрачной бесцветной мокроты. В легких выслушивались локализованные или распространенные трескучие хрипы. Форма ногтевых фаланг не была изменена.

Рентгенограмма грудной клетки у пациентов с криптогенной интерстициальной пневмонией показывала односторонние или двусторонние пятнистые уплотнения небольшого размера. Однако консолидация при криптогенной интерстициальной пневмонии не свидетельствовала об активности процесса, а являлась результатом внутриальвеолярной пролиферации фибробластов, которая скорее была связана с предшествующей респираторной инфекцией. У 3 пациентов на рентгенограмме грудной клетки обнаруживались узелковые затемнения. Легочные объемы у всех пациентов были сохранены.

По результатам компьютерной томографии высокого разрешения изменения в легких



**Рисунок 1 — Паттерн обычной интерстициальной пневмонии. Микроскопическое исследование: очаговый фиброз с ремоделированием легочной архитектуры, слабо выраженное воспаление в интерстиции, наличие фибробластического очага организуемой соединительной ткани (H&E, ×200)**

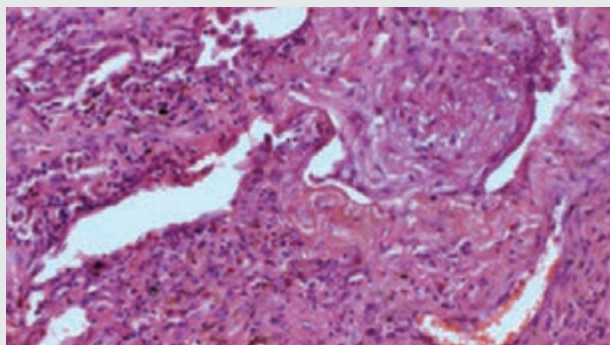


**Рисунок 2 — Паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии. Микроскопическое исследование: равномерное распределение воспалительного инфильтрата, состоящего преимущественно из лимфоцитов и плазматических клеток, выраженный фиброз, интерстиция легочной ткани (H&E, ×100)**

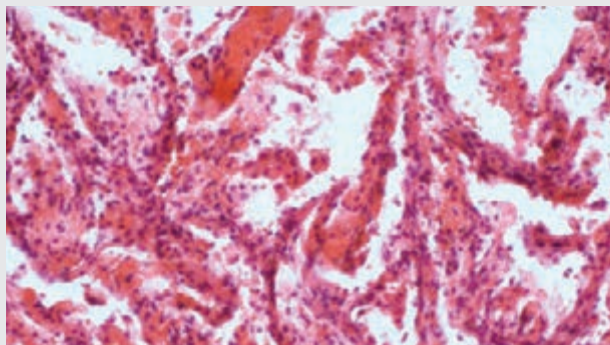
имели место периферического (у трех пациентов) или перибронхиального распространения (у трех пациентов), чаще поражались нижние доли легкого.

К основным гистологическим признакам организуемой пневмонии относились наличие разрастаний грануляционной ткани в альвеолярных ходах и альвеолах. Данные пролиферации фибробластов являлись причиной возникновения воспалительного внутриальвеолярного экссудата. Как правило, наблюдалось очаговое поражение легких с сохранением легочной структуры. Грануляционная ткань была одновозрастная и содержала небольшое

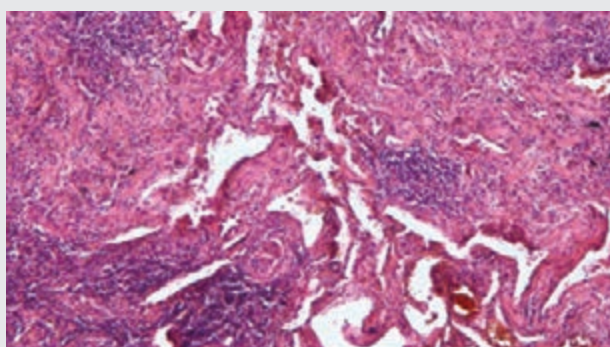




**Рисунок 3 — Паттерн криптогенной организуемой интерстициальной пневмонии. Микроскопическое исследование: в альвеолярном пространстве, а также альвеолярных ходах отмечаются полиповидные фибробластические очаги (H&E, ×200)**



**Рисунок 4 — Паттерн десквамативной интерстициальной пневмонии. Микроскопическое исследование: в альвеолярных пространствах отмечаются альвеолярные макрофаги, слущенный эпителий, фибротические изменения в интерстиции слабо выражены (H&E, ×200)**



**Рисунок 5 — Паттерн лимфоидной интерстициальной пневмонии. Микроскопическое исследование: в интерстиции отмечается наличие лимфоидных инфильтратов, формирующих лимфотические узелки (H&E, ×100)**

количество воспалительных клеток (рисунок 3).

Десквамативная интерстициальная пневмония была выделена у 6 пациентов (7,5 %). Средний возраст пациентов составил  $49,1 \pm 5,3$  лет, все пациенты были мужчинами. Заболевание проявлялось сухим кашлем и нарастающей одышкой в течение нескольких месяцев.

Рентгенологические изменения грудной клетки при десквамативной интерстициальной пневмонии были неспецифичны, в большинстве случаев выявлялись нечеткие затемнения. На компьютерной томографии высокого разрешения изменения у всех пациентов данной группы характеризовались диффузными затемнениями по типу матового стекла. Поражения локализовались в периферических и нижних долях легкого. Также у четырех пациентов (66,67 %) отмечались пространственно ограниченные неравномерные линейные затемнения и небольшие кистозные пространства, которые указывали на фиброзные изменения.

При гистологическом исследовании десквамативной интерстициальной пневмонии у всех пациентов имела место картина равномерного скопления и распределения в альвеолярном пространстве макрофагов. Большинство клеток в просвете альвеол были мононуклеарными, хотя в отдельных местах встречались многоядерные гигантские клетки. В альвеолярных перегородках четырех пациентов (66,67 %) при десквамативной интерстициальной пневмонии происходили минимальные изменения, которые характеризовались отложением коллагена с развитием воспалительного инфильтрата. Гиперплазия эпителиального покрова отмечалась только в отдельных местах. Однообразная картина гистологических изменений при десквамативной интерстициальной пневмонии позволяла дифференцировать ее с гетерогенной картиной при обычной интерстициальной пневмонии (рисунок 4).

Единственный случай лимфоидной интерстициальной пневмонии был представлен у женщины 32 лет. Клинические симптомы: кашель и одышка, увеличивались постепенно, субъективно в течение трех лет. Также пациентка отмечала боли в груди. В легких выслушивались трескучие хрипы.

Рентгенограмма грудной клетки у пациентки выявляла неспецифические признаки: двусторонние ретикулонодулярные затемнения. При компьютерной томографии высоко-

го разрешения отмечались двусторонние диффузные поражения, затемнения по типу матового стекла. Другой радиологической находкой являлись тонкостенные периваскулярные кисты. В отличие от субплевральных кистозных изменений нижних отделов легкого при обычной интерстициальной пневмонии, кисты при лимфоидной интерстициальной пневмонии располагались в паренхиме легкого по всей средней зоне легкого.

Паттерн лимфоидной интерстициальной пневмонии характеризовался диффузной инфильтрацией интерстиция лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами. Реактивные лимфоидные фолликулы распределялись по перибронхиолярным областям, в которых отмечалось выраженное воспаление (рисунок 5).

**Заключение.** Результаты гистологического исследования биоптатов легких пациентов с интерстициальными легочными болезнями определили различия в локализации патологи-

ческих процессов, частоте встречаемости и выраженности морфологических признаков, отражающих воспалительные и фибротические изменения в паренхиме легких. Возможность выделения объективных признаков для разделения гетерогенной группы интерстициальных легочных болезней на гистологические паттерны по типу фиброза легких обосновывает необходимость ориентироваться на результаты морфологического исследования при выборе тактики лечения пациентов и определения прогноза развития заболевания. Мы считаем, что мнение отдельных авторов [5], которые утверждают, что «нет оснований для выделения самостоятельных нозологических форм идиопатических интерстициальных пневмоний: ни клинических, ни функциональных, ни компьютерно-томографических, ни морфологических», не правомерно, так как подходы в терапии варьируют в зависимости от выявленных особенностей при клиническо-морфологическом сопоставлении.

#### Список цитированных источников

1. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W. D. Travis [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — № 188. — P. 733–748.
2. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis / D. Chanda [et al.] // *Mol. Aspects. Med.* — 2019. — № 65. — P. 56–69.
3. American Thoracic Society / European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus on the Idiopathic Interstitial Pneumonias // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165. — P. 277–304.
4. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом / Л. П. Ананьева [и др.] // *Научно-практическая ревматология.* — 2020. — № 58 (6). — С. 631–636.
5. Илькович, М. М. Идиопатические интерстициальные пневмонии / М. М. Илькович, Л. Н. Новикова // *Терапевтический архив.* — 2021. — Т. 93, № 3. — С. 333–336.

## Clinical and morphological characteristics of interstitial pulmonary diseases in various patterns of fibrosis

*Lukashevich A. A.<sup>1</sup>, Yudina O. A.<sup>2</sup>, Dyus'mikeeva M. I.<sup>1</sup>,  
Davidovskaya E. I.<sup>3</sup>, Bohush L. S.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution "Republican Clinical Medical Center" of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology", Minsk, Republic of Belarus*

Interstitial lung diseases with a wide range of nosological forms are currently a promising model for finding new approaches to the prognosis and treatment of certain types of pulmonary fibrosis. The study of their clinical and morphological characteristics has a particular interest to identify different types of fibrosing processes. The division of pulmonary fibrosis into multiple forms in the histological classification





is due to differences in the mechanisms of its occurrence and course. All interstitial lung diseases should be diagnosed using a synoptic multidisciplinary assessment of clinical, radiological, and morphological criteria.

**Keywords:** idiopathic interstitial pneumonia, fibrosis of the lungs.

*Поступила 05.09.2022*

УДК 618.3-06:616.15-007.64:615.225

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭЛАСТИЧЕСКОЙ КОМПРЕССИИ И ФЛЕБОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Можейко Л. Ф., Скобелева Н. Я., Роговой Н. А., Хрыщанович В. Я.*

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

**Реферат.** Беременность стоит в ряду ведущих причин развития венозной недостаточности у женщин вследствие обструкции венозного оттока беременной маткой и прогрессирующим воздействием гормонов плаценты на сосудистую стенку. Терапевтические мероприятия в период гестации обычно носят комплексный и неинвазивный характер и включают ношение медицинского компрессионного трикотажа, создание возвышенного положения нижних конечностей и назначение флеботропных лекарственных средств. Вместе с тем ни один из упомянутых методов лечения не имеет надежной валидации в рамках наблюдательных исследований и рандомизированных контролируемых испытаний, поэтому цель настоящего исследования заключается в оценке клинической эффективности эластической компрессии и флеботропной терапии у беременных с варикозной болезнью.

**Ключевые слова:** беременность, варикозная болезнь, венозная недостаточность, компрессионный трикотаж, флеботропная терапия.

**Введение.** Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБ) считается наиболее распространенной сосудистой патологией и встречается у 20–64 % населения, при этом женщины страдают венозным недугом в 1,5–2 раза чаще мужчин [1]. Патогенез хронических заболеваний вен (ХЗВ) — сложный и многофакторный процесс, наиболее полно изученный у пациентов с ВБ и включающий каскад молекулярно-клеточных изменений, вызванных веностазом. По мнению большинства специалистов, беременность является ведущей причиной развития варикозного синдрома, который в свою очередь приводит к венозной недостаточности и отеку нижних конечностей [2]. Во многом это обусловлено физиологической перестройкой системы нижней полой вены, сдавливанием разнокалиберных венозных коллекторов беременной маткой, прогрессирующим воздействием гормонов плаценты, повреждением сосудистой стенки [3]. ВБ в период гестации часто сопряжена с угрозой прерывания беременности,

эклампсией, плацентарными нарушениями, преждевременными родами, незапланированными оперативными пособиями и негативно сказывается на качестве жизни (КЖ) пациентов [4, 5]. Все это ставит разработку эффективной системы профилактики и лечения ВБ у женщин в ряд важных медико-социальных приоритетов.

Консервативное лечение хронических заболеваний вен (ХЗВ) заключается в использовании компрессионных чулок и медикаментозной терапии. Несмотря на эффективность эластической компрессии, пациенты часто испытывают сложности при ежедневном использовании медицинского трикотажа, что приводит к более низкой приверженности режиму лечения по сравнению с фармакотерапией. Флеботропные препараты оказывают системное действие на различные звенья патогенеза ХЗВ, приводя к улучшению КЖ пациентов и замедлению прогрессирования заболевания [6]. Вместе с тем комбинированное применение

ние компрессионной и флеботропной терапии не имеет надежной валидации в рамках обсервационных исследований и рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ).

**Цель работы** — оценка клинической эффективности эластической компрессии и флеботропной терапии у беременных с ВБ.

**Материалы и методы.** Исследование носило характер рандомизированного контролируемого проспективного слепого параллельного клинического с двумя группами беременных женщин. Изучаемая популяция включала беременных, которые находились под наблюдением в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» и «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко» г. Минска. Исследование было проведено в соответствии с основными принципами руководства

CONSORT и одобрено независимым этическим комитетом УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска (протокол № 14 от 24 декабря 2021 г.).

Для расчета необходимой выборки применяли Z-тест для двух пропорций, предполагающий случайный результат с надежностью 95 % (при уровне значимости 5 %), пределом ошибки 5 %, и мощностью 80 %. Минимальный размер выборки составил 27 женщин для каждой из сравниваемых групп. С учетом возможных «потерь» исследуемые группы были увеличены на ~10 %, в результате чего в них вошло по 30 беременных женщин. Потребовалось обследовать 100 беременных женщин, чтобы отобрать в РКИ запланированное количество ( $n = 60$ ) пациентов с ВБ (рисунок 1).

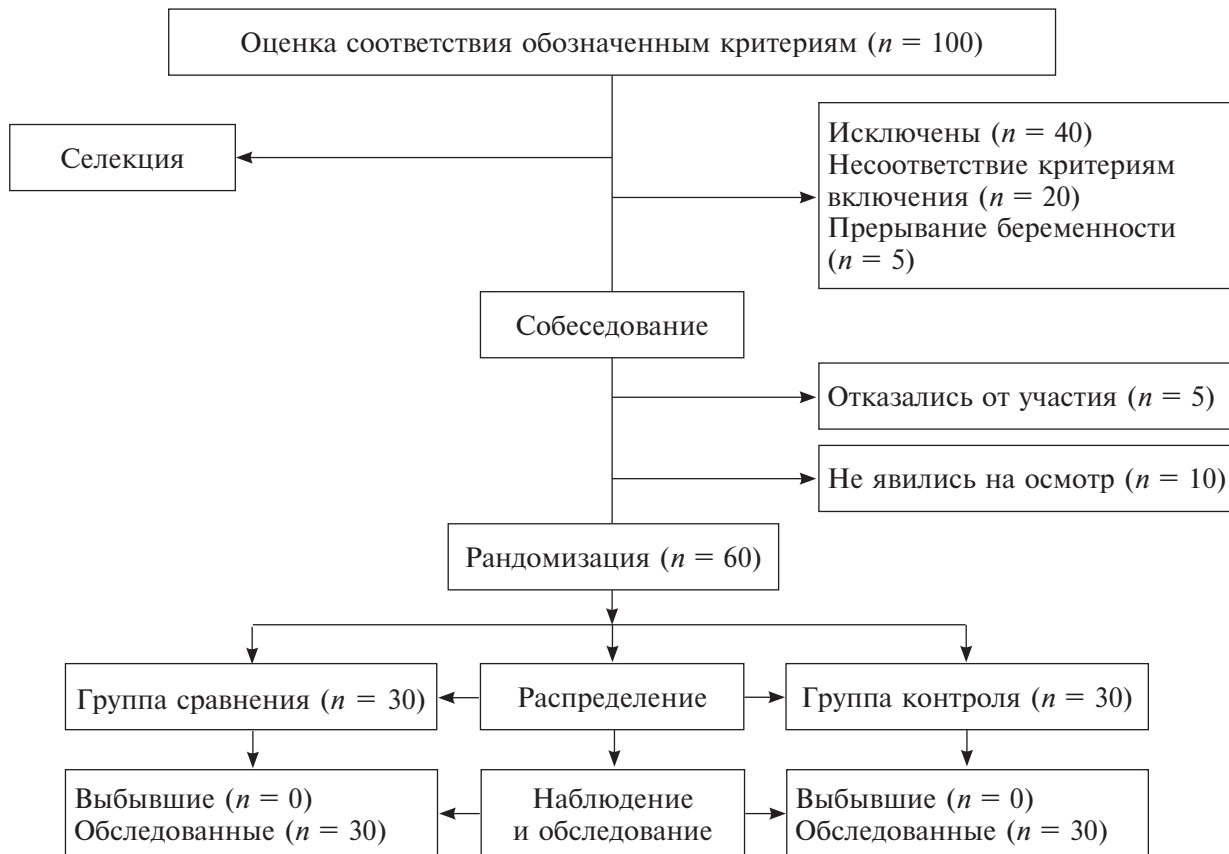


Рисунок 1 — Блок-схема дизайна исследования

В исследование были включены пациенты в возрасте 18–40 лет на сроке гестации 13–24 недели с С1–С3 классами ВБ по классификации СЕАР [7], которые подписали добровольное информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for

Medical Research Involving Human Subjects, 2013, пересмотренной секретариатом Всемирной медицинской ассоциации 5 мая 2015 г. Критериями исключения из исследования являлись тромбоз глубоких вен (ТГВ), подтвержденная тромбофилия, ассоциированная с высоким риском ТГВ и посттромботического

синдрома, послеоперационный рецидив ВБ, тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, применение эластической компрессии за 7 дней до включения в исследование, С4–С6 — клинические классы ВБ по CEAP, облитерирующие заболевания артерий и лимфатический отек, абсолютные противопоказания к выполнению физических упражнений согласно рекомендациям Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG).

Рандомизацию проводили в режиме онлайн с помощью веб-системы (URL: <https://generator-online.com/numbers/>) в соответствии с заданным количеством чисел и их диапазоном от 0 до 60, исключив повторения. Пациенты под номерами от 1 до 30 были включены в контрольную группу, от 31 до 60 — в основную группу. Пациенты первой группы использовали базовые терапевтические процедуры; у пациентов второй группы лечение дополняли ношением компрессионного трикотажа и приемом флеботропного препарата.

Базовые терапевтические мероприятия в обеих группах включали 10-минутные периоды отдыха в горизонтальном положении (на левом боку) после каждого часа пребывания пациенток неподвижно в положении стоя или сидя, создание возвышенного положения нижних конечностям во время ночного сна (1 см на каждый час, проведенный женщиной «на ногах» в течение дня), безопасные физические упражнения (ходьбу, езду на велотренажере, плавание, йогу, легкую гимнастику, пилатес, бег трусцой) продолжительностью 30 мин не менее 5 раз в неделю, ножные ванны в течение 30 мин (при температуре воды +26 °С...+30 °С) и 15-минутный восходящий контрастный душ утром и вечером с перепадом температуры от +35 °С до +20 °С.

В основной группе применялись компрессионные чулки 2-го класса стандарта RAL-GZ387 в течение 8–12 ч ежедневно на протяжении минимум двух месяцев. При определении индивидуального размера чулок учитывали следующие параметры: окружности надлодыжечной области, наиболее широкой части голени (икры), бедра на 5 см ниже ягодичной складки и длину от пятки до измерения на бедре. Пациенты получали устные и письменные инструкции о правилах использования медицинского трикотажа и ухода за ним. В течение всего периода наблюдения осуществляли ежедневный мониторинг (по телефону) регулярного ношения компрессионных чулок. Кроме того, назначали венотонизирующее лекарственное средство, содержащее сухой экстракт иглицы колючей — 150 мг в капсуле, геспере-

дина метилхалкон — 150 мг в капсуле и кислотоаскорбиновую — 100 мг в капсуле, по следующей схеме: по 1 капсуле внутрь после еды, запивая водой, два раза в день в течение 8 недель.

Акушерско-демографические характеристики пациентов, включая срок гестации, количество беременностей и родов, возраст, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), продолжительность ВБ подлежали учету и фиксации в электронной базе. Визуальный осмотр, физикальное обследование и фотографирование нижних конечностей выполняли в вертикальном положении в хорошо освещенном помещении в рамках двух визитов и временных периодов гестации (между 13–24 и 25–34 неделями беременности). Унифицированную оценку видимых изменений (клинического класса ВБ) осуществляли в соответствии с базовой версией клинико-этиологической анатомо-патологической классификации CEAP [7]. При осмотре выявляли объективные признаки ХЗВ — телеангиэктазии и ретикулярный варикоз (С1), варикозное расширение вен (С2), венозный отек (С3), гиперпигментацию и липодерматосклероз (С4), открытые или зажившие трофические язвы (С5–С6).

Установление степени тяжести клинических проявлений венозного заболевания проводили при помощи валидной шкалы *Venous Clinical Severity Score (VCSS)*, в которой были представлены десять объективных и субъективных показателей ВБ с соответствующей балльной оценкой. С целью определения интенсивности болевого синдрома в обозначенные выше временные промежутки использовали 10-балльную визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). Значение этой шкалы на уровне «0» соответствовало полному отсутствию боли, на уровне «10» — максимальной выраженности боли. При этом 1–3 балла считали слабой болью, 4–6 баллов — умеренной, 7–10 баллов — интенсивной болевой реакцией. Совокупный показатель КЖ определяли при помощи опросника *Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ-20)* по модифицированной формуле  $[(S - 20) \cdot 1,25]$ , где значение  $S$  соответствовало сумме баллов, полученных в результате ответов на каждый из 20 вопросов. При этом один балл свидетельствовал об отсутствии симптома или субъективных ощущений, в то время как пять баллов соответствовали их максимальной выраженности.

Определение окружности голени производили в условиях комнатной температуры (~23 °С) посредством измерительной ленты в одно и то же время (в интервале с 13.00 до

15.00) в ортостазе в двух точках: на 3 см выше медиальной лодыжки (А) и на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости (В).

Ультрасонографическое исследование (УСГ) проводили с помощью цветковых дуплексных ультразвуковых аппаратов Mindray M7 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd, КНР) и Samsung Medison SonoAce R7 (Samsung Medison Co. Ltd, КНДР) в различных режимах линейным датчиком 5–10 МГц. Протокол визуализации предполагал динамическую УСГ глубокой и поверхностной систем 120 нижних конечностей у 60 беременных женщин с оценкой диаметров большой и малой подкожных вен (БПВ/МПВ) в 7 предопределенных точках. Картирование БПВ производили в пяти точках: на 5 см ниже сафенофemorального соустья (А), в средней (В) и нижней (С) трети бедра и в верхней (D) и средней (Е) трети голени. Малую подкожную вену картировали в двух точках: на 2 см ниже сафено-поплитеального соустья (F) и в средней (G) трети голени. Определение клапанной состоятельности проводили при помощи приема Вальсальвы и компрессионной пробы. Патологическим считали рефлюкс при его длительности более 0,5 с для поверхностных вен. Квалифицированный исследователь, ответственный за проведение УСГ, не был осведомлен о принадлежности пациентов к той или иной изучаемой группе и не имел доступа к клинической базе данных.

Первичными конечными точками РКИ являлись диаметры БПВ и МПВ обеих нижних конечностей, измеренные в 7 точках при помощи УСГ, а также динамика клинических классов ВБ по классификации СЕАР перед началом и после завершения исследования. Вторичными конечными точками были окружности голени, измеренные в двух точках, интенсивность болевого синдрома, степень тяжести клинических проявлений ВБ и КЖ.

**Статистический анализ.** На первоначальном этапе проводили анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполняли с использованием критерия Шапиро — Уилка. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в расчетах использовали параметрические и непараметрические методы описательной статистики. Количественные показатели исследования были представлены медианой и квартилями в виде  $Me [Q25; Q75]$ , в случае нормального распределения — средним и стандартным отклонением в виде  $m \pm SD$ . Сравне-

ние количественных показателей между двумя группами исследования проводили с помощью критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Для нормально распределенных величин использовали критерий Стьюдента или Уэлча (для неравных дисперсий). Сравнение двух повторяющихся измерений количественных показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводили в группах исследования по критерию Вилкоксона для связанных выборок. При исследовании эффекта изменения диаметра вен рассчитывали разность между начальным и конечным диаметром у каждого исследуемого. Таким образом, положительное значение свидетельствовало об уменьшении диаметра в конце исследования по сравнению с начальным значением. Общий эффект оценивали с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями, с учетом вариабельности пациента, точки измерения и стороны измерения. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группах в виде  $n (\%)$ . При исследовании таблиц сопряженности использовали критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовали точный критерий Фишера. Сравнение двух повторных измерений качественных показателей проводили по критерию МакНимара. Все расчеты осуществляли в статистическом пакете R, версия 4.2. [R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>]. Уровень ошибки первого рода  $\alpha$  был принят равным 0,05 для статистического вывода.

**Результаты и их обсуждение.** Исходные акушерско-демографические и клинические характеристики пациенток отражены в таблице 1. Средние значения возраста, веса, роста и ИМТ, равно как сроков гестации, количества предыдущих беременностей, родов и продолжительности ВБ, в сравниваемых когортах не имели статистически значимых отличий.

Исходно интенсивность болевого синдрома в обеих группах была сопоставима и не имела различий (2 [0; 3] vs. 2 [0; 3],  $P = 0,886$ ; таблица 1). Во время заключительного визита в группе компрессионной терапии отмечалась положительная тенденция в снижении уровня боли ( $P = 0,083$ ), в свою очередь в группе контроля наблюдалось усиление болевого синдрома — от слабого до умеренного ( $P < 0,001$ ; таблица 2). До начала исследования суммарный показатель тяжести венозного заболевания VCSS в группах лечения и контроля составил 3 [2; 3] и 2 [1; 2] баллов соответствен-



но ( $P = 0,986$ ). На завершающем этапе динамического наблюдения в основной группе было выявлено существенное снижение показателя VCSS ( $P < 0,001$ ), тогда как в контрольной группе отмечалось нарастание степени тяжести ВБ ( $P < 0,001$ ). На заключи-

тельном этапе наблюдения совокупный показатель КЖ в основной группе продемонстрировал тенденцию к улучшению ( $P = 0,089$ ), в то время как в группе контроля было зафиксировано статистически значимое снижение КЖ ( $P < 0,001$ ).

Таблица 1 — Исходные акушерско-демографические и клинические характеристики беременных женщин из сравниваемых групп

Показатель	Группа		P
	Основная (n = 30)	Контрольная (n = 30)	
Возраст, лет	33,3 (3,6)	32,8 (4,3)	0,185
Исходный вес, кг	70,1 (11,4)	74,8 (14)	0,178
Рост, м	1,56 (0,04)	1,67 (0,05)	0,343
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,7 (5,1)	26,8 (5,1)	0,380
Срок гестации, недель	17 (3)	17 (3)	0,836
Количество беременностей, n	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,753
Количество родов, n	1 [0; 2]	1 [; 2]	0,772
Анамнез ВБ, лет	7 [4; 9]	7 [4; 9]	0,850
Боль по ВАШ, баллы	2 [0; 3]	2 [0; 3]	0,886
VCSS, баллы	3 [2; 3]	2 [1; 2]	0,986
CIVIQ, баллы	26,8 [17,3; 37,5]	25,0 [22,0; 36,2]	0,20

Таблица 2 — Динамика болевого синдрома, степени тяжести клинических проявлений ВБ и качества жизни в сравниваемых группах

Показатель	Группа					
	Основная (n = 30)		P	Контрольная (n = 30)		P
	Исходный	Конечный		Исходный	Конечный	
Боль по ВАШ, баллы	2 [0; 3]	1 [0; 2]	0,083	2 [0; 3]	4 [2; 6]	<0,001
VCSS, баллы	3 [2; 3]	2 [1; 3]	<0,001	2 [1; 2]	4 [2; 5]	<0,001
CIVIQ, баллы	28,8 [16,3; 37,5]	18,1 [11,5; 35,2]	0,089	25,0 [22,0; 36,2]	30,0 [23,2; 49,4]	<0,001

Распределение беременных по классификации СЕАР перед началом и после завершения ОИ представлено в таблице 3. В соответствии с исходным клиническим классом большинство пациентов в обеих группах были отнесены к категориям С1 и С2 ( $P = 0,492$ ). На заключительном этапе исследования количество жен-

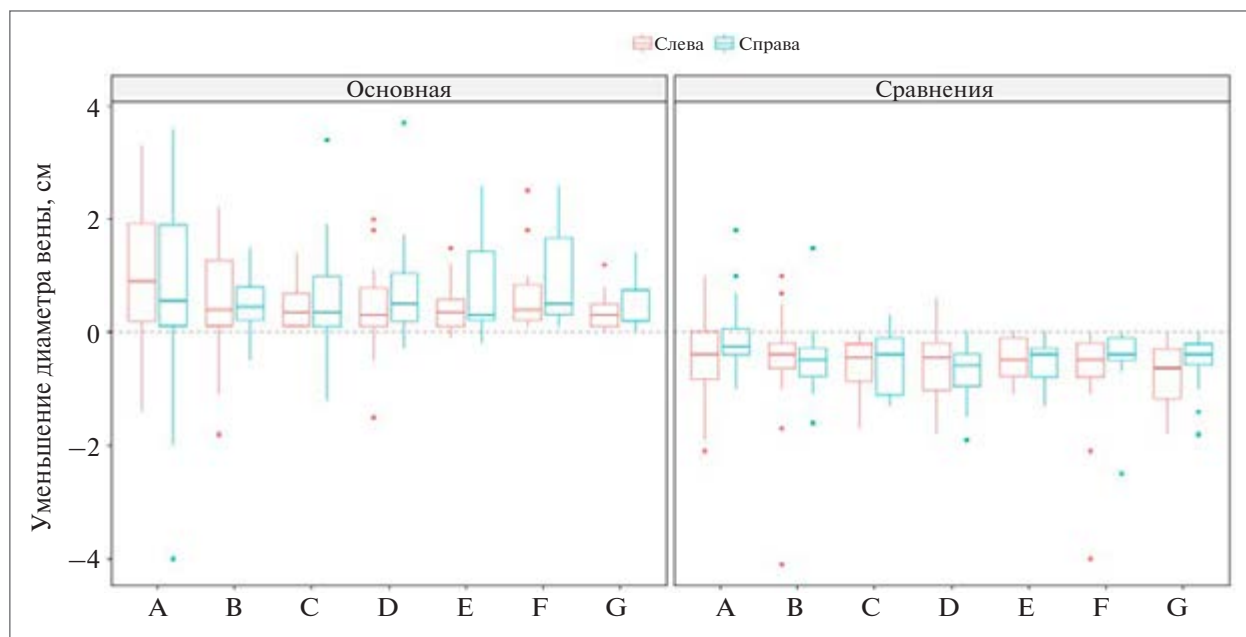
щин из основной группы с классом С3 уменьшилось с 8/30 (26,7 %) до 4/30 (13,3 %), в то время как в контрольной группе отмечалась отрицательная клиническая динамика по классификации СЕАР ( $P < 0,001$ ): соотношение пациентов с ВБ сместилось в сторону класса С3 — с 3/30 (10 %) до 15/30 (50 %) наблюдений.

Таблица 3 — Распределение беременных по классификации СЕАР перед началом и после завершения исследования

Клинический класс СЕАР	Этап исследования			
	Начальный		Заключительный	
	Группа			
	Основная (n = 30)	Контроля (n = 30)	Основная (n = 30)	Контроля (n = 30)
С1, n (%)	12 (40)	14 (47)	14 (46,7)	6 (20)
С2, n (%)	10 (33,3)	13 (43)	12 (40)	8 (27)
С3, n (%)	8 (26,7)	3 (10)	4 (13,3)	15 (50)
P	0,492		<0,001	

В соответствии с рисунком 2 в основной группе наблюдалась статистически значимая редукция диаметров БПВ и МПВ с обеих сторон во всех точках измерения по сравнению с исходными значениями ( $P < 0,001$ ). С другой стороны, в группе контроля было зафиксировано статистически значимое увеличение диаметров БПВ и МПВ ( $P < 0,001$ ).

В результате сравнительного анализа было обнаружено статистически значимое билатеральное уменьшение окружности голени в надлодыжечной области на фоне применения компрессионного трикотажа, в то время как у беременных женщин из группы контроля наблюдалось статистически значимое увеличение окружности голени в обеих точках измерения (таблица 4).



**Рисунок 2 — Сравнение эффектов изменения диаметров большой и малой подкожных вен за период исследования**

Таблица 4 — Сравнение окружностей голени перед началом и после завершения исследования

Показатель	Группа					P
	Основная (n = 30)		P	Контрольная (n = 30)		
	Исходный	Конечный		Исходный	Конечный	
Окружность А, см:						
справа	20 [18, 21]	18 [18, 19]	0,005	19 [18, 20]	20 [18, 21]	0,036
слева	20 [18, 20]	18 [18, 19]	0,004	19 [18, 20]	20 [18, 20]	0,011
Окружность В, см:						
справа	32 [31, 34]	32 [30, 34]	0,222	32 [30, 35]	35 [32, 37]	<0,001
слева	32 [31, 34]	32 [30, 34]	0,222	31 [30, 35]	34 [32, 37]	<0,001

Настоящее РКИ позволило оценить эффективность комбинированного применения компрессионной и флеботропной терапии у беременных женщин с ВБ. Результаты УСГ продемонстрировали редукцию диаметров БПВ и МПВ на фоне консервативного лечения, в то время как в группе контроля отмечалось увеличение указанного показателя во всех точках измерения. Полученные данные можно объяснить нарушением структурно-функциональной целостности клапанов, стенки вен и

затруднением венозного оттока, которые наблюдаются во втором и третьем триместрах гестации. Последовательность подобных изменений до настоящего времени изучена недостаточно, однако, по мнению некоторых авторов, несостоятельность клапанного аппарата является пусковым механизмом возникновения венозного рефлюкса и варикозного расширения вен.

Купирование болевого и отеочного синдромов в основной группе положительно сказа-

лось на КЖ пациентов и клинической динамике по классификации CEAP. Кроме того, комплексное воздействие компрессионных чулок и веноактивного препарата позволило снизить выраженность веноспецифических симптомов по шкале VCSS в отличие от беременных женщин из контрольной группы, у которых наблюдалось нарастание степени тяжести проявлений ВБ.

По мнению российских экспертов и Международного союза флебологов (IUP), дневное ношение компрессионного трикотажа обязательно буквально с первого дня и в течение всей беременности и 2–3 месяцев после родов. Первый RAL класс (18–22 мм рт. ст.) компрессии показан беременным без признаков ХЗВ; по меньшей мере, второй RAL класс (23–32 мм рт. ст.) компрессии назначается беременным с любыми проявлениями ХЗВ (телеангиэктазиями, ретикулярными или варикозными венами, отеком). Необходимо отметить, что преимущества эластической компрессии во время беременности были отражены лишь в единичных РКИ и касались в большей степени профилактики венозной тромбоэмболии во время родоразрешения (как оперативного, так и естественного).

Вместе с тем до настоящего времени не выработаны убедительные рекомендации относительно необходимости использования флеботоников для купирования «венозных» симптомов и профилактики ХЗВ в период гестации. В соответствии с последним руководством Ассоциации флебологов России во II и III триместрах беременности возможен прием биофлавоноидов, гидроксипропанадиолов и

комбинации экстракта гинкго двудольного с гептаминолом и троксерутином. Однако отсутствие РКИ по применению веноактивных препаратов у беременных делало их назначение оправданным лишь в тех случаях, когда предполагаемый терапевтический эффект превосходил возможные негативные реакции. При этом данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что венотонизирующие средства растительного происхождения не обладают тератогенным эффектом. Продолжительность лечения обычно составляет от 1 до 3 месяцев, однако в случае возобновления симптомов допустимо повторение курса венотонизирующей терапии. Не рекомендуется назначать флеботропные лекарственные препараты в период грудного вскармливания и в первом триместре беременности.

**Заключение.** Как продемонстрировали результаты РКИ беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей, совместное применение компрессионной и венотонизирующей терапии позволяет облегчить клинические проявления ВБ, устранить патологическую дилатацию БПВ/МПВ и предупредить прогрессирование венозной недостаточности. Это способствовало оптимизации комплекса медицинских профилактических мероприятий в гестационном периоде, сделало их целенаправленными и эффективными. Метод не потребовал серьезных финансовых, временных и трудовых затрат, поскольку был основан на применении широкодоступных методов лечения венозной недостаточности.

### Список цитированных источников

1. VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program / E. Rabe [et al.] // *Int. Angiol.* — 2012. — Apr. № 31 (2). — P. 105–115.
2. Pregnancy and lower limb varicose veins: prevalence and risk factors / N. Barros-Junior [et al.] // *J. Vasc. Bras.* — 2010. — № 9 (2). — P. 29–35.
3. Cordts, P. R. Anatomic and physiologic changes in lower extremity venous hemodynamics associated with pregnancy / P. R. Cordts, T. S. Gawley // *J. Vasc. Surg.* — 1996. — № 24 (5). — P. 763–767. DOI: 10.1016/s0741-5214(96)70010-1.
4. Иванов Е. В. Течение беременности и родов у женщин, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей / Е. В. Иванов, Ф. Х. Низамов, А. В. Михайлова // *Медицинская наука и образование Урала.* — 2012. — № 3. — P. 5–7.
5. Generic health-related quality of life is significantly worse in varicose vein patients with lower limb symptoms independent of CEAP clinical grade / K. A. Darvall [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2012. — Sep. № 44 (3). — P. 341–344.
6. Smyth, R. M. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy / R. M. Smyth, N. Aflaifel, A. A. Bamigboye // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — Oct. № 19 (10). CD001066. DOI: 10.1002/14651858.CD001066.pub3.
7. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement / B. Eklof [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2004. — № 40 (6). — P. 1248–1252. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.09.027.

## Clinical effectiveness of elastic compression and phlebotropic therapy in pregnant women with varicose veins

*Mozheiko L. F., Skobeleva N. Y., Rogozovoy N. A., Khryshchanovich V. Y.*

*Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Pregnancy is one of the leading causes of venous insufficiency in women due to the obstruction of venous outflow by the pregnant uterus and the progressive effects of placental hormones on the vascular wall. Therapeutic measures during pregnancy are usually comprehensive and non-invasive and include the wearing of compression hosiery, elevation of the lower limbs and the phlebotropic therapy. However, none of these approaches is reliably validated in randomised controlled trials. The aim of this study is therefore to evaluate the clinical effectiveness of elastic compression and phlebotropic therapy in pregnant women with varicose veins.

**Keywords:** pregnancy, varicose veins, venous insufficiency, compression hosiery, phlebotropic therapy.

*Поступила 08.06.2022*

УДК 616.712-007.24:616.1/.2-008-08

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ

*Моторенко Н. В.<sup>1</sup>, Титова Н. Д.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В статье представлены наблюдения за 50 пациентами с воронкообразной деформацией грудной клетки I, II и III степени. Возраст пациентов колеблется от 6 до 17 лет. Из них мальчики — 36 (72 %) и девочки — 14 (28 %). Проанализированы жалобы, клиническая картина, результаты инструментальных методов исследования. Выявлены изменения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также зависимость между степенью деформации и выраженностью морфофункциональных параметров работы сердца и легких: чем выше степень деформации, тем больше жалоб и функциональных нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

**Ключевые слова:** воронкообразная деформация, грудная клетка, дети.

**Введение.** Воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) — наиболее часто встречающийся порок развития грудной клетки, представляющий собой западение грудины с вовлечением грудино-реберных хрящей и ребер. ВДГК нередко является проявлением синдромальной патологии соединительной ткани и составляет более 90 % всех деформаций груд-

ной клетки. Частота встречаемости, по данным ряда авторов, варьирует от 0,06 до 2,3 %. Лица мужского пола страдают ВДГК чаще, соотношение составляет 2:1 соответственно [1]. В 65 % случаев имеется семейная предрасположенность [2]. Деформация возникает как результат дорзальной девиации грудины ребер и/или реберных хрящей. В этиопатогенезе фор-



мирования ВДГК можно выделить следующие теории [3]:

1. В результате дисплазии соединительной ткани, в основе которой лежит нарушение синтеза, распада или морфогенеза составляющих внеклеточного матрикса в период раннего эмбриогенеза [4].

2. Как следствие чрезмерного роста грудино-реберных хрящей, которые опережают рост ребер и вворачивают грудину внутрь грудной клетки.

3. В результате врожденных аномалий диафрагмы, укорочения и отставания в развитии ее грудинной части, укорочения грудино-диафрагмальной связи.

4. Теория избыточного внутриматочного давления на переднюю грудную стенку плода при его неправильном положении.

Уже в период новорожденности возможна диагностика воронкообразной грудной клетки. Об этом свидетельствует парадоксальное дыхание, проявляющееся западением ребер на вдохе, усиливающееся при крике или плаче ребенка. Реже наблюдаются проявления в виде стридорозного дыхания и дисфагических явлений. При тяжелой деформации грудной клетки данные изменения видны с рождения, в других случаях родители начинают замечать ВДГК к первому полугодю жизни ребенка. С ростом ребенка происходит прогрессирование деформации грудной клетки, появление других внешних признаков, формирование торакодиафрагмального синдрома. Начало формирования торакодиафрагмального синдрома приходится на ранний школьный возраст, более отчетливо проявляется в возрасте 10–12 лет, а максимальная степень выраженности приходится на период от 14 до 15 лет.

Деформация грудной клетки приводит к снижению дыхательной поверхности легких, уменьшению легочного резерва, изменению просвета трахеи и главных бронхов. Из-за неполного расправления легких снижается альвеолярная вентиляция и нарушается газообмен крови, что в свою очередь ведет к нарушению окислительно-восстановительных процессов в организме, нарушению углеводного, белкового и водно-солевого обмена, хроническому кислородному голоданию. Изменение формы грудной клетки приводит к смещению и ротации сердца, «перекрытию» сосудистых стволов. В результате повышения внутригрудного давления нарушается приток и отток крови, что способствует возникновению аритмий сердца, повышению давления в системе малого круга кровообращения, легоч-

ной гипертензии, дилатации правых камер сердца [5]. Степень деформации и вариант деформации влияют на выраженность морфофункциональных параметров работы сердца и легких.

Существует множество классификаций ВДГК. Для определения степени деформации используют индекс Гижицкой (Gyzicka, 1962), который рассчитывается как отношение наименьшего поперечного размера грудной клетки к наибольшему. Данные параметры вычисляют по рентгенограмме грудной клетки, выполненной в боковой проекции. Показатель более 0,7 — I степень, от 0,7 до 0,5 — II степень, менее 0,5 — III степень деформации. Также для оценки степени деформации грудной клетки и выставления показаний к операции используют индекс Халлера (Haller, 1987), который рассчитывают как соотношение поперечного и переднезаднего размера грудной полости. Эти показатели определяют с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. При ВДГК происходит увеличение индекса Халлера прямо пропорционально глубине западения грудино-реберного комплекса [6]. В норме индекс Халлера равен 2,5. При превышении показателей выше 3,2–3,5 показано оперативное лечение [7]. Была разработана анатомическая классификация по Н.Д. Park (2008), согласно которой выделяют симметричный тип ВДГК (I A тип, I B тип) и ассиметричный (II A1, II A2, II A3, II B).

Наиболее часто к врачу обращаются пациенты с II–III степенью деформации грудной клетки. Нередко ребенок сам настаивает на консультации специалиста в связи с выраженным косметическим дефектом и нарастающими нарушениями со стороны сердечной и дыхательной систем (снижение переносимости физической нагрузки, усиление одышки, появление болей в сердце, учащение респираторных заболеваний).

**Цель работы** — анализ зависимости клинических проявлений, а также нарушений функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем у детей с ВДГК в зависимости от степени деформации.

**Материалы и методы.** В исследование включены 50 детей, проходивших обследование и лечение на базе УЗ «Гомельская областная детская клиническая больница» с января 2019 по апрель 2022 г. Обследование включало сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, инструментальные методы исследования. Из инструментальных методов исследования выполнялись: электрокардиография в 12 стан-

дартных отведениях (с целью оценки состояния проводимости, наличия метаболических изменений в миокарде), эхокардиография по стандартной методике в В- и М-режимах (с целью оценки морфофункциональных особенностей сердца и его клапанного аппарата), спирометрия (для определения влияния воронкообразной деформации грудной клетки на легочную функцию), а также мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки и органов грудной полости для расчета индекса Халлера. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладных компьютерных программ Statistica 10.0. Для характеристики обследованных групп использован стандартный методический подход, основанный на расчете данных описательной статистики. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки значимости различий между исследуемыми группами использовался  $U$  — тест Манна — Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** I степень деформации грудной клетки была установлена у 12 (24 %) пациентов, II степень — у 20 (40 %), III степень — у 18 (36 %) пациентов (степень деформации рассчитывалась по индексу Халлера). Пациенты с симметричной деформацией грудной клетки (I A тип и I B по классификации Park) составили 22 (44 %), с ассиметричной формой деформации (типы II A1, II A2, II A3, II B по классификации Park) — 28 (56 %). При сборе анамнеза выявлено, что деформация грудной клетки стала заметно прогрессировать

в период активного роста (с 9 до 15 лет) у 29 (58 %) пациентов.

Большинство пациентов с ВДГК — 32 (64 %) имели астеническое телосложение за счет дефицита массы тела I степени. У 29 (58 %) были нарушения осанки (приподнятые надплечья, приведенные плечевые суставы, выдающиеся углы или внутренние края лопаток), сколиоз I степени — у 8 (16 %), сколиоз II степени — у 8 (16 %), деформация стоп — у 9 (18 %) пациентов. У пациентов с I степенью ВДГК наиболее часто встречались нарушения осанки — у 6 (50 %), сколиоз I степени — у 3 (25 %), деформация стоп — у 2 (16,67 %) пациентов. У пациентов с II степенью ВДГК нарушения осанки встречались у 11 (55 %), сколиоз I степени — у 3 (15 %), сколиоз II степени — у 3 (15 %), деформация стоп — у 4 (20 %) пациентов. У пациентов с III степенью ВДГК нарушения осанки отмечались у 12 (66,67 %), сколиоз I степени — у 2 (11,11 %), сколиоз III степени — у 5 (27,78 %), деформация стоп — у 3 (16,67 %) пациентов.

Жалобы детей были обусловлены клиническими проявлениями, наиболее частыми из которых являлись одышка при физической нагрузке (подъем по лестничному пролету на 3-й этаж) — у 23 (46 %), повышенная утомляемость — у 29 (58 %), боли в сердце — у 16 (32 %), головокружение — у 9 (18 %), сердцебиение — у 12 (24 %), косметический дефект — у 38 (76 %). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Наиболее часто встречающиеся жалобы у пациентов с ВДГК в зависимости от степени деформации, абс. (%)

Жалоба	I степень	II степень	III степень	Всего
Одышка при незначительной физической нагрузке	0	9 (45 %)	14 (77,78 %)	23 (46 %)
Повышенная утомляемость	2 (16,67 %)	13 (65 %)	14 (77,78 %)	29 (58 %)
Боль в сердце	1 (8,33 %)	6 (30 %)	9 (50 %)	16 (32 %)
Головокружение	0	5 (25 %)	4 (22,22 %)	9 (18 %)
Сердцебиение	1 (8,33 %)	5 (25 %)	6 (33,33 %)	12 (24 %)
Косметический дефект	8 (66,67 %)	13 (65 %)	17 (94,44 %)	38 (76 %)
В среднем у одного пациента	1,5	2,55	3,55	2,54

При I степени деформации на одного пациента приходилось 1,5 жалобы, со II степенью — 2,5, с III степенью — 3,5. С углублением деформации грудной клетки количество жалоб увеличивается в 1,5 раза. Следовательно, выраженность жалоб находится в прямой зависимости от степени деформации грудной клетки.

Наиболее часто у пациентов с ВДГК встречались вирусные инфекции верхних дыхательных путей (более четырех раз в год) — у 21 (42 %) пациента, трахеиты с затяжным кашлем — у 8 (16 %), бронхиты — у 9 (18 %), пневмонии (чаще двух раз в год) — у 3 (6 %) пациентов. Это обусловлено тем, что в результате сдавления органов деформированной грудной

клеткой ограничивается экскурсия легких, что приводит к нарушению мукоцилиарного кли-

ренса и формированию хронических очагов инфекции. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Воспалительные заболевания у пациентов с ВДГК в зависимости от степени деформации, абс. (%)

Клиническое проявление	I степень	II степень	III степень	Всего
Острая респираторная инфекция	6 (50 %)	8 (40 %)	7 (38,89 %)	21 (42 %)
Трахеит	0	4 (20 %)	4 (22,22 %)	8 (16 %)
Бронхит	0	3 (15 %)	6 (33,33 %)	9 (18 %)
Пневмония	0	1 (5 %)	2 (11,11 %)	3 (6 %)

При проведении электрокардиографии в 12 стандартных отведениях у пациентов с ВДГК наиболее часто встречались нарушения ритма сердца — у 45 (90 %), метаболические

изменения в миокарде — у 15 (30 %), гипертрофия правых отделов сердца — у 6 (12 %). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Изменения, выявляемые на электрокардиограммах у пациентов с ВДГК в зависимости от степени деформации, абс. (%)

Изменения	I степень	II степень	III степень	Всего
Метаболические изменения в миокарде	0	6 (30 %)	9 (50 %)	15 (30 %)
Гипертрофия правого желудочка	0	2 (10 %)	4 (22,22 %)	6 (12 %)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	1 (8,33 %)	9 (45 %)	7 (38,89 %)	17 (34 %)
Синусовая брадикардия	1 (8,33 %)	4 (20 %)	6 (33,33 %)	11 (22 %)
Синусовая тахикардия	2 (16,67 %)	3 (15 %)	4 (22,22 %)	9 (18 %)
Предсердный ритм	1 (8,33 %)	4 (20 %)	3 (16,67 %)	8 (16 %)
Отклонение электрической оси сердца	0	2 (10 %)	4 (22,22 %)	6 (12 %)

Таким образом, с увеличением степени деформации грудной клетки происходит усиление дислокации сердца, увеличение частоты метаболических нарушений в миокарде, нарушений ритма и гипертрофии правых отделов сердца.

Всем пациентам с ВДГК была проведена эхокардиография по стандартной методике в В- и М-режимах. У данных пациентов регистрировались малые аномалии развития сердца: пролапс митрального клапана — у 19 (38 %), дополнительные хорды левого желудочка — у 31 (62 %) пациента ( $p < 0,05$ ). У 6 (12 %) пациентов выявлена дилатация правых отделов сердца.

При I степени деформации грудной клетки ложные хорды левого желудочка выявлены у 5 (41,67 %), пролапс митрального клапана I степени — у 3 (25 %) пациентов, регургитация I степени на клапане легочной артерии — у 2 (16,67 %), на трикуспидальном клапане — у 3 (25 %) пациентов. С ВДГК II степени пролапс митрального клапана I степени выявлен у 6 (30 %) пациентов. Пролабирование створок отмечалось в период поздней систолы. Лож-

ные хорды левого желудочка обнаружены у 12 (60 %) пациентов, регургитация I степени на клапане легочной артерии — у 4 (21,05 %), на трикуспидальном клапане — у 5 (26,31 %), на аортальном клапане — у 1 (5,26 %) пациента. Дилатация правых отделов сердца обнаружена у 2 (10 %) пациентов. С III степенью деформации грудной клетки пролапс митрального клапана I степени выявлен у 9 (50 %), II степени — у 1 (5,55 %) пациента. У 5 (27,78 %) пациентов пролапс митрального клапана сопровождался митральной регургитацией I степени. Ложные хорды левого желудочка встречались у 14 (77,78 %) пациентов, регургитация I степени на клапане легочной артерии — у 7 (38,89 %), на трикуспидальном клапане — у 6 (33,33 %), на аортальном клапане — у 1 (5,55 %) ребенка. Регургитация II степени на трикуспидальном клапане и клапане легочной артерии выявлена у 2 (11,11 %), дилатация правых отделов сердца — у 4 (22,22 %) пациентов.

Для оценки функции внешнего дыхания пациентам проводилась спирометрия. У пациентов с I степенью деформации грудной клетки

показатели ЖЕЛ составили —  $79,4 \pm 2,28 \%$ , ОФВ1 —  $85,6 \pm 2,62 \%$ , индекс Тиффно —  $101,1 \pm 3,42 \%$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о рестриктивном типе нарушения внешнего дыхания. У пациентов со II степенью деформации выявлено более выраженное снижение показателей ЖЕЛ —  $75,84 \pm 3,46 \%$ , ОФВ1 —  $71,87 \pm 2,47 \%$ , при нормальных показателях индекса Тиффно —  $95,14 \pm 3,83$  ( $p < 0,05$ ). Это говорит о нарастании рестриктивных нарушений внешнего дыхания. При III степени деформации грудной клетки регистрировалось резкое снижение ЖЕЛ —  $72,54 \pm 3,25 \%$ , ОФВ1 —  $65,87 \pm 3,21 \%$ , и индекса Тиффно —  $76,18 \pm 2,1 \%$  ( $p < 0,05$ ), что говорит о рестриктивно-обструктивном типе нарушения внешнего дыхания. Следовательно, с увеличением степени деформации нарастают рестрик-

тивные нарушения, а у пациентов с III степенью деформации присоединяются обструктивные нарушения внешнего дыхания.

Также пациентам с ВДГК была проведена компьютерная томография грудной клетки и органов грудной полости. По результатам исследования были обнаружены: компрессия правых отделов сердца, сужение сегментарных бронхов, плевродиафрагмальные спайки и пневмофиброз. При этом у пациентов с I–II степенью ВДГК пневмофиброзные изменения ограничивались одним сегментом и были односторонними, при III степени деформации у 3 (16,67 %) пациентов было затронуто два сегмента легких, у 2 (11,11 %) процесс носил двусторонний характер. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Данные компьютерной томографии грудной клетки у пациентов с ВДГК в зависимости от степени деформации, абс. (%)

Изменения	I степень	II степень	III степень	Всего
Пневмофиброз	1 (8,33 %)	2 (10 %)	4 (22,22 %)	7 (14 %)
Компрессия правых отделов сердца	0	2 (10 %)	5 (27,78 %)	7 (14 %)
Сужение сегментарных бронхов	0	1 (5 %)	3 (16,67 %)	4 (8 %)
Плевродиафрагмальные спайки	1 (8,33 %)	0	4 (22,22 %)	5 (10 %)

Таким образом, с увеличением степени деформации увеличивается механическое сдавливающее воздействие грудины на органы грудной клетки, формируются стойкие изменения в легких, происходит сдавление сердца (в основном его правых отделов) между грудной клеткой и позвоночным столбом.

**Заключение.** Деформация грудной клетки влечет изменения морфофункциональных параметров работы сердца и легких. Частота жалоб и спектр клинических проявлений увеличиваются по мере роста и увеличения степени деформации грудной клетки. Происходит снижение компенсаторных возможностей организма и учащение респираторных заболеваний. При электрокардиографическом исследовании выявляются нарушения ритма сердца, метаболические нарушения миокарда, гипертрофия правых отделов сердца. При эхокардиографическом исследовании обнаружива-

ются малые аномалии сердца, дилатация правых камер сердца. Исследуя функцию внешнего дыхания наблюдаем нарастание рестриктивных нарушений и присоединение обструктивных у пациентов с III степенью деформации. Анализ инструментальных методов исследования позволяет определить прямую зависимость между степенью деформации грудной клетки и функциональными нарушениями со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Тенденция одна: чем выше степень деформации, тем более выражены нарушения.

На сегодняшний день проблема ВДГК как наиболее часто встречающегося вида деформации грудной клетки является весьма актуальной и требует комплексного подхода к обследованию и диспансеризации пациентов для предупреждения и своевременного выявления осложнений.

### Список цитированных источников

1. Комолкин, И. А. Роль наследственности в происхождении врожденных деформаций грудной клетки / И. А. Комолкин, А. П. Афанасьев, Д. В. Шеголев // Гений ортопедии. — 2012. — № 2 — С. 152–156.
2. Colombani, P. M. Preoperative assessment of chest wall deformities / P. M. Colombani // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2009. — Vol. 21. — P. 58–63.





3. Anatomical, histologic, and genetic characteristics of congenital chest wall deformities / A. A. Fokin [et al.] // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2009. — Vol. 21. — P. 44–57.
4. Горемыкин, И. В. Соотношение степени воронкообразной деформации грудной клетки с тяжестью дисплазии соединительной ткани у детей / И. В. Горемыкин, К. Л. Погосян, Е. А. Лукьяненко // *Саратовский научно-медицинский журнал.* — 2012. — № 8 (3). — С. 842–845.
5. Park, S. Y. Case of right ventricular dysfunction caused by pectus excavatum / S. Y. Park // *J. Cardiovasc. Ultrasound.* — 2010. — Vol. 18. — P. 62–65.
6. Robbiss, L. P. Pectus excavatum / L. P. Robbiss // *Radiology case reports.* — 2011. — Vol. 6 (1). — P. 460.
7. Archer, J. E. The measurement of the normal thorax using the Haller index methodology at multiple vertebral levels / J. E. Archer, A. Gardner, F. Berryman // *J. of anatomy.* — 2016. — Vol. 229 (4). — P. 577–81.

## Clinical and functional changes in the cardiorespiratory system with pectus excavatum in children

*Motorenko N. V.<sup>1</sup>, Titova N. D.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus*

The article presents observations of 50 patients with pectus excavatum I, II and III degrees. The age of patients ranges from 6 to 17 years. Of these, boys — 36 (72 %) and girls — 14 (28 %). Analyzed complaints, clinical picture, the results of instrumental research methods. Changes in the respiratory and cardiovascular systems, as well as the relationship between the degree of deformation and the severity of the morphofunctional parameters of the heart and lungs, were revealed: the higher the degree of deformation, the more complaints and functional disorders of the cardiovascular and respiratory systems.

**Keywords:** pectus excavatum, chest, children.

*Поступила 30.05.2022*

УДК 618.3+616.1-005.6]:614.2

## МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ И КРИТИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ, СВЯЗАННЫХ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

*Курлович И. В.*

*Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В статье приводятся диагностические и клинические подходы по своевременному выявлению различных форм тромботической микроангиопатии и рекомендации по медицинской профилактике осложнений беременности и критических случаев, связанных с тромботической микроангиопатией. Освещены информация ведения беременных женщин с тромботической микроангиопатией и принцип междисциплинарного консультирования.

**Ключевые слова:** беременные женщины, тромботическая микроангиопатия, медицинская профилактика.

**Введение.** Проблема осложненного течения беременности и репродуктивных потерь остается одной из самых актуальных проблем в современном акушерстве и гинекологии [1].

В настоящее время одним из наиболее тяжелых осложнений беременности, ассоциированных с микрососудистым тромбозом, является тромботическая микроангиопатия (ТМА) [2]. За последние пять лет в акушерской практике отмечается увеличение тяжелых осложнений беременности, связанных с ТМА.

В структуре всех форм акушерская ТМА составляет 8–18 %. Вариантами ТМА является преэклампсия (ПЭ) и эклампсия, HELLP-синдром, акушерский гемолитико-уремический синдром (аГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), острая жировая дистрофия печени беременных [3, 4]. В результате тромботических микрососудистых осложнений при ТМА возникает системный воспалительный процесс с повреждением клеток органов — печени, почек, сердца, сосудов головного мозга и др. [5].

В настоящее время не существует общепринятого стандарта, регламентирующего методы, позволяющие определить закономерность в сохранении репродуктивного здоровья, снижении частоты осложнений и повышении эффективности оптимальных условий жизнедеятельности для матери и плода.

**Цель работы** — разработка единого подхода к медицинской профилактике и оказанию медицинской помощи беременным женщинам и родильницам с тяжелыми осложнениями, связанными с ТМА.

**Материалы и методы.** Проведен проспективный анализ течения беременности и родов у 60 женщин с тяжелыми осложнениями беременности и у 30 — с физиологическим течением беременности.

В структуре обследованных преобладали женщины, чья беременность осложнилась преэклампсией умеренной и тяжелой степени — 32 (53,3 %) случаев, HELLP-синдромом — 3 (5 %), аГУС — 2 (3,3) %, эклампсией — 1 (1,7) %, тромбоцитопенией — 4 (6,6 %), антенатальной гибелью плода — 1 (1,7 %), преждевременной отслойкой плаценты — 3 (5,0 %), стеатогепатитом — 2 (3,3 %), иммунной нейтропенией — 1 (1,7 %), болезнью Виллебранда — 1 (1,7 %). Наследственные тромбофилии и венозные тромбоэмболические осложнения (тромбоэмболия легочной артерии, АФС, дефицит антитромбина III, дефицит протромби-

на, мутация фактора V Лейден) наблюдались у 10 (16,7 %) женщин.

Клинический анализ включал инструментальное и клинико-лабораторное обследование женщин (показатели иммунного статуса, цитокины, биохимические параметры), оценивали функцию эндотелия и механизм апоптоза.

**Результаты и их обсуждение.** У беременных с тяжелыми осложнениями на фоне выраженной гипопроотеинемии выявлен острый воспалительный процесс: повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) в 2,9 раза, снижение коэффициентов общий белок / СРБ в 3,7 раза, альбумин / СРБ в 3,3 раза, трансферин / СРБ в 1,9 раза по отношению к беременным группы сравнения [3, 6]. Белково-энергетическая недостаточность организма беременных способствует развитию тяжести осложнения (появление отеков, анемия, замедление выздоровления).

Особенностью осложненного течения беременности и критических случаев явилась низкая концентрация прогестерона в сыворотке крови матери. На фоне сниженного уровня общего холестерина в 1,2 раза концентрация прогестерона была снижена в 4,4 раза. Нарастающий недостаток прогестерона может быть пусковым механизмом нарушения функции плаценты, гипоксемии плода, развития прогрессирующей фетоплацентарной недостаточности и преждевременных родов.

У беременных с тяжелыми осложнениями на фоне активации Т-хелперов лимфоцитов (Th-лимфоциты) и высокого уровня цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) наблюдался повышенный уровень медиатора апоптоза — апоптоз индуцирующего фактора (АИФ), что указывает на активацию и ускоренный процесс механизма апоптоза. Наиболее высокий уровень АИФ оказался у беременных с тяжелой преэклампсией и аГУС (соответственно 1,45 нг/мл и 4,52 нг/мл). Осложненное течение беременности характеризовалось высокой частотой развития плацентарной недостаточности (72,2 %) и преждевременными родами (83,3 %). Путем операции кесарева сечения роды разрешены у 93,3 % беременных.

Ведущая роль в развитии эндотелиальной дисфункции и механизма апоптоза у беременных с тяжелыми осложнениями и критическими случаями принадлежит недостаточному резерву неспецифической резистентности, нарушению функции клеточного и гуморального иммунитета на фоне низкого содержания прогестерона и высокого уровня цитокинового спектра [3].

Проведенные исследования и полученные результаты обследования свидетельствуют об общности патогенеза тяжелых осложнений беременности и акушерской ТМА, что явилось обоснованием для разработки алгоритма медицинской профилактики осложнений беременности и критических случаев, связанных с ТМА.

*Диагностические подходы к оценке развития тромботической микроангиопатии.* Беременность и послеродовой период являются периодами высокого риска для различных форм ТМА. Тактика клинициста должна быть направлена на предотвращение развития осложнений беременности, критических случаев, неблагоприятных перинатальных исходов и репродуктивных потерь.

В диагностике и лечении акушерской ТМА крайне важно учитывать сроки ее возникновения — во время беременности или в послеродовом периоде, сопутствующие симптомы, лабораторное обследование первой линии (тромбоциты, гемоглобин, гематокрит, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинин, проба Кумбса, свободный гемоглобин, коагулограмма). Необходимо провести оценку возможных причин возникновения ТМА (семейный анамнез, перенесенные инфекции, системные заболевания, хирургические вмешательства и др.).

*Цель такого подхода* — срочно предпринять меры по диагностике ТТП и принятию клинического решения с помощью тестирования активности ADAMTS-13; рассмотреть альтернативные расстройства с признаками ТМА (преэклампсия/эклампсия; HELLP-синдром, АФС), а также диагностировать атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС; диагноз исключения).

Диагностика ТТП и аГУС, связанных с беременностью и послеродовым периодом, имеет первостепенное значение, поскольку оба требуют срочного специального лечения — ТТП: плазмообмен; аГУС: плазмообмен + экулизумаб.

*Механизм развития и причины связанной с беременностью ТМА.* ТМА — особый тип поражения мелких сосудов с воспалительным процессом сосудистой стенки. В основе ТМА лежит повреждение эндотелиальных клеток различной степени тяжести с микротромбообразованием, которое поражает почки (острое повреждение почек), головной мозг (нарушение сознания, судороги) и сердце (ишемия, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность).

Наиболее частыми причинами ТМА во время беременности являются преэклампсия, эклампсия и HELLP-синдром, реже — острая жировая дистрофия печени беременных.

В группу риска по развитию тромботической микроангиопатии следует включить беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом: осложнения предыдущей беременности преэклампсией тяжелой и умеренной степени, HELLP-синдромом и при настоящей беременности; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; антенатальная гибель плода в анамнезе и при настоящей беременности; тромбозы различной локализации в анамнезе и при настоящей беременности; тромбоцитопения средней степени тяжести неясного генеза; чрезмерная рвота беременных; многоплодная беременность; тяжелые соматические заболевания, в том числе артериальная гипертензия.

В родах и послеродовом периоде: преждевременные роды; затяжные роды; мертворождение; маточное кровотечение.

*Диагностика ТМА, связанной с беременностью.* Одним из важнейших триггеров в возникновении ТМА является беременность. Характерными клиническими признаками акушерской ТМА являются тромбоцитопения и гемолитическая микроангиопатическая неиммунная анемия, обусловленная разрушением эритроцитов в микрососудах вследствие образования тромбоцитарных микросгустков.

*ТМА при беременности диагностируется на основании:*

- количества тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- уровня гемоглобина менее 100 г/л;
- активности ЛДГ в сыворотке крови в 1,5 раза выше верхнего предела нормы;
- нарастания уровня креатинина  $>90$  мкмоль/л и/или более 25 % увеличения по сравнению с исходным;
- резко сниженного или неопределенного значения концентрации гаптоглобина в сыворотке крови;
- отрицательного прямого эритроцитарного антиглобулинового теста;
- наличия шистоцитов в мазке крови;
- признаков ТМА при биопсии почки (или другого органа).

Количество тромбоцитов может снижаться и во время неосложненной беременности в пределах  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ . Однако для диагностики ТМА, связанной с беременностью, пороговое значение количества тромбоцитов составляет  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ .

При дифференциальной диагностике следует также учитывать, что тромбоцитопения, механическая гемолитическая анемия и дисфункция органов могут встречаться при тяжелых аутоиммунных заболеваниях, особенно при системной красной волчанке (СКВ) и КАФС.

Острое повреждение почек (ОПП) часто встречается при большинстве типов ТМА, связанных с беременностью, за исключением ТТП.

*Клиническое ведение беременной женщины с ТМА.* При оказании медицинской помощи пациентке с ТМА, связанной с беременностью, следует учитывать время возникновения ТМА (во время беременности или в послеродовом периоде), сопутствующие симптомы, лабораторное обследование первой линии, оценку возможных причин развития ТМА и общую характеристику ТМА. Все эти параметры определяют лечение, которое в идеале необходимо проводить в специализированном центре.

Диагностический и терапевтический подходы могут отличаться у беременной с первым эпизодом ТМА (требуется углубленное обследование) по сравнению с пациенткой с ТТП, аГУС или аутоиммунным заболеванием, которые приводят к рецидиву ТМА во время беременности.

Два основных принципа в диагностике ТМА, связанной с беременностью:

1) срочно исключить или установить ТТП из-за потенциально опасного для жизни состояния с помощью тестирования активности ADAMTS-13; уровень фермента при ТТП составляет менее 20 % (и даже менее 10 %) активности, при других формах ТМА — более 20 %;

2) срочно диагностировать связанный с беременностью комплемент-опосредованный аГУС, чтобы начать специфическое лечение. В настоящее время не существует надежного, когда все другие диагнозы были исключены с объективной клинической вероятностью.

*Особенности различных форм ТМА во время беременности и в послеродовом периоде.* ТМА характеризуется патологическими признаками: набухание и отслоение эндотелиальных клеток от базальной мембраны, тромбы, состоящие преимущественно из тромбоцитов в микроциркуляторном русле, в почках, «двойной контур» базальной мембраны клубочков и растворение или ослабление мезангиального матрикса (мезангиолиз). Обструкция просвета сосудов приводит к развитию ишемии и инфарктов органов. Как было указано выше, ТМА диагности-

руется на основании клинико-патологической триады: периферическая тромбоцитопения, механическая гемолитическая анемия и дисфункция органов.

В течение первых 48 часов после родов решающее значение для лечения пациентов с ТМА имеет изменение гематологических и почечных параметров. Эффективность плазмафереза доказана только при иммунной ТТП, связанной с дефицитом ADAMTS-13.

В случае анурии (особенно в контексте послеродового кровотечения) следует исключить почечный корковый некроз (доплерография, магнитно-резонансная томография).

Биопсия почки, если это возможно, может быть полезной для дифференциальной диагностики между острым некрозом канальцев, ТМА и другими причинами острого почечного поражения.

*Основные состояния, связанные с особенностями ТМА во время беременности и в послеродовом периоде:*

1. ТТП — это ТМА с преимущественно гематологическим, неврологическим и потенциально сердечным поражением, связана с полным наследственным или иммунным дефицитом плазменной активности ADAMTS-13.

2. ГУС — это ТМА с поражением преимущественно почек и потенциально неврологическим и сердечным поражением и может быть связан с различными типами повреждения эндотелиальных клеток. Атипичный ГУС вызывается нарушением регуляции альтернативного пути комплемента. В то же время аГУС может включать внепочечные проявления, а ТТП может протекать с серьезным почечным заболеванием. Поэтому нередко трудно различить эти два состояния (только по клиническим проявлениям). ТТП и аГУС — редкие расстройства в целом и во время беременности и редко они маскируются под HELLP-синдром.

На современном уровне не существует специфических тестов для диагностики аГУС, а результаты генетических тестов не требуются для диагностики в острой фазе. Нормальные показатели системы комплемента не исключают аГУС и, наоборот, активация системы комплемента не является синонимом аГУС. Временная активация комплемента может быть следствием повреждения эндотелия.

Повышенные уровни ферментов печени в сыворотке крови при аГУС крайне редки, а отсутствие тромбоцитопении не исключает акушерский ГУС. Преэклампсия, эклампсия и HELLP-синдром не являются синдромами, опосредованными комплементом ТМА.



*Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром.* Синдромы (ПЭ, эклампсия, HELLP-синдром, тяжелое акушерское кровотечение) по-прежнему являются основной причиной ТМА, связанной с беременностью.

Преэклампсия, эклампсия характеризуются гемолизом, повышением активности ферментов печени и тромбоцитопенией и могут перейти в HELLP-синдром.

Преэклампсия определяется как гестационная гипертензия (систолическое артериальное давление  $\geq 140$  мм рт. ст. и / или диастолическое артериальное давление  $\geq 90$  мм рт. ст.) в сочетании с одним или более из следующих признаков в сроке беременности  $\geq 20$  недель:

протеинурия;

острое повреждение почек (креатинин сыворотки  $\geq 90$  мкмоль/л);

аланин- или аспаратаминотрансфераза  $> 40$  Е/л;

боль в правом верхнем квадранте или эпигастриальной области живота.

Эклампсия, помимо критериев, определяющих ПЭ, характеризуется измененным психическим статусом, нарушением зрения, клоническими судорогами, сильными головными болями и стойкими зрительными скотомами (выпадение полей зрения). Расстройство гемостаза способствует развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. По данным доплерометрии выявляются нарушение кровотока в артерии пуповины, задержка роста плода или мертворождение.

*HELLP-синдром* считается частью тяжелой ПЭ или эклампсии и связан с дисбалансом между ангиогенными PIGF (плацентарный фактор роста) и антиангиогенными (растворимый Flt1) факторами.

HELLP-синдром — это ТМА, поражающая в основном печень и реже почки (наиболее частым поражением почек является острый тубулярный некроз).

При синдроме ПЭ, эклампсии и HELLP-синдроме не было выявлено приобретенного или наследственного тяжелого ( $< 20\%$ ) дефицита активности ADAMTS-13, или наследственной дисрегуляции системы комплемента.

*Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС)* характеризуется возникновением молниеносного полиорганного поражения (головной мозг, почки, легкие, кожа и др.) в результате обширного тромбоза мелких сосудов на фоне персистенции антифосфолипидных антител (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипин и антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину 1).

*Информация для консультирования и ведения женщин с ТМА, связанной с беременностью:*

1. ТМА, связанная с беременностью, требует междисциплинарного сотрудничества акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, нефрологов и гематологов.

2. Контекст (ПЭ / Э, HELLP-синдром, тяжелое акушерское кровотечение), в котором возникает ТМА, имеет первостепенное значение.

3. аГУС и ТТП — редкие расстройства в целом и во время беременности.

Синдром ПЭ/Э и HELLP-синдром по-прежнему являются основной причиной ТМА, связанной с беременностью.

В настоящее время не существует тестов для диагностики аГУС и нарушений системы комплемента, а результаты генетических тестов не требуются для диагностики в острой фазе. Нормальные показатели системы комплемента не исключают связанный с беременностью аГУС, и, наоборот, активация системы комплемента не являются синонимами аГУС, связанным с беременностью (временная активация комплемента может быть следствием повреждения эндотелия).

Связанные с беременностью аГУС или ТТП, маскирующиеся под HELLP, крайне редкое явление.

Редко выявляются повышенные уровни ферментов печени в сыворотке крови при аГУС.

Отсутствие тромбоцитопении не исключает аГУС, связанного с беременностью.

HELLP-синдром — это ТМА, поражающая в основном печень и реже почки (наиболее частым поражением почек является острый тубулярный некроз).

ПЭ/Э и HELLP-синдром не является преимущественно опосредованным комплементом ТМА.

Быстрое изменение в течение первых 48 ч после родов почечных и/или гематологических параметров имеет решающее значение для лечения ТМА, связанной с беременностью.

Польза плазмафереза доказана только при иммунной ТТП, связанной с дефицитом ADAMTS-13.

В случае анурии (особенно в контексте послеродового кровотечения) следует исключить почечный корковый некроз (доплерография, магнитно-резонансная томография).

Биопсия почки, если это возможно, может быть полезной для дифференциальной диагностики между острым некрозом канальцев, ТМА

и другими причинами острого почечного поражения.

*Информация для консультирования женщин с анамнезом аГУС, планирующих беременность.* Консультирование женщины с аГУС в анамнезе по поводу беременности основывается на следующей информации:

1. Беременность больше не противопоказана женщинам с аГУС в анамнезе. Риск рецидива аГУС во время беременности или в послеродовом периоде оказывается ниже 25 %, чем предполагалось ранее. Доступно эффективное лечение (лечение анти-C5, такое как экулизумаб).

2. Трудно предсказать риск рецидива аГУС, вызванного беременностью. Предыдущая беременность, протекавшая без осложнений, не гарантирует, что последующие беременности не будут повторяться без осложнений. Женщины, у которых нет варианта гена комплемента, не защищены от беременности с аГУС.

3. Перед началом следующей беременности необходим интервал около 12 месяцев до достижения ремиссии аГУС и стабилизации функции почек.

4. У женщин с предшествующим аГУС рецидивы происходят чаще во время беременности, чем после родов. В эпоху до лечения анти-C5 это было связано с высоким риском антенатальной гибели плода или преждевременных родов.

5. Хроническая болезнь почек (ХБП) может быть противопоказанием для беременности. Остаточная тяжелая ХБП или артериальная гипертензия после аГУС могут усугубиться во время беременности с повышенным риском преэклампсии или HELLP-синдрома, развития терминальной ХПН, антенатальной гибели плода.

6. В случае рецидива аГУС быстрое начало лечения анти-C5 оптимизирует шансы на полное выздоровление пациента и рождение здорового доношенного ребенка.

7. Профилактическое лечение анти-C5 в настоящее время не рекомендуется. Лечение анти-C5 обычно не прекращается у женщин, которые уже лечились до беременности (особенно у пациентов с трансплантированной почкой).

8. Беременность у женщины с аГУС в анамнезе остается беременностью высокого риска. Обязательно междисциплинарное медицинское наблюдение (акушеры-гинекологи, нефрологи, гематологи, неонатологи и специалисты по системе комплемента) с первых не-

дель беременности и до 3 месяцев после родов.

*Медицинская профилактика ТТП.* Большинство пациентов испытывают только один приступ ТТП. Тем не менее, рецидивы встречаются приблизительно у 40 % пациентов, у которых наблюдается серьезный дефицит активности ADAMTS-13, вызванный ингибитором аутоантител к ADAMTS-13. Для пациентов с рецидивами могут быть эффективными более интенсивные иммуносупрессии с ритуксимабом. Пациентов нужно быстро обследовать, если симптомы указывают на развитие рецидива.

*Методы первичной медицинской профилактики аГУС* не разработаны. У пациентов с уже установленным диагнозом и получающих патогенетическую терапию следует реализовать ряд мер, направленных на предотвращение нежелательных явлений терапии.

Рекомендуется проводить ревакцинацию пациента против менингита конъюгированной тетравакциной против серотипов возбудителя А, С, Y и W135 через 2 года после первой вакцинации при длительной комплемент-блокирующей терапии — для профилактики менингококковой инфекции.

Принимая во внимание роль внешних факторов (в первую очередь инфекции, а также стресс, травмы, внутривенное введение рентгеноконтрастных препаратов, осложнения беременности) в развитии острого эпизода ТМА у предрасположенных лиц, возможна профилактика рецидивов аГУС:

рекомендуется обучать пациентов тому, как и в каких ситуациях следует избегать, чтобы не допускать развития повторных эпизодов заболевания, для предотвращения рецидивов аГУС у пациентов, перенесших острый эпизод комплемент-опосредованной ТМА;

рекомендуется осуществлять динамическое наблюдение всех пациентов, перенесших аГУС, независимо от того, получают ли они или нет комплемент-блокирующую терапию экулизумабом.

В течение первых 4–6 месяцев пациентов необходимо обследовать каждые 2–4 недели. В последующем пациента следует наблюдать ежеквартально в течение первых 3 лет, в последствии — раз в 6 месяцев:

рекомендуется динамическое наблюдение всех пациентов, перенесших аГУС, для контроля АД, сывороточных уровней креатинина и альбумина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), протеинурии и осадка мочи, клинического анализа крови пациента;

рекомендуется всем пациентам, перенесшим аГУС и планирующим беременность, в плане прегравидарной подготовки предоставить информацию о возможных рисках рецидива и неблагоприятном исходе беременности, сформировать индивидуальный план ведения беременности с момента зачатия до родоразрешения, включая ранний послеродовой период.

Беременным женщинам, ранее перенесшим аГУС, необходимо тщательно мониторировать артериальное давление в первом и втором триместрах гестации, следует ежемесячно выполнять клинический анализ крови с обязательным определением числа тромбоцитов, общий анализ мочи, определение креатинина, активности трансаминаз, ЛДГ. Раз в триместр необходимо выполнять пробу Реберга для определения СКФ, бактериологический анализ мочи. В третьем триместре клинические анализы мочи и крови, определение креатинина и печеночных ферментов следует выполнять раз в 2 недели, посев мочи — ежемесячно. С 12 недель беременности показана профилактика преэклампсии аспириносодержащими препаратами. В случае протеинурии  $\geq 1$ г/сут показано назначение низкомолекулярных гепаринов. В случае выявления инфекции мочевыводящих путей необходимо своевременное начало адекватной антибактериальной терапии в соответствии с чувствительностью возбудителя. Все указанные терапевтические меры направлены на недопущение акушерских осложнений, совокупность которых может привести к развитию акушерского аГУС.

*Меры, рекомендованные в целях профилактики и лечения преэклампсии и эклампсии (ВОЗ) [7]:*

1. Всем женщинам, проживающим в регионах, где наблюдается низкий уровень потребления кальция с пищей, в целях профилактики преэклампсии во время беременности рекомендуется принимать препараты кальция (ежедневная доза должна составлять 1,5–2,0 г элементарного кальция). Эти рекомендации предназначены для всех женщин, и в первую очередь для тех, кто относится к группе высокого риска развития преэклампсии.

2. Женщинам, входящим в группу высокого риска развития преэклампсии, рекомендуется профилактически принимать небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирин 75 мг).

3. Прием ацетилсалициловой кислоты в небольших дозах (аспирин 75 мг) в целях профилактики преэклампсии и сопутствующих

осложнений следует начинать до 20-й недели беременности.

4. Женщинам с тяжелой гипертензией во время беременности следует принимать гипотензивные препараты.

5. В качестве предпочтительного противосудорожного препарата для профилактики эклампсии у женщин с тяжелой формой преэклампсии рекомендуется сульфат магния.

6. Индукция родов рекомендуется женщинам с тяжелой преэклампсией в сроке беременности, при котором плод еще нежизнеспособен и не может достигнуть жизнеспособности в течение одной-двух недель.

7. В отношении женщин с тяжелой преэклампсией, жизнеспособным плодом и сроком беременности менее 34 недель рекомендуется выжидательная тактика при условии отсутствия и возможности мониторинга таких состояний, как неконтролируемая гипертензия у матери, органная недостаточность у матери или дистресс-синдром плода.

8. В отношении женщин с тяжелой преэклампсией, жизнеспособным плодом и сроком беременности 34–36 недель (плюс 6 дней) рекомендуется выжидательная тактика при условии отсутствия и возможности мониторинга таких состояний, как неконтролируемая гипертензия у матери, органная недостаточность у матери или дистресс-синдром плода.

9. При тяжелой преэклампсии в случае доношенной беременности рекомендуется досрочное родоразрешение.

10. При легкой преэклампсии и легкой форме гестационной гипертензии в случае доношенной беременности рекомендуется индукция родов.

11. Женщинам, получающим гипотензивные препараты до родов, рекомендуется продолжить гипотензивную терапию в послеродовом периоде.

12. Лечение гипотензивными препаратами рекомендуется в случае тяжелой послеродовой гипертензии.

**Заключение.** Ранняя диагностика и своевременное начало лечения обеспечивают улучшение исходов тромботической микроангиопатии.

Новые достижения в лечении беременных с гемолитко-уремическим синдромом и тромботической тромбоцитопенической пурпурой явно улучшили перспективы наступления беременности у женщин с этими формами тромботической микроангиопатии. Беременность у этих женщин остается беременностью высокого риска. Предоставление женщине объективной ин-

формации о потенциальных рисках и осложнениях в сочетании с мультидисциплинарным мониторингом во время беременности и после родов имеет первостепенное значение.

Клинические рекомендации для беременных женщин и родильниц с тяжелыми ослож-

нениями, связанными с тромботической микроангиопатией, представленные в настоящей статье, будут дополняться новыми данными и новыми методами лечения (новые ингибиторы системы комплемента, каплацизумаб, рекомбинантный ADAMTS-13 и др.).

### Список цитированных источников

1. Курлович, И. В. Наследственные тромбофилии и беременность / И. В. Курлович, Л. Ф. Можейко // Медицинские новости. — 2018. — № 5. — С. 3–7.
2. Макацария, А. Д. Преэклампсия и HELLP-синдром как проявление тромботической микроангиопатии / А. Д. Макацария, С. В. Акиншина, В. О. Бицадзе // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 4. — С. 4–10.
3. Тромботическая микроангиопатия в акушерской практике / А. Д. Макацария [и др.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 304 с.
4. Акушерская тромботическая микроангиопатия в клинической практике / И. В. Курлович [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. — Минск, 2021. — С. 164–172.
5. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group [Electronic resource] / F. Fakhouri [et al.] // The American Society of Hematology, Blood. — 2020. — № 136 (19). — P. 2103–2117. — Mode of access: <https://ashpublications.org/blood/article/136/19/2103/463322/Management-of-thrombotic-microangiopathy-in>. — Date of access: 20.05.2022.
6. В. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с тяжелыми осложнениями / И. В. Курлович [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. — Минск, 2021. — С. 146–153.
7. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии / Пособие ВОЗ по составлению руководств [Электронный ресурс] // Женева, Всемирная организация здравоохранения. — 2014. — Режим доступа [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789244548332\\_rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44703/9789244548332_rus.pdf). — Дата доступа: 20.05.2022.

## Medical care for pregnancy complications and critical cases associated with thrombotic microangiopathy

*Kurlovich I. V.*

*Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Republic of Belarus*

The article presents diagnostic and clinical approaches for the timely detection of various forms of thrombotic microangiopathy and recommendations for the medical prevention of pregnancy complications and critical cases associated with thrombotic microangiopathy. The information on the management of pregnant women with thrombotic microangiopathy and the principle of interdisciplinary counseling are highlighted.

**Keywords:** pregnant women, thrombotic microangiopathy, medical prevention.

*Поступила 02.06.2022*





УДК 616-073.96-092-08:681.3

## МЕТОД ОБНАРУЖЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА НА ФОТОГРАФИЯХ ГЛАЗНОГО ДНА ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

*Каратяня Г. М., Косик И. И., Качан Т. В., Далидович А. А., Цвирко В. Н.*

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

**Реферат.** Предложен метод объективного анализа цветовых характеристик диска зрительного нерва, побледнение которого является индикатором гибели ганглиозных клеток сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом. Критерием патологического изменения цвета служат пороговые значения тона и насыщенности в области нейроретинального пояска (НРП), полученные в системе цветовых координат HSV. Сегментация НРП на фотографиях глазного дна осуществляется в автоматическом режиме с помощью сверточной нейронной сети Unet-архитектуры с бэкбоном Inceptionv3. В исследование включены 132 фотографии глазного дна 66 пациентов. Чувствительность метода составила 98 %, специфичность — 89 %.

**Ключевые слова:** диск зрительного нерва, сосудистый рисунок, зона экскавации, нейроретинальный поясок, сверточная нейронная сеть, цветовые компоненты, HSV-модель.

**Введение.** Атрофия зрительного нерва, сопровождаемая разрушением нервных волокон и прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), является одной из наиболее распространенных причин снижения зрительных функций, вплоть до полной слепоты. Природа данной патологии широко вариативна: воспаление, травма, глаукома, заболевания центральной нервной системы, токсические повреждения, нарушение кровоснабжения зрительного нерва и т. д. Несмотря на разнообразие клинических проявлений, атрофия зрительного нерва имеет общий признак — изменение цветовой насыщенности диска зрительного нерва (ДЗН). Установлено, что этот признак чаще всего обнаруживается до появления связанных с заболеванием функциональных нарушений. В таком случае побледнение ДЗН и замещение характерных для него розовых оттенков серыми тонами оказывается индикатором латентно протекающего заболевания [1]. Сказанное в полной мере относится к рассеянному склерозу (РС) — хроническому прогрессирующему аутоиммунно-воспалительному и нейродегенеративному заболеванию, характеризующемуся образованием множественных очагов поражения преимущественно в белом веществе ЦНС и прогрессированием очаговой и диффузной атрофии мозга [2]. Показано, что РС сопровождается гибелью аксонов ГКС и потерей зрительных функций [3, 4]. Ранняя диагностика РС значительно по-

вышает шансы на длительную ремиссию под воздействием препаратов, изменяющих клиническое течение заболевания. В клинической практике оценка цветовых характеристик ДЗН производится в процессе визуального анализа фотографий глазного дна [5, 6]. Такой подход имеет существенный недостаток, влияющий на объективность заключения — для воспроизведения изображения глазного дна в современных мониторах используется RGB-модель, значения цветовых компонент в которой сильно зависят от яркости. Яркость же является очень непостоянной характеристикой при фотографировании глазного дна. Поэтому субъективность в восприятии исследователем цветовых оттенков усугубляется аппаратным искажением показателей цвета анализируемой области на изображении.

**Цель работы** — реализация основанного на применении искусственного интеллекта автоматизированного метода оценки цветовых характеристик нейроретинального пояска (НРП) диска зрительного нерва для выявления признаков его дегенерации на полученных с помощью фундус-камеры изображениях глазного дна пациентов с рассеянным склерозом. Важной особенностью метода должна быть инвариантность к яркости анализируемого изображения.

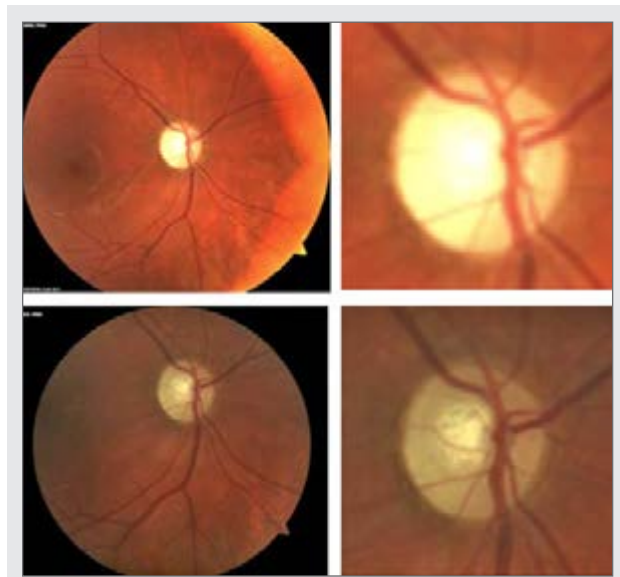
**Материалы и методы.** В исследование были включены 132 фотографии глазного дна, полученные при обследовании 66 лиц на фундус-

камере Zeiss Visucam ProNM. Исследуемая выборка была разделена на две группы. В основную группу включены 60 изображений глазного дна 30 пациентов с верифицированным диагнозом РС, которые обследовались в городском офтальмологическом консультативно-диагностическом центре УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова». В контрольную группу вошли 72 изображения глазного дна 36 здоровых субъектов. Контрольная группа была сопоставима с основной по возрасту и полу. Пары фотографий отбирались таким образом, чтобы они отличались яркостными характеристиками или по пиксельному разрешению. Различие должно было быть таким, чтобы возникали серьезные трудности для визуального анализа и описания цветовых характеристик нейроретинального пояска. На рисунке 1 приведен пример пары изображений одного и того же пациента, сильно отличающиеся по яркости.

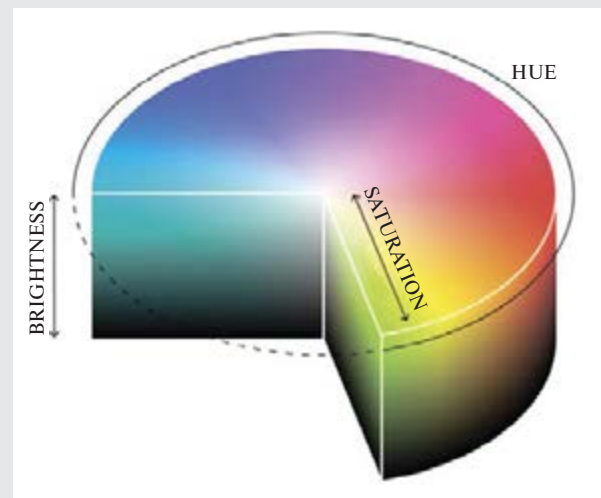
Как видно из рисунка 1, на более темном изображении меняется визуальное восприятие цветовых оттенков диска зрительного нерва. Более темный ДЗН теряет розовые оттенки и, смещаясь в серые тона, приобретает выраженные признаки патологических изменений.

Для автоматизации анализа цвета использовалась модель HSB (Hue, Saturation, Brightness). Определение значений компонент в цветовом пространстве HSB проводится в цилиндрической системе координат, в которой множество допустимых цветов представлено в составе усеченного цилиндра (рисунок 2).

Из рисунка 2 видно, что цветовой тон ( $H$ ) задается углом поворота радиуса основания цилиндра, отсчитываемым вокруг вертикальной оси. В частности, красному цвету соответствует угол  $0^\circ$ , желтому —  $60^\circ$ , зеленому —  $120^\circ$ , голубому —  $180^\circ$ , синему —  $240^\circ$ , а фиолетовому —  $300^\circ$ . Насыщенность ( $S$ ) меняется вдоль радиуса от 0 на осевой линии цилиндра до максимально возможного значения 100 на конце радиуса (край цилиндра). Яркость ( $B$ ) отсчитывается по вертикальной оси цилиндра и может принимать значения от нуля до ста. Значению  $B = 0$  соответствует нижнее основание цилиндра, значение  $B = 100$  находится в верхней точке осевой линии цилиндра. Понятно, что интенсивность цвета самая высокая вверху. Изменение яркости визуально воспринимается как добавление к цвету черной краски: чем ниже яркость, тем больше к выбранному цвету подмешано черного. Но при этом численные значения цветового тона и насыщенности не меняются. Происходит как бы



**Рисунок 1 — Фотографии глазного дна пациента X, полученные с разными значениями яркости. Слева в каждом ряду — исходные изображения, справа — их фрагменты с увеличенными размерами ДЗН**



**Рисунок 2 —Цветовая модель HSB**

перемещение точки с фиксированными угловыми координатами вдоль вертикальной оси. Таким образом, вне зависимости от изменений яркости и наших ощущений цвета существует возможность получать объективные характеристики насыщенности и цветового тона объекта. Следовательно, цветовой тон и насыщенность в данной системе координат предположительно можно использовать для анализа патологических изменений в ДЗН.

Анализ цвета диска зрительного нерва, исходя из задач исследования, целесообразно было проводить не по всей области, а лишь в пределах нейроретинального пояса, расположенного в области между краем ДЗН и зоной экскавации (ЗЭ). Это обусловлено тем, что именно в этой области локализуются ак-

соны ГКС. Из анализа цветности НРП следовало исключить кровеносные сосуды, находящиеся в области ДЗН. Автоматическая сегментация ДЗН и сосудистой сети проводилась с помощью сверточной нейронной сети архитектуры Unet [7] с бэкбоном Inceptionv3 (рисунок 3).

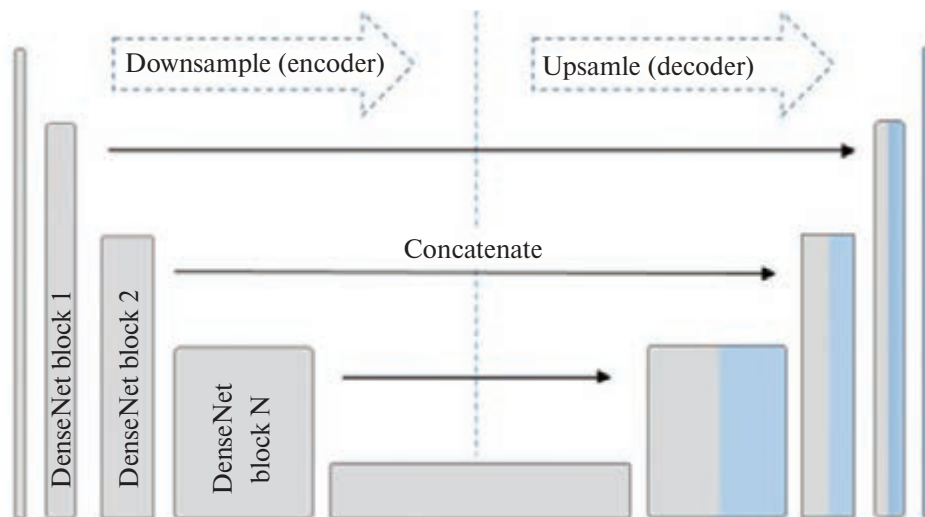


Рисунок 3 — Графическое представление архитектуры Unet с бэкбоном DenseNet

При обучении сети использовались готовые электронные базы со свободным интернет-доступом к уже размеченным изображениям. Так, к обучающему процессу при работе с сосудистым рисунком привлекались графические данные следующих наборов: DRIVE, STARE, CHASE DB1 и HRF. При работе с

дискон зрительного нерва и зоной экскавации применялись обучающие изображения из следующих наборов: RIM-ONE Release 3, Drishti-GS и REFUGE. Кроме того, в процедуру обучения были включены полученные с фундус-камеры и размеченные специалистами кафедры глазных болезней УО БГМУ изображения глазного дна 80 пациентов. Повышению качества сегментации способствовала дополнительно использованная процедура аугментации [8].

**Результаты и их обсуждение.** Оценка качества автоматической сегментации нейронной сетью проводилась с помощью метрики IOU (Intersection Over Union) Наилучшая точность выделения диска зрительного нерва составила 0,9402 IOU, зоны экскавации — 0,7821 IOU, сосудистого рисунка IOU = 0,753. Корректность выделения была подтверждена независимым экспертом, имеющим высокую квалификацию и длительный опыт работы с пациентами данного профиля. На рисунке 4 демонстрируются результаты выделения информативных объектов.

На данном рисунке в верхнем ряду слева — исходное изображение, справа — оверлейное наложение на исходное изображение трех выделенных нейронной сетью объектов: маски сосудистой сети, маски ДЗН и маски ЗЭ. В

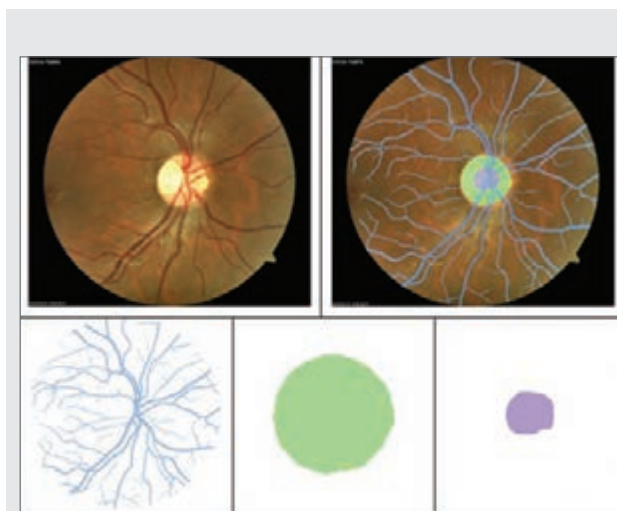


Рисунок 4 — Этапы обработки фотографии глазного дна



нижнем ряду эти же маски отдельно: слева — направо: маска сосудистой сети, увеличенные в размерах маска ДЗН и маска ЗЭ.

Понятно, что прежде всего необходимо вычитанием маски ЗЭ и маски сосудистой сети из маски ДЗН получить так называемую область интереса, по которой на исходном изображении, собственно, и определяются цветовые компоненты. На рисунке 5 представлена та часть нейроретинального пояска, которая и представляет собой область интереса.

Следующей задачей проведенных исследований было определение пороговых значений цветовых характеристик, по которым можно было бы вне зависимости от яркости и размеров изображения проводить дифференциацию пациентов с патологическими изменениями ДЗН в общем скрининговом потоке. К основным характеристикам были отнесены цветовые компоненты: тон ( $H$ ) и насыщенность ( $S$ ). По каждому компоненту получали значения всех пикселей в области интереса, по которым затем рассчитывалось среднее значение ( $\mu$ ). Пороговые значения основных характеристик были определены опытным путем после анализа всех полученных результатов, примеры которых приводятся ниже.

1. Условие нормы, однозначно указывающее на отсутствие у пациентов дегенеративных изменений ДЗН в области НРП: среднее значение  $H \leq 6$  при среднем значении  $S \geq 69$ .

Примеры изображений из группы нормы приведены на рисунках 6 и 7. На рисунках в верхнем ряду слева — исходное изображение, справа — увеличенное изображение оверлейной маски нейроретинального пояска. В нижнем ряду — гистограмма распределения значений цветовых компонент и их численные значения.

Изображения глаз пациента А. получены в разном пиксельном разрешении с разными значениями параметра яркости ( $V$ ), однако полученные с помощью программы значения цветовых компонент почти идентич-



Рисунок 5 — Информативные области нейроретинального пояска

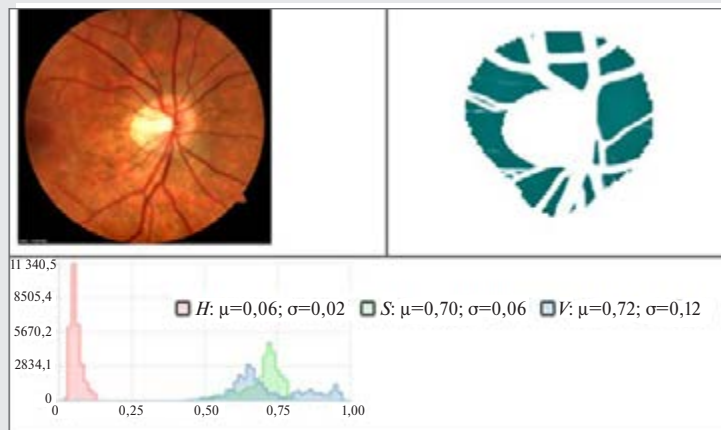


Рисунок 6 — Результаты компьютерного анализа первого снимка пациента А. из контрольной группы

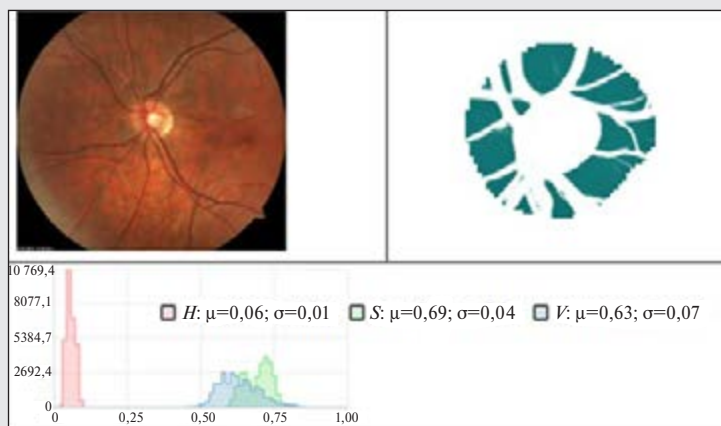
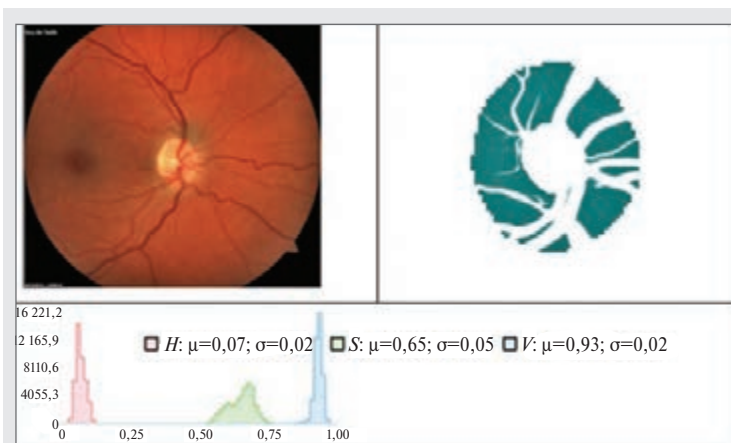
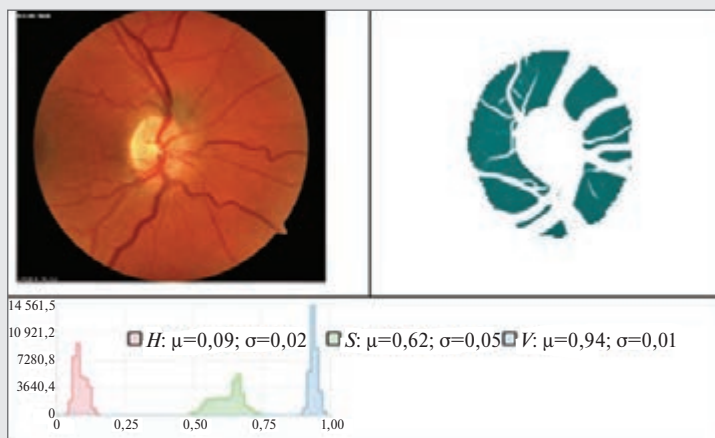


Рисунок 7 — Результаты компьютерного анализа второго снимка глазного дна пациента А. из контрольной группы

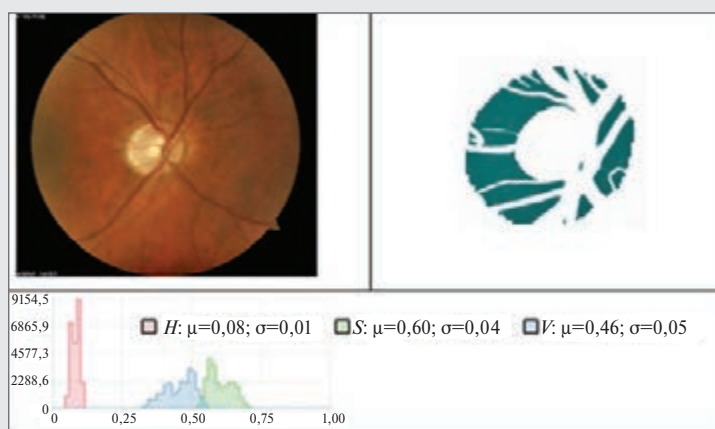




**Рисунок 8 — Результаты анализа первого снимка пациента Б. из основной группы**



**Рисунок 9 — Результаты анализа второго снимка пациента Б. из основной группы**



**Рисунок 10 — Результаты анализа первого снимка пациента В. из основной группы**

ны, что свидетельствует об объективности метода их получения.

Следующие четыре изображения (рисунки 8–11) демонстрируют примеры компьютерного анализа фотографий глазного пациента из группы с диагнозом рассеянный склероз.

2. Условие патологии, однозначное указывающее на наличие у пациентов дегенеративных изменений ДЗН в области НРП: среднее значение  $H > 6$  при среднем значении  $S < 69$ .

Изображения, представленные на рисунках 8 и 9 яркие, обладающие цветами с высоким насыщением, поэтому визуально выделить патологию достаточно сложно. Программа с этой задачей справилась успешно. В полностью автоматическом режиме получены значения цветовых компонент, попадающие в диапазон патологических отклонений.

Фотографии глазного дна, представленные на рисунках 10 и 11, настолько отличаются по яркости и цветовой насыщенности, что визуально создается впечатление, будто характерная для патологии сероватость ДЗН, очевидная на верхнем снимке, отсутствует на нижнем. Программа же по значениям цветовых компонент выявила наличие патологических изменений ДЗН на обоих снимках.

3. В общей совокупности анализируемых изображений была также выделена группа изображений, значения характеристик которых попадают в зону неопределенности. Для формулирования заключения по наличию или отсутствию патологии у пациентов такой группы проводились дополнительные исследования с автоматическим разбиением изображения диска зрительного нерва на 4 сектора в соответствии с международным правилом ISNT (Inferior — нижний, Superior — верхний, Nasal — носовой, Temporal — височный).

Критерии неопределенности:

а)  $H \leq 6$  (значение нормы), но при этом  $S < 69$  (условие патологии);

б)  $H > 6$  (значение патологии), но при этом  $S \geq 69$  (условие нормы).

В случае неопределенности решение принимается по следующему принципу:

а) норма — если хотя бы один сектор ISNT имеет значение насыщенности  $S > 72$ ;

б) подозрение на патологию — если для любого сектора ISNT оказывается  $S \leq 72$ .

Подозрение на патологию означает возможное наличие начальной стадии процесса дегенеративных изменений ДЗН. Для обоснованного вывода необходимо иметь хотя бы два изображения глазного дна пациента.

Результат анализа 60 фотографий глазного дна из группы с диагнозом рассеянный склероз (30 пациентов) в 59 случаях (98 %) подтвердил наличие дегенеративных изменений в области НРП. Выраженность изменений варьировала.

Результат анализа 72 изображений из группы «Норма» (36 пациентов) указал на полное отсутствие признаков дегенеративных изменений на 58 из них (81 %). Учитывая, что у каждого пациента было по 2 фотографии, абсолютное несовпадение с нормой было зафиксировано на восьми, т. е. у 4 человек из 36 обследуемых. Таким образом, специфичность метода составляет 89 %. Однако выявленные 11 % несовпадений с ожидаемым результатом необязательно означают величину неточности метода. Поскольку несовпадение, как уже было сказано выше, может означать бессимптомный на начальном этапе старт патологического процесса. В любом случае таким пациентам рекомендовано проведение дополнительных обследований.

**Заключение.** При реализации автоматизированного метода анализа цветовых компонент предпочтительнее использовать HSB-модель, в которой смена яркости не оказывает существенного влияния ни на цветовой тон, ни на насыщенность. Зоной интереса при определении цветовых компонент является нейроре-

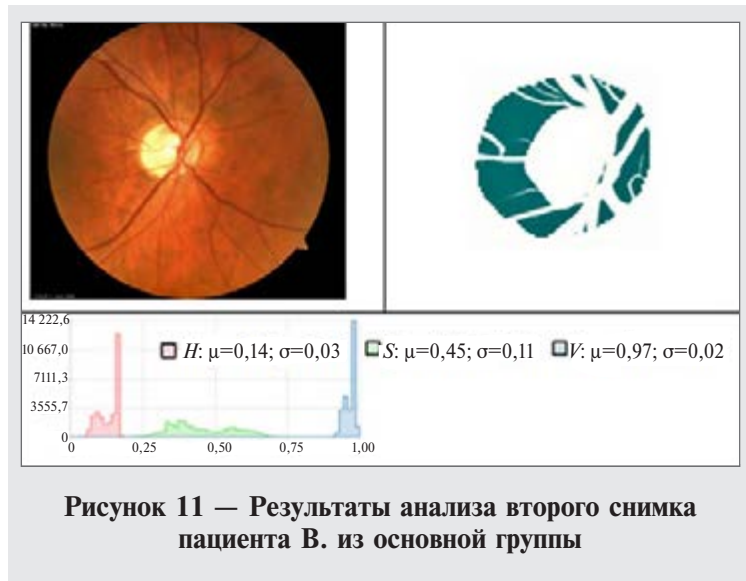


Рисунок 11 — Результаты анализа второго снимка пациента В. из основной группы

тинальный пояс. Для его получения из ДЗН вычитаются маска ЗЭ и маска сосудистой сети. Эмпирический анализ полученных в области НРП средних значений цветовых компонент: тона ( $H$ ) и насыщенности ( $S$ ) — основных характеристик для выявления на фотографиях глазного признаков дегенеративных изменений ДЗН — позволил всю совокупность изображений разделить на три группы изображений, значения характеристик которых:

- определенно указывают на отсутствие у пациентов дегенеративных изменений ДЗН в области НРП;
- определенно указывают на наличие у пациентов дегенеративных изменений ДЗН в области НРП;

• попадают в зону неопределенности. Для формулирования заключения по наличию или отсутствию патологии у пациентов такой группы необходимы дополнительные исследования с разбиением изображения диска зрительного нерва на 4 сектора в соответствии с международным правилом ISNT.

Чувствительность метода составила 98 %, специфичность — 89 %.

### Список цитированных источников

1. Азнабаев, Б. М. Диагностика и лечение частичной атрофии зрительного нерва : учеб. пособие для врачей / Б. М. Азнабаев, А. Ф. Габдрахманова, Г. Ш. Абизгильдина. — Уфа : Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2013 — 57 с.
2. Завалишин, И. А. Рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и патогенетического лечения / И. А. Завалишин, А. В. Переседова // Анналы клин. эксперим. неврологии. — 2007. — Т. 1, № 1. — С. 32–40.
3. Маслова, Н. Н. Возможности нейроофтальмологического обследования в ранней диагностике рассеянного склероза / Н. Н. Маслова, Е. А. Андреева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2013. — Т. 12, № 2. — С. 44–52.

4. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration / J. Ari [et al.] // J. Brain. — June, 2010. — Vol. 133, № 6. — P. 1591–1601. DOI: 10.1093/brain/awq080. Epub 2010 Apr 21.
5. Can automated imaging for optic disc and retinal nerve fiber layer analysis aid glaucoma detection / K. Banister [et al.] // Ophthalmology. — 2016. — № 123. — P. 930–938.
6. Clinical assessment of stereoscopic optic disc photographs for glaucoma: the European Optic Disc Assessment Trial / N. J. Reus [et al.] // Ophthalmology. — 2010. — № 117. — P. 717–723.
7. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation [Electronic resource] / O. Ronneberger, Ph. Fischer, T. Brox. — Mode of access: URL:<https://arxiv.org/pdf/1505.04597.pdf>. — Date of access: 03.08.2022.
8. Fawzi, A. Adaptive data augmentation for image classification / A. Fawzi // Image Processing (ICIP), 2016 IEEE International Conference. — 2016. — С. 3688–3692.

## **A method for detecting degenerative damages of optic nerve in photos of the ocular fundus of patients with multiple sclerosis**

*Karapetsian R, Kosik I, Kachan T, Dalidovich A., Tsvirko U  
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

The article proposes a method for objective analysis of the color characteristics of the optic disc. Paleness of the optic disc is an indicator of the death of retinal ganglion cells. This process can serve as an early sign of multiple sclerosis. The threshold values of hue and saturation in the region of the neuroretinal rim (NRR), obtained in the HSV color coordinate system, serve as a criterion for pathological color changes. Segmentation of NRR on fundus photographs is carried out automatically using a convolutional neural network of the U-net architecture with the Inceptionv3 backbone. The study included 132 fundus photographs of 66 patients. The sensitivity of the method was 98 % the specificity of the method was 89 %.

**Keywords:** optic disc, vascular pattern, optic cup, neuroretinal rim, convolutional neural network, color components, HSV model.

*Поступила 06.09.2022*

УДК 616.8-085.2/.3

## **НАРУШЕНИЯ СНА У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ**

*Филипович Е. К.<sup>1</sup>, Кузнецова К. В.<sup>2</sup>, Кудлач А. И.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «3-я городская детская клиническая больница» г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>3</sup>Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Нарушения сна в качественном и количественном отношении зачастую наблюдаются в рамках такого распространенного функционального состояния, как вегетативная дисфункция. В статье обсуждаются некоторые аспекты изменения функции сна под влиянием фенибута у детей с данным функциональным расстройством автономной вегетативной регуляции. Установлено, что

применение фенибута снижает субъективное ощущение сонливости при чтении книг ( $p = 0,003$ ) и просмотре телевизора ( $p = 0,001$ ), при поездке в автомобиле в качестве пассажира ( $p = 0,004$ ), в дневное время ( $p = 0,005$ ), а также в комплексной оценке наиболее распространенных состояний, вызывающих чувство сонливости ( $p = 0,001$ ). Кроме того, фенибут достоверно влияет на такие причины нарушения сна, как утомляемость ( $p < 0,05$ ), дискомфортные ощущения в конечностях ( $p < 0,05$ ), а также оказывает положительное влияние на пациентов, образ жизни которых включает быструю смену биоритмов ( $p < 0,05$ ) и на тех, кто испытывает страх преждевременного пробуждения ( $p < 0,05$ ). Также фенибут показал положительное влияние на большое количество убеждений и установок людей относительно сна, время засыпания и качество пробуждения, а также индекс бессонницы в виде его снижения.

**Ключевые слова:** сон, вегетативная дисфункция, шкалы сна, фенибут, дети.

**Введение.** Сон — это особое функциональное состояние мозга, имеющее специфические качественные особенности деятельности центральной нервной системы, характеризующиеся торможением активного взаимодействия организма с окружающей средой и неполным прекращением сознаваемой психической деятельности [1]. К основным функциям сна относятся переработка и сохранение информации, восстановление нейрогуморального иммунитета, обеспечение выведения из мозга вредных продуктов жизнедеятельности мозговых клеток, анализ и регулировка работы внутренних органов [2].

Причины расстройства сна подразделяют на внешние, к которым относятся расстройства гигиены сна, психоэмоциональное и физическое напряжение, прием лекарственных средств и особенности образа жизни, а также внутренние, среди которых выделяют влияние соматической патологии и изменения циркадного ритма. Наиболее часто встречающимися вариантами парасомний являются ночные страхи, сомнамбулизм, ночные кошмары, нарколепсия, синдром беспокойных ног [3].

Нарушение функции сна в качественном и количественном отношении также наблюдается в рамках такого часто встречающегося функционального состояния, как вегетативная дисфункция [4]. Данное расстройство характеризуется объективными признаками вегетативного раздражения: сердцебиение, потливость, покраснение, тремор, выражение страха и беспокойства относительно возможного нарушения здоровья и субъективными жалобами неспецифического или изменчивого характера, такие как быстротечные боли по всему телу, ощущение жара, тяжести, усталости или вздутия и наиболее часто регистрируется у детей в подростковом возрасте. Нарушения сна при этом состоянии неспецифичны и развиваются в рамках инсомнии любого генеза (пресомнические, интрасомнические и постсомнические расстройства), чаще пациенты предъ-

являют жалобы на длительный период засыпания, частые пробуждения, раздражительность и сонливость днем. В остром периоде нарушения сна связаны непосредственно с реакцией на стрессовую ситуацию, после ее разрешения сон может восстановиться [5]. При инсомнии также развивается нарушение работы системы деактивации, которая поддерживает регулярность цикла сон—бодрствование в условиях изменяющейся среды.

Одним из самых простых методов оценки сна у детей являются дневники сна и анкетирование при помощи различных опросников. Существуют также методы инструментального обследования данной функции. Полисомнография осуществляет запись физиологических параметров во время сна. Электроэнцефалограмма ночного сна отражает различные фазы сна, степень оценки зрелости функций ЦНС. Актиграфия представляет собой запись двигательной активности ребенка в течение длительного времени. Видеосомнография представляет собой видеозапись поведения ребенка в ночное время. Дополнительными методами исследования вопросов нарушения сна являются электроокулограмма, электромиограмма, электрокардиограмма, респираторная активность, насыщение гемоглобина кислородом и двигательная активность [1, 6].

Некоторые нарушения сна не требуют медикаментозного вмешательства, другие, напротив, требуют обязательного обращения за помощью к неврологу, психологу, психотерапевту и другим специалистам, которые углубленно изучают медицину сна. В клинической практике используются лекарственные средства бензодиазепинового ряда, Z-препараты, селективные ингибиторы серотонина, блокаторов центральных H1-гистаминовых рецепторов, синтетические аналоги гормона шишковидной железы мелатонина, антидепрессанты с седативным действием, нейролептики, препараты валерианы [2, 7].

В педиатрической практике при лечении нарушений сна используют седативное дей-



ствие некоторых ноотропных препаратов. Одним из наиболее используемых лекарственных средств является препарат аминокислоты (фенибут), который облегчает ГАВА-опосредованную передачу нервных импульсов в ЦНС, оказывает транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие. Фенибут широко используется в детской неврологической практике, особенно у детей с вегетативной дисфункцией, поскольку способствует улучшению утилизации глюкозы и кровоснабжению мозга, повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает в себе мягкий психостимулирующий и умеренно седативный эффекты. В результате такого комплексного воздействия улучшаются также процессы сна, что не только позволяет активировать когнитивные функции у детей, но и способствует нормализации эмоциональной сферы.

**Цель работы** — оценка изменения функции сна под влиянием приема фенибута у пациентов детского возраста с вегетативной дисфункцией.

**Материалы и методы.** Наше наблюдение представляло собой когортное ретроспективное исследование, проведенное на базе неврологического отделения УЗ «3-я городская детская клиническая больница». Критериями включения в исследование был возраст пациентов от 13 до 17 лет; отсутствие признаков органической патологии ЦНС; установленный диагноз вегетативной дисфункции (G96.8) в соответствии с критериями МКБ-10. Мы обследовали 15 пациентов (5 мальчиков и 10 девочек, средний возраст  $14,4 \pm 1,2$  года). Исследовано изменение различных параметров нарушений сна по следующим опросникам: шкала сонливости Эпворта, анкета причин нарушения сна, бланк шкалы убеждений в отношении сна, анкета оценки ночного сна Левина, индекс тяжести инсомнии.

1. **Шкала сонливости Эпворта.** Насколько вероятно то, что вы можете задремать или уснуть в ситуациях, описанных ниже, по сравнению с ощущением обычной усталости? Речь идет об обычном вашем состоянии в последнее время. Даже если вы не были в подобных ситуациях в последнее время, то постарайтесь представить себе, как бы эти ситуации повлияли на вас. Используйте следующую шкалу для выбора наиболее подходящей цифры для каждой ситуации: 0 — никогда бы не задремал; 1 — есть небольшой шанс задремать; 2 — есть

средняя вероятность задремать; 3 — есть высокая вероятность задремать.

2. **Анкета причин нарушений сна.** Оцените в какой степени, на Ваш взгляд, на Ваш сон и его нарушение влияют причины, описанные ниже. Для этого поставьте во второй колонке балл от 0 до 3: 0 — если не влияют; 3 — влияют очень сильно; 1 — влияют в меньшей степени; 2 — влияют в большей степени.

3. **Шкала убеждений в отношении сна.** Ниже приведено несколько утверждений, отражающих убеждения и установки людей в отношении сна. Отметьте, пожалуйста, в какой степени Вы согласны или не согласны с каждым утверждением. Здесь нет правильных или неправильных ответов. Для каждого утверждения обведите число от 1 до 10, соответствующее Вашим взглядам. Пожалуйста, ответьте на все вопросы, даже если некоторые не соответствуют Вашей ситуации.

4. **Оценка ночного сна Левина.** В каждом пункте выберите наиболее подходящий вариант ответа: мгновенно — 0; недолго — 1; среднее — 2; долго — 3; очень долго — 4.

5. **Оценка тяжести инсомнии.** Оцените, насколько тяжелы Ваши нарушения сна за последние 2 недели, обводя в кружок соответствующую цифру от 0 (нет влияния фактора) до 4 (сильное влияние фактора).

Анкетирование пациентов проведено дважды: до назначения лекарственного средства (фенибут) и через три недели после начала приема препарата.

**Результаты и их обсуждение.** Нами было установлено, что после трех недель применения фенибута у пациентов отмечалось улучшение большинства исследуемых параметров. Полученные результаты (с подробным описанием используемых опросников) представлены на рисунках 1–5.

Как видно из представленных данных, фенибут оказывает выраженное положительное влияние на снижение сонливости в течение дня у пациентов детского возраста с вегетативной дисфункцией. Так, применение фенибута уменьшает субъективное ощущение сонливости при чтении книг ( $p = 0,003$ ) и просмотре телевизора ( $p = 0,001$ ), при поездке в автомобиле в качестве пассажира ( $p = 0,004$ ), в послеобеденное время ( $p = 0,005$ ), а также в рамках суммарной оценки состояний, вызывающих ощущение сонливости ( $p = 0,001$ ). Уменьшение ощущения сонливости оказывает значимый эффект на когнитивно-мнестические способности пациентов, благотворно влияя на такие функции, как память, внимание и мышление.

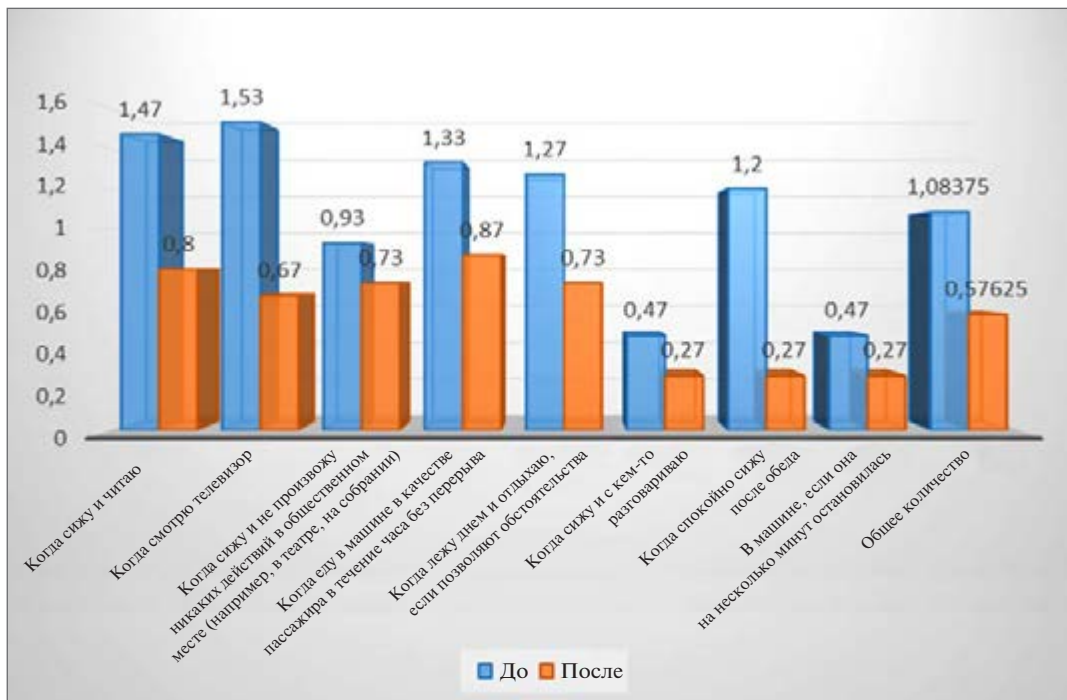


Рисунок 1 — Степень выраженности сонливости по шкале Эпворта у детей с нарушением сна в рамках вегетативной дисфункции до и после приема фенибута

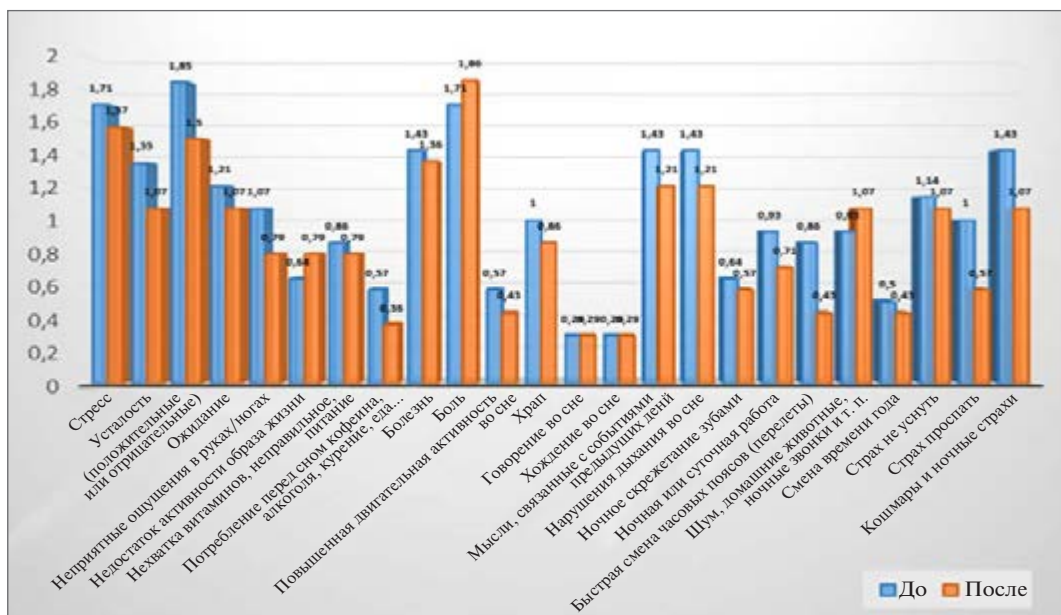


Рисунок 2 — Частота встречаемости исследуемых параметров по анкете причин нарушений сна у детей с нарушением сна в рамках вегетативной дисфункции до и после приема фенибута

Согласно полученным данным фенибут значительно влияет на такие причины нарушения сна, как усталость ( $p < 0,05$ ), неприятные ощущения в ногах и руках ( $p < 0,05$ ), а также оказывает положительное влияние на пациентов, в образе жизни которых присутствует быстрая смена часовых поясов ( $p < 0,05$ ) и страх несвое-

временного пробуждения ( $p < 0,05$ ). Устранение факторов, вызывающих инсомнию, приводит к нормализации цикла сон-бодрствование, что в свою очередь опосредованно улучшает функциональные способности пациентов в отношении обучения и профессиональной деятельности.



Рисунок 3 — Частота встречаемости исследуемых параметров по шкале убеждений в отношении сна у детей с нарушением сна в рамках вегетативной дисфункции до и после приема фенибута

Данная диаграмма свидетельствует о положительном влиянии фенибута в отношении большого количества убеждений и установок людей в отношении сна, а именно следующих: мне нужно спать 8 часов в сутки, чтобы чувствовать себя выспавшимся и хорошо функционировать в течение дня ( $p < 0,05$ ), если я не выспался (выспалась) в одну ночь, мне нужно «отоспаться» на следующий день днем или следующей ночью спать дольше ( $p < 0,05$ ), после бессонной ночи я знаю, что это скажется на моей активности на следующий день ( $p < 0,05$ ), мне кажется, мне скорее стоит принять снотворное, чтобы быть бодрым и хорошо функционировать в течение дня, чем плохо спать

ночью ( $p < 0,05$ ), мне кажется, что бессонница — это по большей части результат нарушения обмена веществ ( $p < 0,05$ ), я чувствую, что бессонница разрушает мою способность наслаждаться жизнью и не дает мне заниматься тем, что мне нравится ( $p < 0,05$ ), я стараюсь не брать на себя или отменять обязательства (семейные, социальные) после бессонной ночи ( $p < 0,05$ ). Снижение тревожно-фобических состояний в рамках отношения пациентов к своему сну способствует нормализации общего психоэмоционального фона, а следовательно, улучшает настроение в течение периода бодрствования и уменьшает нагрузку на центральную нервную систему.

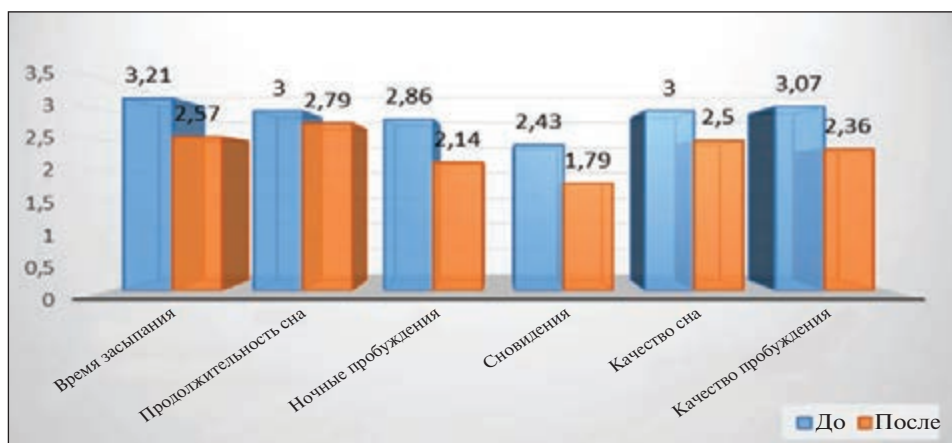


Рисунок 4 — Оценка выраженности исследуемых параметров по шкале ночного сна Левина у детей с нарушением сна в рамках вегетативной дисфункции до и после приема фенибута

Результаты по оценке ночного сна по шкале Левина, в отличие от предыдущей диаграммы, продемонстрировали статистически значимые изменения лишь в отношении двух параметров: время засыпания ( $p < 0,05$ ) и качество пробуждения ( $p < 0,05$ ). Тем не менее, мы счи-

таем, что данные параметры являются основополагающими с точки зрения нормализации функции сна у детей в изучаемой когорте, поскольку именно они претерпевают наибольшие нарушения при функциональной нестабильности вегетативной нервной системы.

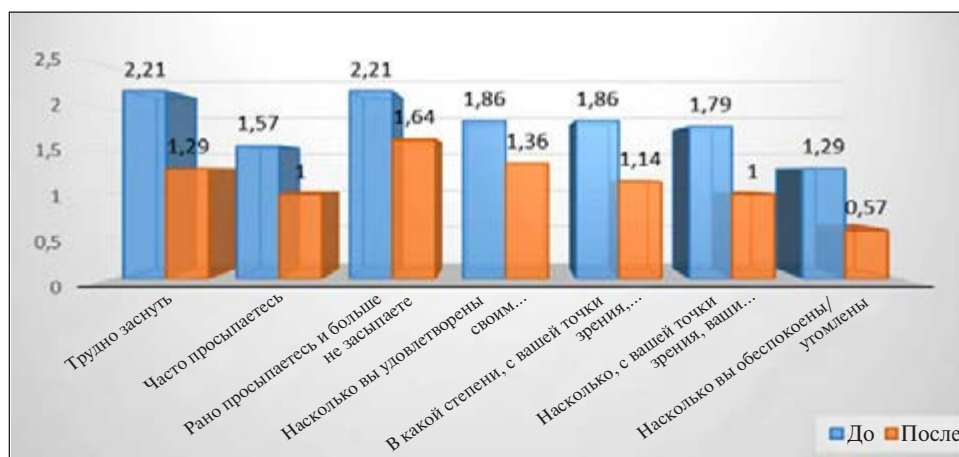


Рисунок 5 — Оценка тяжести инсомнии у детей с нарушением сна в рамках вегетативной дисфункции до и после приема фенибута

При оценке тяжести инсомнии получены данные по снижению индекса данного параметра, однако нам не удалось установить статистически значимых изменений, что свидетельствует о необходимости включения большего количества пациентов в изучаемую выборку. Однако нами намечен тренд на снижение таких параметров, как трудности при засыпании, а также обеспокоенность самого пациента и окружающих имеющимися нарушениями сна, что коррелирует с данными, полученными при анализе предыдущих анкет.

**Заключение.** Полученные данные по применению лекарственного средства фенибут у пациентов детского возраста с вегетативной

дисфункцией свидетельствуют о том, что прослеживается некоторая эффективность в снижении выраженности симптомов ажитации, психомоторного возбуждения, повышается уровень интереса к жизни, отмечалось улучшение и субъективных показателей сна. Уменьшилось время засыпания и количество пробуждений ночью, увеличена общая продолжительность сна и продолжительность быстрого сна, улучшение качества ночного сна и утреннего пробуждения, повышение индекса качества сна. Однако для удовлетворения статистических требований к оценке изменений функции сна необходимо провести исследование с достаточным количеством пациентов.

### Список цитированных источников

1. Ковзов, В. В. Физиология сна: учеб. пособие для ветеринарных врачей, зооинженеров, студентов факультета ветеринарной медицины, зооинженерного факультета и слушателей ФПК / В. В. Ковзов, В. К. Гусаков, А. В. Островский. — Витебск : УО ВГАВМ, 2005. — 59 с.
2. Пигарев, И. Н. Висцеральная теория сна / И. Н. Пигарев // Журнал высшей нервной деятельности. — 2013. — № 63(1). — С. 86–104.
3. Pigarev, I. N. The state of sleep and the current brain paradigm / I. N. Pigarev, M. L. Pigareva // Frontiers in Systems Neuroscience. — 2015. — № 9. — P. 139. DOI: 10.3389/fnsys.2015.00139.
4. Karas, A. Y. Paroxysmal conditions of nonepileptic genesis / A. Y. Karas, L. A. Kabanova, L. Y. Glukhova // Saratov J. of Medical Scientific Research. — 2010. — № 6 (1). — P. 199–205.
5. Кельмансон, И. А. Сон и дыхание детей раннего возраста / И. А. Кельмансон. — СПб. : ЭЛБИ, 2006. — С. 10–44.
6. Феничел, Д. М. Педиатрическая неврология: основы клинической диагностики / пер. с англ. под ред. Н. Н. Заваденко, С. А. Мальмберга, О. А. Пылаевой. — М. : Медицина, 2004. — 640 с.
7. The neurobiological basis of narcolepsy / C. E. Mahoney [et al.] // Nat Rev Neurosci. — 2019. — № 20. — P. 83–93.



## Evaluation of the efficacy of medical correction of sleep disorders in children

*Filipovich E.<sup>1</sup>, Kuzniatsova K.<sup>2</sup>, Kudlach A.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Health Care Institution "3<sup>rd</sup> City Children's Clinical Hospital", Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education", Minsk, Republic of Belarus*

Sleep dysfunction in qualitative and quantitative terms is observed in the framework of such a common functional condition as autonomic dysfunction. The paper discusses some aspects of changes in sleep function under the influence of Phenibut in pediatric patients with autonomic dysfunction. It was found that the use of phenibut reduces the subjective feeling of sleepiness when reading books ( $p = 0.003$ ) and watching TV ( $p = 0.001$ ), when traveling in a car as a passenger ( $p = 0.004$ ), in the afternoon ( $p = 0.005$ ), and also as part of the overall assessment of conditions that cause a feeling of drowsiness ( $p = 0.001$ ). In addition, phenibut significantly affects such causes of sleep disturbance as fatigue ( $p < 0.05$ ), discomfort in the legs and arms ( $p < 0.05$ ), and also has a positive effect on patients whose lifestyle includes fast jet lag ( $p < 0.05$ ) and fear of untimely awakening ( $p < 0.05$ ). Phenibut also showed a positive effect on a large number of people's beliefs and attitudes regarding sleep, the time of falling asleep and the quality of awakening, and a decrease in the insomnia index.

**Keywords:** nightdream, autonomic dysfunction, sleep scales, Phenibut, children.

*Поступила 30.06.2022*

УДК 616.711–007.54:616.832]:612.81

## НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СПИННОГО МОЗГА ПРИ КИФОТИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА

*Ильясевич И. А., Сошникова Е. В., Хомушко И. С., Тесаков Д. К.*

*Государственное учреждение «РНПЦ травматологии и ортопедии», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Недооценка особенностей функционального состояния нервных структур спинного мозга (СМ) при кифотической деформации позвоночника повышает риск возникновения периоперационных неврологических осложнений. Критерии нейрофизиологической диагностики изменений функционального состояния СМ при развитии кифотической деформации не изучены. Анализ параметров моторных ответов (МО) при транскраниальной магнитной стимуляции и соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) при электрической стимуляции проведен у 62 пациентов с кифозом грудного и поясничного отделов позвоночника. По данным исследования установлены признаки сенсомоторной недостаточности СМ. Снижение амплитуды МО и ССВП на 30–50 % в сочетании с увеличением латентности на 10–20 % соответствовало критерию «ирритация» СМ; депрессия амплитуды на 60–70 % на фоне удлинения латентности ответов и индексов центральной сенсорной и моторной проводимости на 30–40 % — критерию «ишемия» СМ.

**Ключевые слова:** кифотическая деформация позвоночника, спинной мозг, транскраниальная магнитная стимуляция, моторный ответ, соматосенсорный вызванный потенциал.

**Введение.** Функции спинного мозга находятся в сложной зависимости не только от физиологической целостности нервной системы, состояния кровоснабжения и характера ликвородинамики, но и от структурной стабильности позвоночника. Любые нарушения в согласованном взаимодействии этих составляющих, обеспечивающих оптимальное функционирование, приводят к изменениям в деятельности структур СМ. Деформация позвоночника, независимо от ее этиологии, на определенном этапе течения патологического процесса может сопровождаться конфликтом между стенками и содержимым позвоночного канала. Вертебро-медулярный конфликт при кифотической деформации позвоночника может сопровождаться развитием неврологической симптоматики, клиническими проявлениями которой являются болевой синдром, слабость нижних конечностей и нарушение чувствительности.

Одно из самых частых заболеваний позвоночного столба, которое в общей популяции встречается в 0,4–8,3 % случаев, в зависимости от того, клиническая или рентгенологическая картина лежит в основе диагноза, — болезнь Шейермана или юношеская кифотическая деформация грудного отдела позвоночника. В детском и подростковом периоде избыточное увеличение дуги грудного кифотического изгиба позвоночника может развиваться в процессе физиологического роста человека, что связано с нарушением апофизарного энхондрального роста тел позвонков. Болезнь Шейермана является генетически зависимым, наследуемым по аутосомно-доминантному типу заболеванием позвоночника, прогрессирующим в периоды роста и полового созревания организма [1, 2].

Кифотическая деформация позвоночника приводит к нарушению сагиттального баланса туловища и является причиной возникновения болевых синдромов, функциональной несостоятельности грудного и поясничного отделов позвоночника. По мере прогрессирования появляются неврологические осложнения. Начальные проявления симптоматики связаны не с грудным отделом, а с компенсаторными изменениями на поясничном уровне. При выраженном кифозе появляются боли в грудной клетке, мышцах живота, развивается слабость мышц нижних конечностей. Причиной развития неврологических расстройств может являться стеноз позвоночного канала на вершине деформации, приводящий к раздражению или сдавлению СМ и его корешков передней стен-

кой позвоночного канала с дорсальным листком твердой мозговой оболочки, межпозвоноковой грыжей или костной кистой. Патогенез компрессионно-ишемической миелопатии при аномальном увеличении грудного кифоза развивается поэтапно. При нарастании кифоза дуральный мешок со своим содержимым стремится переместиться в направлении вогнутой стороны деформации, чтобы занять положение, при котором расстояние между точками прикрепления *durae matrix* (от большого затылочного отверстия до крестца) было бы наименьшим. При этом дуральный мешок, плотно прижимаясь к указанному выше гребню, компримируется с вентральной стороны. Поскольку твердая мозговая оболочка, будучи прочно фиксированной к черепу и крестцу, малоподвижна и неэластична, то при флексии позвоночника *dura mater* находится в состоянии натяжения, а при прогрессировании кифоза натягивается еще больше. В результате СМ «распластывается» по передней стенке позвоночного канала, усиливается его компрессия. Спектр указанных выше факторов является показанием для хирургического лечения [1, 3].

Недооценка особенностей функционального состояния нервных структур СМ на уровне кифотической деформации в грудном и поясничном отделах позвоночника повышает риск возникновения периоперационных неврологических осложнений. По данным литературы, восстановление нарушенной функции СМ после хирургической коррекции кифоза в одном случае произошло через 5 месяцев, в других случаях оно отсутствовало и в более поздние сроки [4].

В настоящее время для оценки функционального состояния СМ при деформациях позвоночника различной этиологии (сколиоз, врожденная аномалия развития позвоночника) перспективное развитие получили способы нейрофизиологического исследования. Преимуществом этих методов является возможность определения функционального изменения СМ, которое опережает развитие клинических и структурных проявлений патологии. Сравнительный анализ данных лучевой и нейрофизиологической диагностики при вертеброгенной патологии показал высокую степень корреляции (до 70–100 %) электрофизиологических параметров проводимости СМ с результатами миелографии и МРТ [5, 6]. Критерии электрофизиологической оценки функционального состояния СМ при анатомических вариантах кифотической деформации позво-

ночника известны по данным единичных исследований и остаются малоизученными [7].

**Цель работы** — определение диагностической значимости нейрофизиологических критериев для оценки функций СМ у пациентов с кифотической деформацией позвоночника.

**Материалы и методы.** Клинический материал исследования составил 155 пациентов с кифотическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника. На начало наблюдения в РНПЦ травматологии и ортопедии пациенты имели исходный возраст от года до 38 лет. Лица женского пола составили 63 человека, мужского — 92. По этиопатогенезу возникновения кифотической деформации позвоночника выделяли три клинические группы: 1) пациенты с деформациями на почве ювенильного остеохондроза (болезнь Шейермана,  $n = 104$ ); 2) пациенты с деформациями, спровоцированными врожденной аномалией развития позвоночника ( $n = 39$ ); 3) пациенты с деформациями, возникшими как результат перенесенных травм позвоночника в варианте компрессионных переломов тел грудных и/или поясничных позвонков ( $n = 12$ ).

Для оценки состояния патологии у пациентов и определения уточненного диагноза учитывали следующие данные обследования:

- сбор анамнеза с определением основных жалоб со стороны пациента;
- клинический осмотр;
- рентгенографию позвоночника на уровне всего грудного и поясничного отделов (прямая и боковая проекции в положении стоя) с последующим определением зон структурного поражения и параметров изменения формы позвоночника;
- компьютерную магнитно-резонансную томографию (МРТ) в формате *total spine* для определения состояния топографии позвоночного канала, спинного мозга и его структуры, морфологическое состояние межпозвонковых дисков и позвонков;
- компьютерную рентгеновскую томографию позвоночника на уровне выявленных отделов поражения.

Комплексное нейрофизиологическое исследование для оценки функционального состояния СМ проведено у 62 пациентов с кифотической деформацией грудного или поясничного отдела позвоночника II–IV степени. Из них 35 пациентов были с болезнью Шейермана (I группа); 18 пациентов с врожденной аномалией развития позвоночника с кифотическим компонентом (II группа); 9 пациентов с посттравматической кифотической деформацией

позвоночника (III группа). Контрольная группа — 20 здоровых лиц.

С помощью метода суммарной электромиографии (ЭМГ) регистрировали биоэлектрическую активность (БА) мышц нижних конечностей при произвольном максимальном напряжении. Анализировали амплитуду, частоту и структуру осциллограммы. По данным стимуляционной ЭМГ регистрировали М-ответ, Н-рефлекс и центральную F-волну мышц стопы (*mm. extensor hallucis longus, abductor hallucis, soleus* при электрической стимуляции *nn. peroneus, tibialis*). Оценивали амплитуду, порог и латентное время вызванных ответов, определяли блоки F-волны. Рассчитывали скорость проведения импульса на проксимальных и дистальных участках периферического нерва.

Комплексное использование методов транскраниальной магнитной стимуляции с регистрацией моторного ответа и стимуляционной ЭМГ с регистрацией F-волны в одной и той же мышце позволяло получить информацию о состоянии моторной проводимости на участке корешкового канала и степени изменения функции периферического нерва нижних конечностей.

Состояние нисходящих моторных путей СМ и двигательных корешков спинномозговых нервов оценивали по данным транскраниальной (и корешковой) магнитной стимуляции (ТМС и КМС соответственно). Магнитный индуктор располагали в проекции моторной зоны коры головного мозга, являющейся корковым представительство мышц нижних конечностей. Для стимуляции корешка спинномозгового нерва магнитную катушку ориентировали над остистым отростком соответствующего позвонка. Регистрировали моторные ответы (МО) мышц бедра, голени и стопы (*mm. quadriceps, extensor hallucis longus, abductor hallucis*). Рассчитывали время центрального моторного проведения (ВЦМП) импульса по кортико-люмбальным трактам как разность латентных периодов МО, зарегистрированных в мышце при последовательном проведении ТМС и КМС. Латентное время сегментарных МО при КМС расценивали как критерий корешковой моторной проводимости.

Для оценки проводимости восходящих путей СМ осуществляли регистрацию соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) при электрическом раздражении *n. tibialis* в области медиальной лодыжки. Использовали стандартную схему регистрации вызванных потенциалов на двух уровнях: спинальном (N22) и корковом (P37–N45). Анализировали

амплитуду ССВП (мкВ), латентный период (мс) и время центрального афферентного проведения (ССТ — central conductive time, N22—P37 ms).

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней ( $M \pm m$ ). Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке гипотез принимали равным 0,05.

Оборудование: цифровая электрофизиологическая установка Nicolet Viking Select (Nicolet Biomedical, USA) в комплексе с магнитным стимулятором Magstim-200 (Magstim Company Ltd, Britain). Комплекс компьютерный многофункциональный «Нейро-МВП», магнитный стимулятор Нейро-MS (Нейрософт, РФ).

**Результаты и их обсуждение.** *Клиническая характеристика пациентов с кифотической деформацией позвоночника.* Первичное клиническое проявление болезни Шейермана, согласно данным анамнеза, отмечено стороной пациента в возрасте 10–14 лет. Оно заключалось в появлении умеренных болей в спине при нахождении в вертикальном положении (стоя и/или сидя), исчезающих в положении лежа или при создании вытяжения в виде виса на руках на перекладине или шведской стенке. Параллельно с болевым синдромом отмечено развитие нарушения осанки в сагиттальной плоскости в виде заметной сутулости, которая принимала стойкий и ригидный характер. С нарастанием выраженности (тяжести) кифотической деформации отмечено нарушение формы и пропорциональности отделов туловища, а также формирование диспропорциональности в параметрах длины туловища и длины конечностей. По данным МРТ признаки компрессии и очагового поражения нервных структур СМ на уровне кифотической деформации позвоночника не обнаружены.

У пациентов второй группы деформация была обусловлена врожденной аномалией развития позвоночника (ВАРП) в варианте нарушения сегментации и формы позвонков с наличием кифозогенных клиновидных и/или бабочковидных позвонков. Первичное клиническое проявление патологии стороной пациента отмечено на первом году жизни. Оно заключалось в наличии участка ригидной деформации спины в грудном и/или поясничном отделе. С ростом пациента наблюдалось развитие нарушения осанки в сагиттальной плоскости в виде сутулости, нарушение формы и пропорциональности отделов туловища, а так-

же формирование диспропорциональности в параметрах длины туловища и длины конечностей. По данным нейровизуализации признаки компрессии нервных структур СМ на уровне кифотической деформации позвоночника выявлены у 3 пациентов. С возрастом, особенно к пред- и пубертатному периоду, постепенное проявление неврологической спинальной симптоматики в форме нижнего вялого или спастического парализа отмечено у 4 человек. В третьей группе пациентов с деформациями, возникшими вследствие перенесенных травм позвоночника в варианте компрессионных переломов тел грудных и/или поясничных позвонков, на фоне болевого синдрома у 6 пациентов определяли симптоматику нижнего дистального парализа.

*Результаты нейрофизиологического исследования.* Изменения параметров ЭМГ, характеризующиеся уменьшением амплитуды и частоты биоэлектрической активности произвольного напряжения мышц, нарушением ее структуры по редуцированному типу выявлены у 74 % пациентов I группы. Данные свидетельствовали об изменении двигательной иннервации и снижении функции мышц нижних конечностей. Во II группе соотношение пациентов, у которых определяли умеренное или выраженное снижение двигательной функции мышц нижних конечностей, составило 78 и 22 % соответственно. В III группе изменения ЭМГ отличались большим разбросом индивидуальных данных. Степень выраженности отклонений изучаемых параметров ЭМГ коррелировала с тяжестью травматического поражения СМ, верифицированного по данным МРТ. У 3 пациентов с очаговым поражением СМ, симптоматика нижнего спастического парализа подтверждалась нарушением структуры ЭМГ по смешанному типу (II и III типы ЭМГ), которая отражала процессы переднероговой и пирамидной недостаточности мышц нижних конечностей. Результат исследования методом ЭМГ давал общую характеристику и количественную оценку степени снижения моторной функции мышц с иннервацией ниже уровня кифоза.

Данные стимуляционной ЭМГ характеризовались не только значительным уменьшением амплитуды, но и одновременным увеличением порога, длительности и латентности М-ответов и Н-рефлекса, сопровождалась блоками F-волн, что позволяло количественно оценить изменение рефлекторной возбудимости мышц нижних конечностей, снижение проводимости спинномозговых ко-



решков и соответствующих периферических нервов.

Анализ параметров МО при ТМС выявил у пациентов обеих групп уменьшение средних значений амплитуды кортикальных МО по сравнению с контролем. Относительная вариабельность амплитуды МО, зарегистрированных у различных пациентов, объяснялась не только неодинаковой степенью кифоза и

выраженностью клинического проявления заболевания, но также зависела от индивидуальных свойств нервно-мышечной системы пациента. В отличие от амплитуды изменения латентного времени МО и ВЦМП показали закономерное и достоверное увеличение времени моторного проведения импульса у 64–75 % пациентов первой и второй групп (таблица 1).

Таблица 1 — Средние значения амплитуды и латентности МО у пациентов с кифотической деформацией позвоночника

Параметр	Контроль	I группа	II группа
Амплитуда МО при ТМС, мВ	2,6 ± 0,5	0,9 ± 0,2	1,3 ± 0,9
Латентность МО при ТМС, мс	38,0 ± 2,0	43,3 ± 2,6*	41,5 ± 2,1*
Амплитуда МО при КМС, мВ	2,1 ± 0,2	1,7 ± 0,8	1,1 ± 0,7*
Латентность МО при КМС, мс	22,3 ± 2,4	21,3 ± 1,5	21,9 ± 2,4
ВЦМП	14,8 ± 1,7	20,3 ± 1,6*	19,2 ± 2,6*

*Примечание* — Контроль ( $n = 20$ ); I — пациенты с болезнью Шейермана ( $n = 35$ ); II — пациенты с кифозом, спровоцированным ВАРП ( $n = 18$ ); ВЦМП — время центрального моторного проведения импульса; ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция; КМС — корешковая магнитная стимуляция.

\* Достоверные изменения параметров моторных ответов по сравнению с контролем при  $p < 0,05$  по  $t$ -критерию Стьюдента.

В III группе в связи с малочисленностью наблюдений проводили индивидуальный анализ полученных данных. Снижение моторной функции нервных трактов СМ у пациентов этой группы по данным МО коррелировало с выраженностью посттравматического поражения СМ.

Оценка сенсорной функции восходящих нервных трактов СМ по данным ССВП показала, что у 85–90 % пациентов I и II групп форма и латентное время спинальных и кортикальных ССВП были изменены. Амплитуда

значительно уменьшена (50 %), латентное время ССВП и показатель ССТ увеличены от 18,0 до 24,0 мс (среднее значение  $19,7 \pm 2,1$  мс при норме  $15,8 \pm 1,6$ ,  $P < 0,05$ ). У 9 пациентов первой группы (20,5 %) с III–IV степенью кифоза форма ССВП была аномально изменена, что не позволяло четко определить количественные параметры сенсорной проводимости. Данные свидетельствовали о выраженном снижении афферентной функции восходящих нервных трактов, локализованных в задних отделах СМ (таблица 2).

Таблица 2 — Средние значения временных параметров ССВП у пациентов с кифотической деформацией грудного и поясничного отделов позвоночника

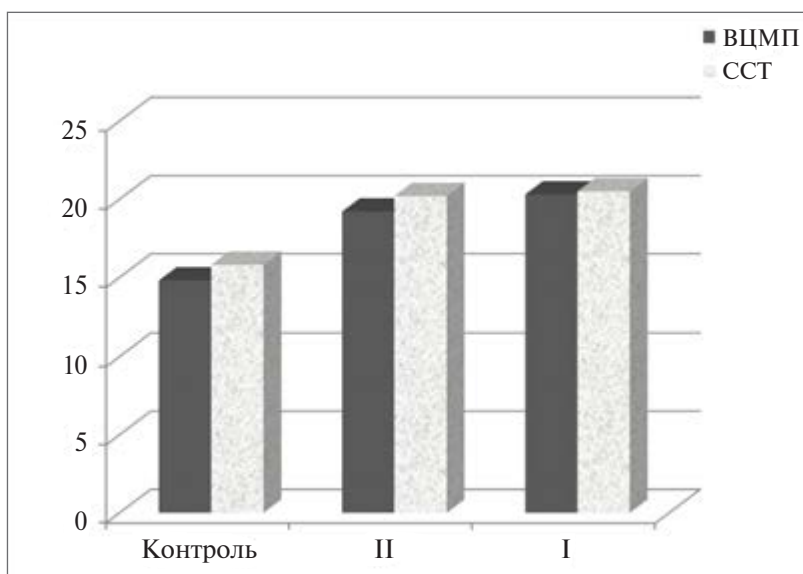
Параметр	Контроль	I группа	II группа
Латентность P38, мс	38,5 ± 2,4	41,5 ± 1,6*	40,6 ± 2,5
Латентность N45, мс	45,2 ± 2,5	49,7 ± 2,6*	48,5 ± 2,3*
ССТ (N22–P38), мс	15,8 ± 1,6	20,5 ± 1,3*	20,2 ± 2,2*

*Примечание* — Контроль ( $n = 20$ ); I — пациенты с болезнью Шейермана ( $n = 35$ ); II — пациенты с кифозом, спровоцированным ВАРП ( $n = 18$ ); ССВП — соматосенсорные вызванные потенциалы; ССТ (central conductive time) — время центрального афферентного проведения импульса.

\* Достоверные изменения электрофизиологических параметров по сравнению с контролем при  $p < 0,05$  по  $t$ -критерию Стьюдента.

Диаграммы на рисунке иллюстрируют степень увеличения ВЦМП и ССТ, отражающих

изменение сенсомоторной функции СМ в двух клинических группах.



**Рисунок — Характеристика изменения индексов ВЦМП (мс) и ССТ (мс) у пациентов с кифотической деформацией позвоночника:**

**I — группа пациентов с болезнью Шейермана; II — группа пациентов с врожденной аномалией развития позвоночника с кифотическим компонентом**

По сравнению с контролем среднее увеличение ВЦМП в первой группе до  $20,3 \pm 1,6$  мс (при норме  $14,8 \pm 1,7$  мс) составило 37,2 %; во II группе — 29,7 %. Для сравнения — в III группе пациентов (на примере отдельных случаев) индивидуальное увеличение ВЦМП отмечали в пределах от 11 до 48 %. Указанное изменение отражало степень снижения моторной проводимости СМ на участке кортико-люмбальных трактов, подверженных компрессионному воздействию на вершине кифотической деформации позвоночника. Распределение выявленных отклонений ВЦМП и ССТ указывало на локализацию доминирующего нарушения функции проводимости нервных структур преимущественно на центральных участках восходящих и нисходящих нервных трактов СМ. Суммарное снижение проводимости на всем протяжении нервного пути от коры головного мозга до мышцы-мишени или периферического нерва, включающего центральные и периферические участки проведения возбуждения, определялось в пределах от 5,5 до 16 %. Таким образом, у пациентов с кифотической деформацией грудного и поясничного отделов позвоночника доминировали изменения функции проводящих путей СМ по сравнению с состоянием периферических нервных проводников.

**Заключение.** Анализ материала, полученного в результате клинико-рентгенологического и нейрофизиологического исследований 62 пациентов, позволил получить объективную ин-

формацию о степени изменения проводниковой функции нервных трактов СМ при различных этиологических формах кифотической деформации позвоночника. При отсутствии данных МРТ о наличии очагового поражения нервных структур на вершине кифотической деформации электрофизиологическое исследование в трех клинических группах выявило признаки функциональной недостаточности СМ.

Проведение комплексного нейрофизиологического исследования с использованием методов суммарной и стимуляционной электромиографии, регистрацией ССВП, проведением ТМС с синхронной регистрацией МО дало возможность объективно оценивать состояние центральных и периферических звеньев системы проводящих путей у пациентов с кифотической деформацией грудного или поясничного отделов позвоночника II–IV степени. Избирательная диагностика функции сенсорных и моторных нервных трактов по данным МО и ССВП позволила уточнить локализацию доминирующего поражения передних или задних отделов СМ в грудном и поясничном отделах позвоночника. Полученные данные, свидетельствующие об изменении функций СМ, имели тесную связь с патологическими процессами поэтапного формирования кифотической деформации позвоночника и приобретали наибольшую выраженность у пациентов с III–IV степенью кифоза.

Снижение амплитуды МО и ССВП на 30–50 % в сочетании с умеренным увеличением латентности (10–20 %) расценивали как критерий «ирритация» нервных структур СМ на вершине дуги кифотической деформации позвоночника. Угнетение амплитудного компонента на 60–70 % на фоне синхронного удлинения латентности и индексов центральной

сенсорной и моторной проводимости на 30–40 % может соответствовать критерию «ишемия» СМ.

Количественные данные, полученные в результате нейрофизиологического исследования, имели принципиальное значение при планировании объема и тактики хирургического вмешательства на позвоночнике.

### Список цитированных источников

1. Михайловский, М. В. Неврологическая симптоматика при болезни Шейермана: Обзор редких клинических наблюдений / М. В. Михайловский, А. А. Альшевская, В. В. Ступак // Хирургия позвоночника. — 2021. — № 2. — С. 6–19.
2. Мяделец, Д. Н. Клинико-генеалогические критерии патогенетического единства болезни Шейермана и идиопатического сколиоза / Д. Н. Мяделец, Е. В. Корникова // Гений ортопедии. — 2010. — № 1. — С. 49–53.
3. Челпаченко, О. Б. Определение показаний к декомпрессии позвоночного канала у пациентов с кифотическими деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника / О. Б. Челпаченко, К. В. Жердев, А. А. Овечкина // Педиатрическая фармакология. — 2014. — № 11. — С. 75–80.
4. Spinal Cord Injury After Extremity Surgery in Children with Thoracic Kyphosis / B. Pruszczynski [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. — 2015. — № 473. — P. 3315–3320.
5. Нейрофизиологическая оценка функций спинальных и нижнестволовых структур у больных при мальформации Киари в динамике хирургического лечения / А. И. Третьякова [и др.] // Украинский нейрохирургический журнал. — 2011. — № 1. — С. 30.
6. Cervical myelopathy: clinical and neurophysiological evaluation / J. Dvorak [et al.] // Eur. Spine J. — 2003. — Vol. 12, № 2. — P. 181–187.
7. Ремнев, А. Г. Функциональное состояние проводящих путей спинного мозга при болезни Шейермана / А. Г. Ремнев, А. А. Олейников // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова : материалы XX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». — СПб., 2022 — Т. XIV. — Специальный выпуск. — С. 82.

## Neurophysiological assessment of the functional state of the spinal cord in kyphotic spinal deformity

*Ilyasevich I. A., Soshnikova E. V., Khomushka I. S., Tesakov D. K.*

*State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics”,  
Minsk, Republic of Belarus*

Underestimation of the features of the functional state of the spinal cord (SC) nervous structures in kyphotic spinal deformity increases the risk of perioperative neurological complications. Criteria for neurophysiological diagnosis of changes in the functional state of the SC in the development of kyphotic deformity are currently lacking. Analysis of motor evoked potentials (MEPs) parameters during transcranial magnetic stimulation and somatosensory evoked potentials (SSEPs) during electrical stimulation were analyzed in 62 patients with kyphosis of the thoracic and lumbar spine. According to the findings, signs of sensorimotor insufficiency of SC were established. A 30–50 % decrease in MEPs and SSEPs amplitude combined with a 10–20 % increase in latency corresponded to the criterion «irritation» of SC; a 60–70 % depression in amplitude while lengthening of latency and central sensory and motor conduction indices by 30–40 % corresponded to the criterion «ischemia» of SC.

**Keywords:** kiphotic spinal deformity, spinal cord, transcranial magnetic stimulation, motor evoked potential, somatosensory evoked potential.

*Поступила 06.09.2022*

УДК 618.11-006.2-085-089:618.2

## ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ И ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ

*Павловская М. А., Гутикова Л. В., Кухарчик Ю. В.*

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

**Реферат.** Нами обследовано и пролечено 82 пациента репродуктивного возраста, планирующие беременность, с эндометриоидными кистами яичников. В первую группу вошли 40 женщин с эндометриоидными кистами яичников, которым проводилось эмпирическое гормональное лечение. Длительность терапии составляла от 3 до 12 месяцев. Вторую группу составили 42 пациента, которым было проведено комбинированное лечение. В представленной группе на первом этапе выполнялась лечебно-диагностическая лапароскопия с органосохраняющей операцией — цистэктомией, на втором этапе проводилась гормональная терапия.

По основным определяемым показателям (объем яичников, количество антральных фолликулов, концентрации АМГ) овариальный резерв у пациентов первой группы был достоверно выше, чем у женщин после комбинированного лечения. Тем не менее, по нашим данным, беременность наступила в течение года после окончания лечения у 5 (15 %) женщин первой группы и у 9 (21,4 %) второй группы.

При определении показаний для хирургического лечения женщин с эндометриоидными кистами яичников должен учитываться баланс между доказанными преимуществами такого вмешательства в отношении улучшения фертильности боли и определенными рисками, связанными с удалением различных типов эндометриоидных поражений, а также рентабельность и предпочтения пациентов.

**Ключевые слова:** эндометриоидные кисты яичников, гормональное лечение, комбинированное лечение, овариальный резерв, антимюллеров гормон.

**Введение.** Проблема генитального эндометриоза как одного из наиболее распространенных гинекологических заболеваний в течение последних десятилетий приобретает особую актуальность. По данным зарубежных и отечественных исследователей, в мире примерно 176 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет страдают эндометриозом, что дает возможность постулировать, что это заболевание является одной из основных угроз репродуктивному здоровью нации [1, 2].

По данным литературы, средняя частота наступления беременности в течение первого года планируемого зачатия составляет 20–50 % при I–II стадиях наружного генитального эндометриоза и снижается на 4 % каждый последующий год [2, 3].

Известно, что основными причинами нарушения фертильности при эндометриозе являются ановуляция, снижение овариального резерва, ухудшение качества яйцеклеток, уменьшение частоты оплодотворения, снижение интенсивности дробления эмбрионов, а также нарушение имплантации эмбрионов [4, 5, 6].

Во всем мире за последние десятилетия отмечается рост частоты эндометриоза. При этом в числе вариантных форм локализации эндометриоидных гетеротопий поражение яичников занимает первое место. Частота этого заболевания, по данным разных авторов, составляет в среднем от 17 до 44 % и может повышаться до 64 % [1, 2, 4].

Общеизвестно, что основным показателем «овариального (фолликулярного) резерва» является общее количество примордиальных фолликулов, которые являются предшественниками яйцеклеток. В этой связи потенциально низкий уровень овариального резерва является не только причиной женского бесплодия, но и частых неудач попыток экстракорпорального оплодотворения [6, 7]. Кроме того, травматичное выделение капсулы эндометриоидной кисты с последующим термическим гемостазом в области ворот яичника во время выполнения микрохирургической операции может привести к его острой ишемии и утрате большого запаса овариального резерва [4, 6].

Так, результаты проведенных авторами метаанализов [7] доказательно свидетель-



ствуют о значимом снижении сывороточной концентрации антимюллерова гормона (АМГ) после хирургического удаления эндометриомы. Исследователями показано, что оперативное лечение эндометриомы яичника приводит к снижению сывороточного уровня АМГ на 1,52 нг/мл (95% ДИ от 1,04 до 2,0).

На основании изложенного выше можно заключить, что, несмотря на многочисленные и разноплановые исследования в области эффективного и рационального лечения пациенток с эндометриозом яичников, оценка функционального состояния яичников у пациенток с эндометриодными кистами яичников и эндометриоз ассоциированным бесплодием позволит дифференцировать подходы в лечении этих женщин на амбулаторном этапе.

**Цель работы** — оценка овариального резерва у пациенток с эндометриозом яичников на основании анализа результатов ультразвукового и гормонального исследований после гормонального и комбинированного лечения.

**Материалы и методы.** Нами обследовано и пролечено 82 пациента репродуктивного возраста, планирующие беременность, с эндометриодными кистами яичников.

В зависимости от персонифицировано подобранной тактики и проведенного лечения пациентки были распределены на две группы. В первую группу вошли 40 женщин с эндометриодными кистами яичников, которым проводилось эмпирическое гормональное лечение препаратом Дидрогестерон в дозе 10 мг 2 раза в день с 5 по 25 день менструального цикла. Длительность терапии составляла от 3 до 12 месяцев.

Вторую группу составили 42 пациента, которым было проведено комбинированное лечение. В представленной группе на первом этапе выполнялась лечебно-диагностическая лапароскопия с органосохраняющей операцией (цистэктомией), на втором этапе проводилась гормональная терапия. Базисными показаниями к проведению лечебно-диагностической лапароскопии были: выраженный болевой синдром; наличие эндометриодных кист яичников более 3 см (по данным бимануального исследования и УЗИ органов малого таза); бесплодие в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет).

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст; первичные и рецидивирующие эндометриодные кисты яичников, подтвержденные УЗИ; клинические проявления наружного генитального эндометриоза: нарушение менструального цикла

(мено- и метроррагии), боли в нижних отделах живота и поясничной области различной интенсивности, диспареуния, эндометриозассоциированное бесплодие; письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: отсутствие эндометриоза яичников; наличие сочетанных факторов бесплодия (трубно-перитонеальный, маточный, мужской); отказ пациентки от участия в исследовании.

Комплексное обследование пациентов обеих групп включало результаты оценки анамнестических и клинических данных; ультразвуковое исследование органов малого таза (на 5–7-й день от начала менструации), выполненное в режимах 2D с использованием аппарата Voluson S6, относящихся к системе контактного сканирования с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотой 3,5 и 5,0 МГц; исследование уровня антимюллеровского гормона (АМГ) в сыворотке крови (на 3-й день менструального цикла) методом иммуноферментного анализа, проведенного до хирургического лечения и через 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 10.0 и программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным нами данным при изучении менструальной функции установлено, что у всех пациенток средний возраст наступления менархе составил  $12,9 \pm 1,3$  года. У подавляющего большинства женщин — 65 (79,3 %) менструации установились сразу.

Анализ репродуктивной функции показал, что одну и более беременностей имели 52 (63,4 %) пациента, первичное бесплодие диагностировано у 38 (46,3 %) женщин, вторичное — у 44 (53,7 %). Среди перенесенных ранее гинекологических заболеваний у 58 (70,7 %) пациентов отмечены воспалительные процессы придатков матки, по поводу чего проводилось стационарное и/или амбулаторное лечение, у 28 (34,1 %) выявлены аномальные маточные кровотечения.

Длительность эндометриоза у пациенток варьировала в первой группе  $2,6 \pm 0,2$  года, во второй —  $3,0 \pm 0,2$  года. Основными клиническими проявлениями заболевания были тазовые боли различной интенсивности у 35 (87,5 %) пациенток первой группы и у 39

(92,9 %) — второй; дисменорея у 10 (25,0 %) первой группы и у 13 (30,9 %) — второй; диспареуния у 5 (12,5 %) пациентов первой группы и у 6 (14,3 %) — второй группы.

У 66 (80,5 %) женщин поражение яичников носило односторонний характер, у 16 (19,5 %) был диагностирован двусторонний патологический процесс.

Изучение результатов клинического обследования двух групп женщин не выявило корреляции клинических проявлений заболевания с величиной кист. У пациентов обеих групп преобладали жалобы на боли внизу живота, не связанные с менструацией и половым актом, и на первичное бесплодие.

В большинстве наблюдений у 63 (76,8 %) пациентов эндометриоидные кисты были од-

нокамерными, округлой формы. Средний диаметр варьировал от 8,9 до 162 мм (в среднем —  $46,3 \pm 1,4$  мм). У 28 женщин эндометриоидные кисты обнаружены в обоих яичниках, в 36 случаях они локализовались слева, в 18 — в правом яичнике.

Принципиальных различий в микроструктуре по данным УЗИ эндометриоидных имплантатов у пациентов с различным клиническим течением эндометриоза не обнаружено.

Для оценки эффективности проводимого лечения пациентам обеих групп проводились динамическое ультразвуковое наблюдение и изучение гормонального статуса до начала лечения и в сроки через 1, 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии (таблицы 1 и 2).

Таблица 1 — Результаты исследования состояния яичников обследованных пациентов с ЭКЯ

Показатель	Первая группа (n = 40)	Вторая группа (n = 42)	p
Средний возраст, лет	$33,6 \pm 0,5$	$32,8 \pm 0,8$	0,532
Длительность бесплодия, лет	$2,6 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,2$	0,05
Односторонние ЭКЯ, %	82,5	76,2	0,357
Двухсторонние ЭКЯ, %	17,5	23,8	0,357
Уровень АМГ, нг/мл	$3,01 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,2$	0,047
Число антральных фолликулов	$3,7 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,5$	0,05
Объем яичниковой ткани пораженного яичника после лечения, мм <sup>3</sup>	$1,3 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,4$	0,523
Наступление беременности, абс. ч./%	5/12,5	9/21,4	0,251
Срок наступления беременности, лет	$1,8 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,9$	0,001

Анализ результатов, представленных в таблице 1, свидетельствует как о наличии определенной закономерности вариаций овариального резерва, так и об отсутствии достоверных различий ряда параметров сравниваемых групп.

Кроме того, наряду со снижением объема яичников нами отмечено достоверное уменьшение количества антральных фолликулов у пациентов после хирургического лечения:

$2,7 \pm 0,5$  во второй группе против  $3,7 \pm 0,3$  в первой группе женщин.

Поскольку оценка уровня АМГ на современном этапе считается ведущим критерием овариального резерва и обладающим наибольшей чувствительностью, мы провели оценку секреции его уровня у обследованных нами групп женщин. Нами обнаружено, что уровень АМГ у женщин первой группы до лечения составил  $3,01 \pm 0,4$  нг/мл, второй группы —  $2,5 \pm 0,2$  нг/мл (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели динамики уровня АМГ после различных методов лечения у пациентов с эндометриоидными кистами

Группа	Уровень АМГ, нг/мл				
	АМГ до лечения	АМГ через 1 месяц	АМГ через 3 месяца	АМГ через 6 месяцев	АМГ через 12 месяцев
Первая группа (n = 40)	$3,01 \pm 0,4$	$2,68 \pm 0,7$	$2,49 \pm 0,7$	$2,31 \pm 0,6$	$2,18 \pm 0,6$
Вторая группа (n = 42)	$2,5 \pm 0,2$	$1,81 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,4$	$1,29 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,2$

Согласно полученным данным (таблица 2) значения АМГ варьировали в обеих группах. Так, минимальные значения АМГ у пациентов сравниваемых групп составили 2,18 и 1,0 нг/мл через 12 месяцев, а максимальные цифры АМГ — 3,01 и 2,5 нг/мл в первой и второй группах соответственно были вначале исследования.

Следует отметить, что по основным определяемым показателям (объем яичников, количество антральных фолликулов, концентрации АМГ) овариальный резерв у пациентов первой группы был достоверно выше, чем у женщин после комбинированного лечения. Тем не менее, по нашим данным, беременность наступила в течение года после окончания лечения у 5 (15 %) женщин первой группы и у 9 (21,4 %) второй группы.

Мы полагаем, что в определенных ситуациях (рецидивы эндометриоидных кист, киста единственного яичника) целесообразным является использование менее травматичных методов аспирационного лечения кист под контролем трансвагинальной эхографии.

#### Список цитированных источников

1. Lindsay, S. F. Emerging therapy for endometriosis / S. F. Lindsay, D. E. Luciano, A. A. Luciano // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* — 2015. — Vol. 20, № 3. — P. 449–461. DOI: 10.1517/14728214.2015.1051966.
2. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? / E. Somigliana [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2015. — Vol. 30, № 6. — P. 1280–1286. DOI: 10.1093/humrep/dev078.
3. In vitro fertilization outcomes in women with surgery induced diminished ovarian reserve after endometrioma operation: comparison with diminished ovarian reserve without ovarian surgery / S. B. Hong [et al.] // *Obstet Gynecol Sci.* — 2017. — Vol. 60, № 1. — P. 63–68. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.1.63.
4. Laparoscopic excision of ovarian endometrioma does not exert a qualitative effect on ovarian function: insights from in vitro fertilization and single embryo transfer cycles / M. Harada [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2015. — Vol. 32, № 5. — P. 685–689. DOI: 10.1007/s10815-015-0457-7.
5. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis / M. Nickkho-Amiry [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* — 2018. — Vol. 297. — P. 1043–1057. DOI: 10.1007/s00404-017-4640-1.
6. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome / A. Roustan [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2015. — Vol. 30, № 4. — P. 840–847. DOI: 10.1093/humrep/dev029.
7. Allaire, C. Endometriosis and infertility: a review / C. Allaire // *J. Reprod. Med.* — 2006. — Vol. 51, № 3. — P. 164–168.

## Ovarial reserve and frequency of pregnancy at women of reproductive age after treatment of endometrioid ovarian cysts

*Pavlovskaya M. A., Gutikova L. V., Kukharchyk Yu. V.*

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

40 women (the first group) with endometriosis ovarian cysts who underwent empirical hormonal treatment were examined. The duration of therapy ranged from 3 to 12 months. The second group consisted of 42 patients who underwent combined treatment. In the presented group, at the first stage, diagnostic and

treatment laparoscopy was performed with an organ-preserving operation; at the second stage, hormonal therapy was performed.

We found that according to the main determinants, the ovarian reserve in patients of the first group was significantly higher than in women after combined treatment. The results of the study showed that, along with a decrease in ovarian volume, there is a significant decrease in the number of antral follicles in patients after surgical treatment. Pregnancy occurred within a year after the end of treatment in 15 % women of the first group and in 21,4 % of the second group ( $p < 0,05$ ).

In determining the indications for surgical treatment of women with endometrioid ovarian cysts, a balance must be taken between the proven benefits of such an intervention in improving fertility/pain relief and the certain risks associated with the removal of various types of endometrioid lesions.

**Keywords:** endometrioid ovarian cysts, hormonal treatment, combined treatment, ovarian reserve, antimuller hormone.

Поступила 08.06.2022

УДК 616-001

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КОРРЕКЦИЯ УРОВНЯ ВИТАМИНА D (25(OH)D) У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПЕРЕЛОМАМИ ДИСТАЛЬНОГО МЕТАЭПИФИЗА ЛУЧЕВОЙ КОСТИ И ПОНИЖЕННОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ

*Дежец В. И.<sup>1</sup>, Прокурат В. Ф.<sup>1</sup>, Шубук Н. А.<sup>1</sup>, Ситник А. А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Учреждение здравоохранения «Брестская областная клиническая больница»,  
г. Брест, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Государственное учреждение «РНПЦ травматологии и ортопедии»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В связи с широкой распространенностью недостаточности и дефицита витамина D и его значимой ролью в развитии большого количества патологических процессов в клинической практике возникает необходимость более широкого определения и коррекции его уровня, особенно у пациентов старшей возрастной группы. В статье приведены результаты собственных исследований уровня витамина D (25(OH)D) и его коррекции у пациентов пожилого и старческого возраста с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости и пониженной минеральной плотностью костной ткани.

**Ключевые слова:** витамин D, переломы дистального метаэпифиза лучевой кости, пациенты пожилого и старческого возраста, пониженная минеральная плотность костной ткани, дефицит и недостаточность витамина D.

**Введение.** В настоящее время дефицит витамина D представляет глобальную проблему в мировом здравоохранении. В среднем по странам Европы у 40 % взрослых уровень витамина D ниже 20 мг/мл, а у 60 % — ниже 30 мг/мл. В настоящее время доказано, что большинство клеток тканей организма человека содержат рецепторы к витамину D, а также синтезируют свой собственный фермент, который может трансформировать 25(OH)D в его активную гормональную форму 1,25(OH)2D [1].

Установлено, что 25 % средств, которые расходуются на здравоохранение, возможно сэкономить на тех заболеваниях, развитие которых связано с дефицитом и недостаточностью витамина D [1].

История открытия витамина D начинается с 1913 г. в США (штат Висконсин), где сотрудники лаборатории по изучению сельскохозяйственной продукции во главе с Е. McCollum в рыбьем жире обнаружили «жирорастворимый фактор роста», способный оказывать лечебный



эффект при рахите, повышающий минерализацию костей, который впоследствии был назван «витамин D». Полностью выделить витамин D1 (эргостерин) стало возможным лишь в 1924 г., когда А. Гесс и М. Вейншток синтезировали его из растительных масел воздействием ультрафиолетовых лучей длиной волны 280–310 нм [2].

Одновременно было установлено образование витамина D под влиянием ультрафиолетового облучения и выявлен его положительный эффект на метаболизм кальция и фосфора. Признанием научных заслуг ученых стало присуждение А. Windaus в 1928 г. Нобелевской премии по химии за цикл работ по выделению витамина D и установлению строения растительных стеролов [2].

Демографические изменения, которые произошли в последние десятилетия XX в. и продолжающиеся в XXI в., среди которых заметное увеличение продолжительности жизни населения и количества лиц в популяции старше 50 лет, во многом обусловили повышение внимания медицинской общественности к проблемам неинфекционных заболеваний, являющихся основной причиной смертности в современном мире. В структуре неинфекционных заболеваний остеопороз занимает одну из ведущих позиций, наряду с кардиоваскулярной патологией, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом. Медико-социальная значимость остеопороза обусловлена его тяжелыми осложнениями — переломами костей скелета вследствие минимальной травмы (низкоэнергетичные переломы) [3].

Переломы дистального метаэпифиза лучевой кости (ДМЛК), наряду с переломами проксимального отдела бедренной кости, проксимального отдела плечевой кости и переломами тел(а) позвонков, относятся к переломам-маркерам остеопороза. Также перелом ДМЛК не только маркер остеопороза, но и в 32 % случаев — предиктор перелома проксимального отдела бедренной кости в течение последующих 5 лет. Данный перелом у пациентов пожилого возраста с клиническими факторами риска развития остеопороза в некоторых случаях служит основанием для проведения скрининга на предмет его выявления и начала лечения (профилактика повторных переломов) [4]. Инвалидность при переломах дистального метаэпифиза лучевой кости составляет до 3,5 % от числа пострадавших, получивших инвалидность в связи с переломами костей.

Оценка уровня витамина D должна проводиться путем определения его в сыворотке крови надежным методом. Рекомендуется про-

верка надежности используемого в клинической практике метода определения 25(OH)D относительно международных стандартов (DEQAS, NIST). При определении уровня 25(OH)D в динамике рекомендуется использование одного и того же метода. Определение 25(OH)D после применения препаратов витамина D в лечебных дозах рекомендуется проводить минимум через три дня с момента последнего приема препарата [5].

Сформулированы количественные критерии дефицита витамина D:

- адекватные значения витамина D определяются при уровне 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл (75 нмоль/л);
- недостаточность витамина D — при уровне 20–30 нг/мл (50–75 нмоль/л);
- дефицит витамина D — при уровне менее 20 нг/мл (50 нмоль/л).

Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D составляют 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л) [5].

**Цель работы** — определение уровня витамина D (25(OH)D), проведение его анализа и коррекции у пациентов пожилого и старческого возраста с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости и пониженной минеральной плотностью костной ткани (остеопения, остеопороз).

**Материалы и методы.** С декабря 2014 г. по май 2021 г. было пролечено 73 пациента с переломами типа А3-В3-С1 (по АО/ОТА): женщин — 65, мужчин — 8. Сроки с момента получения травмы до оказания специализированной помощи составляли от нескольких часов до 7–11 дней. Все пациенты были пожилого и старческого возраста. Средний возраст пациентов составлял 70,4 года (от 60,5 до 86 лет).

Так, 39 пациентам была произведена закрытая одномоментная репозиция с гипсовой иммобилизацией (5 пациентам с дополнительной фиксацией спицами) — 1-я группа пациентов, 34 пациентам было выполнено оперативное вмешательство (открытая репозиция и применение Т-образной пластины 3,5 мм для малых фрагментов или LCP) — 2-я группа пациентов. У двух пациентов из 1-й группы было одновременное повреждение двух сегментов (правая и левая рука). Первоначально до вмешательства все пациенты проходили разработанный нами «минутный» тест на остеопороз — определялась вероятность понижения костной плотности — умеренная, высокая и очень высокая (рисунок 1), по данным рентгенограмм определялся индекс Барнетта — Нордина — количественный показатель распространенности остеопороза (рисунок 2) [6].

ДАТА « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_ г.  
 Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_  
 Отчество \_\_\_\_\_ Полных лет \_\_\_\_\_ Пол  М  Ж

Вопросы, которые следует задать во время осмотра врача или заполнить пациентом самостоятельно

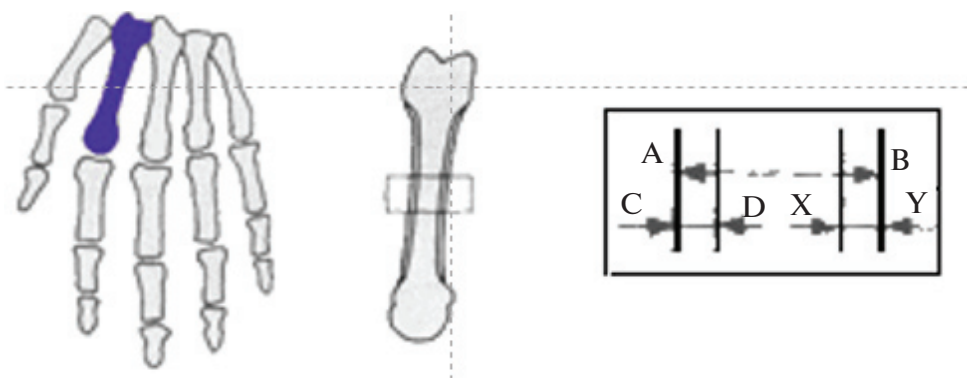
РАЗДЕЛ I.

1. Были ли у Вас переломы?  1 Да  Нет
2. Были ли переломы у родителей?  2 Да  Нет
3. У женщин: когда начались месячные?  До 15 лет.  1 После 15 лет.  
 когда закончились месячные?  2 До 45 лет.  После 45 лет.
4. Страдаете ли Вы следующими заболеваниями?
  - хронический гастрит  1 Да  Нет. - хронический дуоденит  2 Да  Нет.  
 (воспаление 12-перстной кишки)
  - хронический панкреатит  2 Да  Нет. - хронический холецистит  2 Да  Нет.  
 (воспаление желчного пузыря)
  - сахарный диабет  2 Да  Нет. - бронхиальная астма  3 Да  Нет
  - ревматоидный артрит  3 Да  Нет.
5. Есть ли у Вас непереносимость молочных продуктов?  2 Да  Нет
6. Вы курите?  2 Да  Нет
7. Ваша физическая активность.  
 до 30 минут в день  1 более 30 минут в день
8. Какие Вы перенесли операции?
  - удаление яичников  5 - удаление матки  3
  - удаление желчного пузыря  2 - удаление щитовидной железы  3
  - резекция желудка  3
9. Какие Вы применяли препараты?
  - глюкокортикостероиды (преднизолон, полкортолон и др.)  5  
 (гормоны)
  - антиконвульсанты (противосудорожные-фенобарбитал, депакин)  2
  - диуретики (мочегонные) (фуросемид)  2
  - цитостатики (противоопухолевые препараты)  3
  - антагонисты кальция  1  
 (сердечные препараты)
  - тироксин  1
10. Употребление кофе более 3 чашек в день  1 Да  Нет
11. Есть ли у Вас боли в поясничном отделе позвоночника?  Да  Нет
12. Есть ли у Вас камни в почках?  Да  Нет
13. Есть ли у Вас ломкость ногтей?  1 Да  Нет
14. Есть ли у Вас повышенное выпадение волос?  1 Да  Нет
15. Есть ли у Вас судороги икроножных мышц?  1 Да  Нет
16. Часто ли Вы посещаете стоматолога?  Да  1 Нет
17. Специальный вопрос для женщин, имеющих детей:  
 - Находились ли Вы в стационаре на сохранении в течение 3-го триместра беременности?  
 2 Да  Нет

Суммируйте цифры в выделенных Вами квадратиках.  
 Общий балл: более 10 – вероятность понижения костной плотности очень высокая;  
 от 5 до 10 - вероятность понижения костной плотности высокая;  
 от 2 до 5 - вероятность понижения костной плотности умеренная.

Повышенная вероятность снижения минеральной плотности кости не означает, что у Вас есть остеопороз. Положительные ответы обозначают, что у Вас есть клинически доказанные факторы риска, которые могут привести к стойкому нарушению минерального баланса и, как следствие, к остеопорозу и переломам.

Рисунок 1 – «Минутный» тест на остеопороз



**Рисунок 2 — Индекс 2-пястной кости ( $= CD+XY/AB$ )  
(Норма  $> 0,43$  (количественный показатель распространения остеопороза.))**

При первичном обращении пациентам выполнялись лабораторные тесты метаболизма костной ткани (Beta-Cross Laps, уровень кальция и креатинина в моче, соотношение кальций/креатинин в моче) и остеоденситометрия («золотой стандарт») [6]. Всем пациентам определялся уровень витамина D (25(OH)D) в крови методом иммуноферментного флуоресцентного анализа (ELFA) на анализаторе mini-VIDAS [7].

Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита и недостаточности витамина D в мировой практике является холекальциферол (D3). Предпочтение отдается форме D3, так как она обладает большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови [2].

После вмешательства пациентам назначался кальция карбонат в больших дозировках с витамином D3 (1500 мг/сутки и 1200 МЕ/сутки соответственно) в течение 10 недель. Контроль пациентов осуществлялся через 7 дней, 6 недель, 3 месяца, 6 месяцев после проведенного лечения. На этапах осмотров всем пациентам выполнялись основные методики контроля — Rg-логический контроль, опросник клиники Mayo (определялась функция запястья по следующим категориям: боль, трудоспособность, объем движений — разгибание-сгибание, сила захвата кисти с помощью динамометра) [4]. Также производилась регистрация негативных исходов. При контрольном осмотре через 3 месяца к основным методикам контроля было добавлено сравнительное определение уровня витамина D (25(OH)D). Окончательный контрольный осмотр проводился через 6 месяцев после проведенного лечения (Rg-логический контроль, опросник клиники

Mayo + вопросник DASH, регистрация негативных исходов).

**Результаты и их обсуждение.** При контрольном осмотре пациентов через 6 месяцев по критериям шкалы Mayo и вопроснику DASH отличные и хорошие результаты (шкала Mayo), хорошие и удовлетворительные результаты (вопросник DASH) были получены у 18 пациентов (46 %) 1-й группы, у 30 пациентов (88 %) 2-й группы.

Применение ладонных пластин при хирургическом лечении переломов ДМЛК у лиц пожилого и старческого возраста с остеопорозом позволяет максимально минимизировать развитие остеоартроза в позднем послеоперационном периоде, осуществить стабильную фиксацию без внешней иммобилизации, практически полностью восстановить функцию лучезапястного сустава [4].

У пациентов при первичном определении уровня витамина D (25(OH)D) дефицит (уровень  $< 20$  мг/мл) был у 29 пациентов (74 %) из 1-й группы, и 27 пациентов (79 %) из 2-й группы. Следует отметить, что у всех данных пациентов был коморбидный фон (ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, миеломная болезнь, хронические воспалительные заболевания ЖКТ, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, онкопатология), который является фактором риска развития комплексного регионарного болевого синдрома. Недостаточность (20–29 мг/мл) была выявлена у 10 (26 %) и 7 (21 %) пациентов соответственно. Данные группы пациентов были практически сопоставимы по частоте встречаемости дефицита и недостаточности витамина D. В литературных источниках есть данные, что у людей в возрасте 65 лет и старше в 4 раза снижается способность к синтезу вита-

мина D в коже. Это служит одной из причин падения его уровня в сыворотке крови. Дефицит активных метаболитов витамина D ведет к снижению абсорбции кальция и уровня ионизированного кальция в плазме крови, что в дальнейшем приводит к нарушению процессов ремоделирования и минерализации костной ткани [3].

При сравнительном определении уровня витамина D (25(OH)D) через 3 месяца после приема кальция карбоната (1500 мг/сут) и витамина D3 (1200 МЕ/сут) дефицит сохранялся у 12 пациентов (31 %) из 1-й группы и 5 пациентов (15 %) из 2-й группы (у данных пациентов отмечалась очень высокая вероятность понижения костной плотности). У пациентов с недостаточностью — уровень витамина D (25(OH)D) вышел на адекватный (30–100 мг/мл). Факторами риска развития комплексного регионарного болевого синдрома у пациентов с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости и пониженной минеральной плотностью костной ткани по литературным данным являются следующие: сроки оказания помощи, кратность ручной репозиции, наличие шейного остеохондроза, тип перелома и встречается он в 7–37 % случаев. Медикаментозная коррекция препятствует развитию этого осложнения. У 70 (96 %) пациентов, принимавших кальций карбонат и витамин D3, через 6 недель отмечалось значительное уменьшение болевого компонента вплоть до полного отсутствия. У 3 (4 %) пациентов определялось развитие комплексного регионарного болевого синдрома. Побочные эффекты после приема кальция карбоната (1500 мг/сут) и витамина D3 (1200 МЕ/сут) не выявлены.

### Список цитированных источников

1. Поворознюк, В. В. Коррекция витамина D высокими дозами холекальциферола / В. В. Поворознюк, Н. И. Балацкая, Н. В. Григорьева // ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины». — Киев, 2016. — С. 32–41.
2. Шепелькевич, А. П. Современные подходы к профилактике и лечению дефицита витамина D / А. П. Шепелькевич. — Минск : БГМУ, 2016. — 8 с.
3. Беневоленская, Л. И. Руководство по остеопорозу / Л. И. Беневоленская. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 524 с.
4. Дежец, В. И. Современные представления о методах лечения переломов дистального метаэпифиза лучевой кости у пациентов пожилого и старческого возраста с пониженной минеральной плотностью костной ткани / В. И. Дежец // Медицинские новости. — 2021. — № 12. — С. 69.
5. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Российская ассоциация эндокринологов [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://specialist.endocrincentr.ru>. — Дата доступа: 10.07.2022.
6. Способ выявления лиц повышенного риска остеопоротических переломов (инструкция по применению) / Э. В. Руденко [и др.]. — Минск : Донарит, 2007. — 24 с. — С. 16; 24–25.
7. Огороков, А. Н. Дефицит витамина D в клинической практике: современные методы диагностики и лечения / А. Н. Огороков. — Витебск, 2016. — С. 24–27.

**Заключение.** На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. При переломах дистального метаэпифиза лучевой кости (типа А3-В3-С1 по АО/ОТА) у пациентов с пониженной минеральной плотностью костной ткани предпочтение отдается остеосинтезу накостными пластинами (более точное воссоздание анатомии метаэпифиза лучевой кости, удержание отломков, лучшее восстановление функции).

2. Проведенный анализ исследований свидетельствует о значительном распространении дефицита и недостаточности витамина D у пациентов пожилого и старческого возраста с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости и пониженной минеральной плотностью костной ткани. Коррекция уровня 25(OH)D предотвращает дальнейшую потерю костной ткани, уменьшает риск получения повторных переломов, способствует ремоделированию кости.

3. Применение у данных пациентов препаратов кальция карбоната и витамина D3 в больших дозировках (1500 мг/сут и 1200 МЕ/сут соответственно) снижает опасность развития комплексного регионарного болевого синдрома.

Необходимо более широкое применение определения уровня витамина D (25(OH)D) в клинической практике с учетом высокой распространенности дефицита и недостаточности витамина D, его доказанной роли в развитии широкого спектра заболеваний, являясь при этом важным звеном в патогенезе остеопороза.





## Determination and correction of Vitamin D (25(OH)D) level in elderly and aged patients with fractures of the distal radius and decreased mineral density of bone tissue

*Dezhets V. I.<sup>1</sup>, Prokurat V. F.<sup>1</sup>, Shubuk N. A.<sup>1</sup>, Sitnic A. A.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Health Care Institution "Brest Regional Clinical Hospital", Brest, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup> State Institution "Republican Scientific Center for Traumatology and Orthopedics", Minsk, Republic of Belarus*

Vitamin D deficiency and its role in development of a wide variety of pathological processes determine the need of its level detection and correction in particular, for the older patients of patients. This article presents the results of the research on Vitamin D (25(OH)D) level and its correction in older age group of patients with distal radius fractures and low mineral density of bone tissue.

**Keywords:** Vitamin D total, distal radius fractures, older age groups of patients, low (reduced) mineral density of bone tissue, shortage and deficiency of Vitamin D.

*Поступила 29.08.2022*

УДК 616.2-002.7

## ПАТОЛОГИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ДЕБЮТЕ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИТОМ

*Колесникова С. Н.<sup>1</sup>, Меркулова Е. П.<sup>2</sup>, Кобахидзе А. Г.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Учреждение здравоохранения «11-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup> Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Гранулематоз Вегенера — редкое аутоиммунное заболевание с полиорганными поражениями в виде системного некротизирующего васкулита с гранулематозным воспалением дыхательных путей, уха и почек. Диагностика заболевания затруднена, требует анализа клинической картины, морфологических изменений биопсийного материала, неоднократного определения х-антинейтрофильных цитоплазматических антител. В статье описаны начальные клинические проявления гранулематоза с полиангиитом в виде патологии верхних дыхательных путей, проанализированы особенности клинико-лабораторных проявлений трудно диагностированной патологии.

**Ключевые слова:** гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз Вегенера, экссудативный средний отит, синусит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

**Введение.** Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее известный как гранулематоз Вегенера, — редкое заболевание из группы системных АНЦА-ассоциированных васкулитов, характеризующееся гранулематозным воспалением и некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра (капилляры, вену-

лы, артериолы, артерии), поражающее в основном верхние и нижние дыхательные пути, а также почки.

Первое наблюдение заболевания относится к 1897 г. и принадлежит П. Макбрайду. В 1931 г. Г. Клиnger описал 70-летнего врача, страдающего артритом, экзофтальмом, воспа-

лением верхних дыхательных путей, приведшим к седловидной деформации носа, гломерулонефриту и поражению легких. В то же время Клиндер рассматривал приведенное им клиническое наблюдение как разновидность узелкового периартериита, а не как отдельное заболевание. В 1936 г. Ф. Вегенер опубликовал результаты клинических и гистологических исследований трех пациентов с аналогичными симптомами и признаками. Была выделена самостоятельная форма заболевания, которое стали называть его именем. В 1954 г. Г. Гудман и Дж. Чарг выделили триаду патологических признаков гранулематоза Вегенера, характеризующих заболевание и включающих: системный некротизирующий васкулит, некротизирующее гранулематозное воспаление дыхательных путей и некротизирующий гломерулонефрит.

До сих пор нет точных данных о распространенности заболевания. Частота встречаемости во всем мире составляет один случай на 20–30 населения. Дебют может возникать в любом возрасте (возрастной диапазон колеблется от 5 до 90 лет), примерно в 15 % случаев начинается до 20 лет. Средний возраст 25–45 лет. По одним источникам ГПА одинаково поражает мужчин и женщин, по другим — соотношение женщин и у мужчин 1,5:1,0. Заболевание более распространено среди представителей европеоидной расы (97 %) и редко встречается у лиц негроидной расы (2 %) [1, 2]. Генез заболевания, как и большинства первичных системных васкулитов, неизвестен. Вероятнее всего мультифакторная природа обсуждаемой патологии: в результате сочетанного воздействия нескольких факторов в условиях неблагоприятного гормонального фона и возможной генетической предрасположенности. Не исключается этиологическая роль хронической инфекции (парвовирусы, цитомегаловирусы), инфицированности слизистой оболочки полости носа *Staphylococcus aureus* [2].

80-е гг. XX в. отмечены достижениями в понимании патогенеза системных васкулитов в виде поражения сосудов мелкого калибра. J. Savige и соавт. сообщили о выявлении антител, реагирующих с человеческими нейтрофилами (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА), у пациентов с некротизирующими гломерулонефритами [4, 5]. Методом непрямой иммунофлюоресценции при исследовании фиксированных спиртом человеческих нейтрофилов были выявлены три типа свечения: цитоплазматический (цАНЦА),

перинуклеарный (пАНЦА) и гомогенный (аАНЦА). Первые антитела оказались специфичными в отношении протеиназы-3, вторые — миелопероксидазы. Гомогенное свечение характеризует так называемые атипичные АНЦА, их значение остается неясным до настоящего времени [4]. Обнаружение антител IgA к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) у большинства больных с ГПА подтверждает значение гуморального аутоиммунного ответа. ГПА обычно ассоциируется с выявлением диффузного окрашивания цитоплазматических (ц) АНЦА (цАНЦА). В качестве антигенов АНЦА при ГПА выступает сериновая протеиназа-3 (ПР3 — цАНЦА). Также в группу АНЦА-ассоциированных васкулитов входят микроскопический полиангиит (полиартериит) и синдром Черджа — Стросса, при которых преимущественно выявляются перинуклеарные (п) АНЦА или антитела к миелопероксидазе (МПО-АНЦА). Патогенетическая роль ПР3-цАНЦА при ГПА подтверждается выявлением у 80–90 % пациентов с ГПА в активной фазе заболевания [4]. При развитии заболевания происходит экспрессия на мембране нейтрофилов цитоплазматических ферментов, которые становятся доступными для взаимодействия с АНЦА. Это приводит к активации нейтрофилов, продукции ими активных кислородных радикалов и лизосомальных ферментов. Все это повреждает сосудистую стенку, индуцирует лизис клеток эндотелия. Кроме того, АНЦА взаимодействуют непосредственно с эндотелиальными клетками, которые также содержат протеиназу-3, как и нейтрофилы. При активации эндотелия цитокинами (интерлейкином-1, фактором некроза опухоли,  $\gamma$ -интерфероном) на его мембране экспрессируется протеиназа-3, с ней связываются АНЦА. В результате эндотелий повреждается, на его поверхности появляются молекулы адгезии (E-селектин, молекула адгезии-1), которые вызывают прилипание нейтрофилов и лимфоцитов к эндотелию и способствуют проникновению их в ткани.

Данные исследования *in vitro* подтвердили роль комплемента при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах и предполагается вовлечение АНЦА в активацию нейтрофилов и повреждение эндотелия. В целом указанные процессы ведут к развитию некротического васкулита [4, 5]. Экспериментальные исследования *in vivo* [2, 4] позволили установить, что МПО-АНЦА индуцируют развитие некротического гломерулонефрита и геморрагического капиллярита. В формировании повреждения

принимают участие нейтрофилы и система комплемента. Для большинства аутоиммунных заболеваний характерна генетическая предрасположенность в сочетании с инициирующим фактором. Иммуногенетическим маркером ГПА являются антигены HLA B7, B8, DR2, DQw7. Предполагается возможность связи начала болезни с воздействием инфекционного агента. Показано более тяжелое течение ГПА у пациентов с носительством золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) в полости носа, характеризующееся более частым развитием обострений [4, 5]. Суперантигены, производные золотистого стафилококка, могут активировать популяции Т-клеток, включая аутореактивные клоны. Кроме того, катионные протеины стафилококка, такие как кислая фосфатаза, могут действовать как имплантированные антигены на гломерулярном эпителии, индуцируя развитие гломерулонефрита [4, 5]. Замечено также, что чаще болеют ГПА люди, родившиеся в средних и северных широтах. Другие факторы, предрасполагающие к ГПА, включают: интоксикацию химическими веществами, длительный прием лекарственных веществ, особенно антибиотиков, воздействие органических растворителей и др.

Патоморфологическая картина характеризуется некротическим васкулитом сосудов среднего и мелкого калибра и образованием полиморфно-клеточных гранул с наличием гигантских многоядерных клеток типа Пирогова – Ланханса.

Клинические проявления поражения верхних дыхательных путей и ЛОР органов наблюдается у 90 % пациентов и проявляется упорным ринитом с гнойно-геморрагическим отделяемым, синуситами, образованием язв слизистой оболочки носа. Данные симптомы обусловлены появлением гранулематозных разрастаний с склонностью к изъязвлениям в полости носа и носоглотке. Поражаются носовая перегородка и твердое небо. При поражении хрящей носа носовая перегородка подвергается деструкции с последующей седловидной деформацией носа. При длительном течении заболевания (месяцы) возможно развитие деструкции костей носа и околоносовых пазух. Кондуктивная потеря слуха при ГПА свидетельствует о поражении среднего уха, часто сопровождающемся серозным средним отитом, и возможной деструкцией височных костей. Гранулематозное воспаление среднего уха может также сдавливать седьмую пару черепно-мозговых нервов, с развитием пареза лицевого нерва. Нейросенсорная потеря слуха

развивается вследствие поражения внутреннего уха и может ассоциироваться с вестибулярной дисфункцией (проявляющейся тошнотой, головокружением, звоном в ушах). Часто при ГПА отмечается «смешанная» тугоухость, являющаяся результатом кондуктивной и нейросенсорной потери слуха. В 23 % случаев возможно развитие подскладковой гранулемы гортани и трахеи с формированием стеноза дыхательных путей. У пациентов отмечается огрубение голоса, инспираторная одышка, стридор. Среди изменений со стороны других органов и систем достаточно часто (28–58 %) встречается поражение органа зрения в виде конъюнктивита, склерита, эписклерита, переднего увеита, обструкции носослезного канала, гранулематоза орбиты с развитием экзофтальма, ограничением подвижности глазного яблока, кератитом, хемозом и отеком диска зрительного нерва, заканчиваясь его атрофией и слепотой. Кожные проявления включают пальпируемую пурпуру, подкожные узлы, язвы, папулы, везикулы. Суставные проявления включают мигрирующие артралгии или полиартрит (крупных и мелких суставов) без развития стойкой деформации. Поражение нервной системы имеет место у 22–50 % больных. Характерно развитие множественного мононеврита, реже встречается дистальная симметричная полинейропатия.

Поражение легких развивается у 3/4 больных, проявляется формированием инфильтратов, которые могут распадаться и образовывать полости. Больных беспокоит кашель, кровохарканье. Иногда наблюдается плеврит. Поражение почек заключается в развитии гломерулонефрита и проявляется протеинурией, гематурией, нарушением функциональной способности почек. Гломерулонефрит может принимать злокачественное (быстро прогрессирующее) течение. Поражение миокарда, коронарных артерий, желудочно-кишечного тракта, лимфаденопатия малохарактерны.

Начало заболевания может быть подострым (с развитием клинической симптоматики в течение нескольких недель) или первично-хроническим. Поражение верхних дыхательных путей, выявляемое у 90 % больных с ГПА, часто является первым и в течение длительного времени единственным проявлением заболевания, наряду с общими воспалительными симптомами (лихорадка, похудание, ускоренное СОЭ).

Ранняя диагностика ГПА представляет непростую клиническую задачу и требует

тщательного обследования пациента с использованием современных методов исследования для выявления патогномичных симптомов. Необходим целенаправленный поиск поражения дыхательных путей с проведением компьютерной томографии околоносовых пазух и легких, поскольку длительное время заболевание может протекать бессимптомно или сопровождаться скудной клинической симптоматикой. Только у 50 % пациентов диагноз верифицируют в первые 3–6 месяцев от начала болезни, а у 7 % ГПА остается недифференцированным в течение 5–16 лет от появления первых симптомов [1, 3].

При лабораторном исследовании в активном периоде заболевания выявляются неспецифические признаки: нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз и ускорение СОЭ, положительный ревматоидный фактор, С-реактивный белок [2, 3]. В клиническом анализе мочи: гематурия, эритроцитарные цилиндры, протеинурия. Наряду с мочевым синдромом нарастают азотемические показатели и прогрессивно снижается скорость клубочковой фильтрации. Определение цАНЦА в качестве скринингового теста позволяет ускорить диагностику ГПА, особенно на ранней стадии, у пациентов с лимитированной и атипичной формами заболевания. Антитела со специфичностью к протеиназе-3 и в меньшей степени к миелопероксидазе при непрямой иммунофлюоресценции, дающие цитоплазматический тип свечения, высокочувствительны и специфичны для ГПА (> 90 %). Вместе с тем было бы ошибкой ставить знак равенства между положительным тестом на АНЦА и диагнозом ГПА. АНЦА могут выявляться не только при васкулитах, а также в сыворотке больных с язвенным колитом и болезнью Крона, с бактериальным эндокардитом, ре-

цидивирующим полихондритом, ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

Важными инструментальными методами диагностики являются компьютерная томография органов грудной клетки и околоносовых пазух. В легких определяются одно- и двусторонние инфильтраты — участки затемнения легочной ткани, не имеющие четких границ, склонные к деструкции с образованием полостей, что приводит к кровохарканию и легочному кровотечению. При компьютерной томографии высокого разрешения можно обнаружить стенозы трахеи и бронхов, утолщение стенок сегментарных, субсегментарных бронхов, межальвеолярных перегородок, ателектазы и признаки поражения периферических ветвей легочных артерий. Гистологическое исследование легких, почек, материала из носоглотки может играть решающую роль в диагностике заболевания. Оно позволяет выявить характерные для ГПА некротические гранулемы, признаки васкулита. Но не всегда результаты гистологического исследования верхних дыхательных путей позволяют в 100 % случаев поставить диагноз ГПА. В 50 % случаев выявляется неспецифическое острое или хроническое воспаление. Поскольку только в 15 % случаев выявляется полная патологическая триада: гранулематозное воспаление, васкулит и некроз. Только при наличии этой патологической триады гистолог может выставить диагноз ГПА на основании биопсии верхних дыхательных путей.

Таким образом, обобщая данные, необходимо привести классификационные критерии ГПА, разработанные в 1990 г. Американской коллегией ревматологов (Leavitt R. Y., Fauci A. S., Blach D. A. и соавт.) [12], представлены в таблице.

Таблица — Диагностические критерии гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера)

Критерий	Определение
1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта. Гнойные или кровянистые выделения из полости носа
2. Изменения при рентгенографическом исследовании легких	Узелки, инфильтраты или полости
3. Изменения мочи	Микрогематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи
4. Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространствах



Два критерия и более подтверждают диагноз гранулематоза Вегенера. Решающую роль в диагностике заболевания может играть биопсия. При отсутствии результатов биопсии к диагностическим критериям предлагается относить дополнительный признак — кровохарканье.

Большинство авторов выделяют две формы — локализованную и генерализованную. Локализованная форма представляет собой изолированное поражение верхних дыхательных путей, органа слуха и органа зрения. При генерализованной форме имеют место лихорадка различной выраженности, ознобы и поты, суставно-мышечные боли, полиморфные сыпи и геморрагии, надсадный приступообразный кашель с гнойно-кровянистой мокротой, картина пневмонии с склонностью к абсцедированию и появлению плеврального выпота, нарастание легочно-сердечной недостаточности, симптомы поражения почек (протеинурия, гематурия, почечная недостаточность), анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, увеличенная СОЭ. Некоторые авторы ГПА подразделяют на локализованную, ограниченную и генерализованную формы [4, 5]. Ограниченная форма подразумевает поражение легких с наличием или отсутствием локальных поражений верхних дыхательных путей, органов слуха и зрения. Генерализованная форма характеризуется развитием гломерулонефрита вне зависимости от наличия или отсутствия поражения других органов. В течении ГПА выделяют три периода. Дебют заболевания характеризуется локальными изменениями со стороны верхних дыхательных путей, среднего уха или глаз. В период генерализации происходит вовлечение в патологический процесс внутренних органов, в первую очередь легких и почек. В терминальном периоде прогрессирует развитие почечной и/или легочно-сердечной недостаточности.

Лечение заключается в длительном комбинированном приеме глюкокортикоидов и циклофосфана, а в качестве альтернативного режима назначают генно-инженерную анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (противоопухольное средство из группы моноклональных антител, представляет собой синтетические химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD 20 антигену) [2, 3]. Прогноз при гранулематозе в случае поздней диагностики не совсем благоприятный: больные погибают в течение первого года от легочно-сердечной

и почечной недостаточности, присоединения инфекции. Принято считать, что прогноз ГПА кардинально изменился после введения в практику его лечения комбинации глюкокортикоидов и циклофосфана [4]. При лечении циклофосфаном и глюкокортикоидами 4-летняя выживаемость составляет 93 % [4]. В исследовании С. В. Клименко [11] у 15 % больных продолжительность жизни после установления диагноза ГПА составляет от 15 до 26 лет. В отдельных исследованиях показано, что продолжительность жизни больных с ГПА сейчас может составлять до 20 лет и более [3]. Применяемое в настоящее время лечение не позволяет добиться полного выздоровления. Осложнения, обусловленные длительным применением циклофосфана, в первую очередь тяжелые инфекции, геморрагический цистит и токсический гепатит, также могут быть одной из возможных причин смерти больных ГПА [4, 5].

Традиционно принято считать, что васкулиты относятся к компетенции ревматологов. Однако в реальной клинической практике пациенты с васкулитами, как правило, первоначально обращаются за медицинской помощью к врачам общего профиля или к представителям других медицинских специальностей: оториноларингологам, офтальмологам, нефрологам, пульмонологам, что объясняется чрезвычайным полиморфизмом клинической картины с возможным вовлечением в патологический процесс практически любых органов и систем.

**Цель работы** — анализ современных особенностей клинического течения гранулематоза с полиангиитом.

**Материалы и методы.** В качестве материала для исследования послужили выписки из стационарных карт пациентов с результатами клинических, лабораторных, лучевых методов обследования, результаты хирургического лечения (пациенты М. и Б.).

**Результаты и их обсуждение.** В качестве примера приводим собственное наблюдение. Пациента М., 54 лет, поступила в оториноларингологическое отделение учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (УГОКБ) с жалобами на снижение слуха, шум, звон, заложенность и чувство «переливания» в ушах в течение 1,5 месяцев, по поводу чего прошла курс противовоспалительной и сосудокорректирующей терапии, в том числе стационарно по месту жительства. Выполнялся парацентез с двух сторон. В связи с отсутствием выраженной положительной динамики выставлен диагноз хронического экссудативного дву-

стороннего среднего отита, двусторонней смешанной тугоухости 2-й степени с прогрессирующим течением. Пациент была госпитализирована. При осмотре ЛОР-органов со стороны полости носа выявлены признаки вазомоторно-гипертрофического ринита, а также утолщение барабанных перепонок с уровнями жидкости в барабанной полости. Аудиологическая характеристика соответствовала нарушению звукопроводения и звуковосприятия справа до 65дБ, слева до 55 дБ, тимпанометрия — тип «В» с двух сторон. При лучевом исследовании околоносовых пазух — пристеночное утолщение слизистой в правой верхнечелюстной пазухе. Клинико-лабораторные показатели выявили ускорение СОЭ до 25 мм/ч.

Учитывая установленный диагноз двустороннего экссудативного среднего отита, пациенту выполнено шунтирование барабанной полости с двух сторон. Интраоперационно было получен обильный густой экссудат желтого цвета, при микробиологическом исследовании которого выделен *S.haemolyticus*, чувствительный к доксициклину, амикацину, ванкомицину. Резистентный к оксациллину, кларитромицину, цефазолину, левофлоксацину, клиндамицину, ампициллину/сульбактаму.

Через несколько дней пациент пожаловалась на чувство дискомфорта в правой половине лица, асимметрию лица, интенсивную головную боль. По экстренным показаниям была осмотрена дежурным терапевтом, неврологом, выполнена компьютерная томография головного мозга и височных костей, которая показала наличие изменений, соответствующих проведенному оперативному лечению. Выставлен диагноз вторичной нейропатии правого лицевого нерва с рекомендациями продолжить лечение основного заболевания. На следующий день под эндотрахеальным наркозом пациенту была выполнена микрохирургическая операция на правом среднем ухе: антростома с ревизией барабанной полости. Интраоперационно было обнаружено, что слизистая оболочка всех отделов среднего уха резко отечна, гиперплазирована (взята на гистологическое исследование), клетки сосцевидного отростка частично заполнены желтоватой жидкостью, также обнаружен свободно лежащий ствол лицевого нерва с резко отечным периневрием. Результат гистологического исследования — фрагменты губчатой кости с небольшим количеством рыхлой неоформленной соединительной ткани.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент получала курс местной

и общей противовоспалительной терапии: противомикробные препараты с учетом результатов микробиологического исследования (тейкоплатин), гормональную, сосудистую, ноотропную терапию, витамины группы В. В результате проведенного лечения воспалительные явления уменьшились, клинико-лабораторные показатели нормализовались до возрастной нормы. Пациент была выписана из стационара с рекомендациями продолжить прием преднизолона по схеме, бетагистина, неуробекса, флюдитека, назонекса, ЛФК мышц лица. Акуметрия при выписке: шепотная речь воспринималась справа с 1,5 м, слева — с 4 м, разговорная речь с 6 м с двух сторон.

Спустя 6 недель после выписки из стационара у пациента развились признаки острой респираторной вирусной инфекции, на фоне которой появилось ухудшение слуха, чувство переполнения в ушах, головная боль. В связи с чем пациент повторно госпитализирована в оториноларингологическое отделение УГОКБ. При осмотре выявлено, что носовое дыхание достаточное, слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отечна, в общих носовых ходах слизисто-сукровичное отделяемое. При отоскопии правая барабанная перепонка мутная, тусклая, покрыта грануляциями, в барабанной полости — шунт, который хорошо функционирует. При акуметрии шепотная речь справа не воспринимается, слева — ушной раковины, разговорная речь воспринимается справа с 1 м, слева — с 5 м.

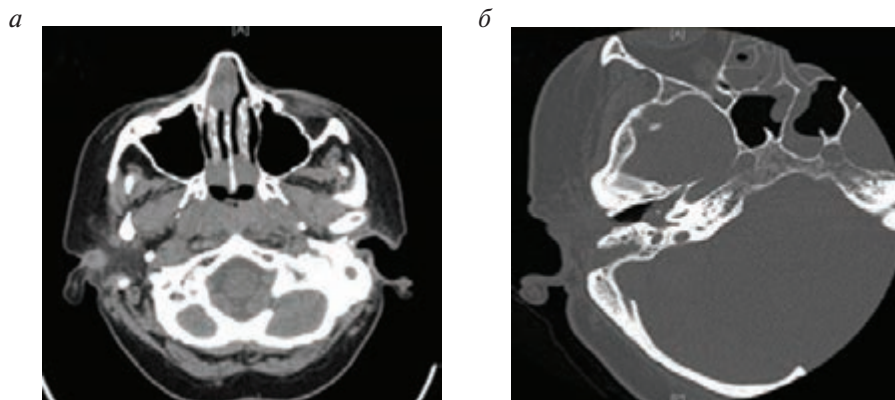
За время нахождения пациента в стационаре выполнялись клинико-лабораторные исследования в динамике. Отмечался рост количества тромбоцитов до  $708 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ — с 16 до 57 мм/ч, повышение уровня АЛТ — до 169 Ед/л, АСТ — до 74 Ед/л, определялись ЦИК в количестве 71 ЕД. Со стороны других показателей общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи изменений выявлено не было. При многократном микробиологическом исследовании отделяемого из носа, обеих ушей, глотки роста флоры получено не было.

Учитывая отсутствие положительной динамики по основному заболеванию, несмотря на проводимую комплексную противовоспалительную терапию, с целью установления степени распространенности патологического процесса пациенту выполнялась компьютерная томография (КТ) височных костей, по результатам которой костной деструкции на уровне исследования выявлено не было. Ле-

вый сосцевидный отросток пневматического строения, клетки которого были субтотально заполнены жидкостным содержимым с сохранением пневматизации в антруме и эпитимпануме, тотально заполнены мезо- и гипотимпанум, в барабанной перепонке определялся шунт, слуховые косточки были не изменены, наружный слуховой проход свободен, слизистая оболочка слуховой трубы утолщена. Справа послеоперационная полость, антрум, барабанная полость были тотально заполнены. Сосцевидный отросток был смешанного строения, наружный слуховой проход свободен, слуховые косточки обычной формы, размеров, положения с четкими контурами, слизистая оболочка слуховой трубы была утолщена. Для исключения сопутствующей патологии выполнялась компьютерная томография око-

лоносовых пазух, по результатам которой были выявлены признаки гиперпластического полисинусита (рисунок 1, *а*). Также выполнялось КТ головного мозга, по данным которого развитие внутричерепных осложнений выявлено не было.

В связи с прогрессивным ухудшением состояния пациентка была переведена в РНПЦ оториноларингологии. При поступлении левая барабанная перепонка выглядела тусклой, шунт находился в правильном положении, однако не функционировал — был забит корками. Правая барабанная перепонка была плохо обозрима, на ней определялись грануляции. При поступлении слух на правое ухо воспринимался в виде крика ушной раковины, на левое ухо — шепотная речь практически не воспринималась, разговорная речь — до 5 м.



**Рисунок 1 — Компьютерная томография пациента М.:**  
*а* — околоносовых пазух; *б* — конусно-лучевая правая височной кости через 1,5 месяца после антростагидотомии справа пациентки М.

В общем анализе крови сохранялся высокий уровень СОЭ (57 мм/ч), в биохимическом — высокие уровни АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (276,2 ЕД/л), С-реактивного белка (151,5 мг/л). В связи с этим пациентка была проконсультирована врачом-терапевтом, которым был выставлен предварительный диагноз гранулематоза Вегенера.

Учитывая отсутствие положительной динамики со стороны правого уха (клинически и по данным КТ исследования височных костей), пациентке была выполнена saniрующая операция открытого типа на правом и левом среднем ухе без тимпанопластики с резекцией сосцевидного отростка (рисунок 1, *б*), а также эндоскопическая двусторонняя сфеноидальная, этмоидальная синусотомия. Гистологическая картина операционного материала была представлена фраг-

ментами слизистой оболочки респираторного типа с наличием желез ацинарного строения, с выраженной полиморфноклеточной инфильтрацией, фокусами фибриноидного некроза. В перифокальной зоне имелись сосуды мелкого калибра с наличием сегментарного фибриноидного некроза их стенки, что соответствовало картине лейкоцитокластического васкулита и не исключало ГПА. В связи с указанными обстоятельствами пациентке было выполнено определение антинейтрофильных цитоплазматических антител методом ИФА. Исследование показало их наличие в количестве 3,46. Также выполнялось определение лабораторных маркеров аутоиммунных заболеваний, их результаты были следующими: МРО <3,2 CU (negative), PR3-288,2 CU (positive), СТD-1,42 CU (negative). Помимо этого, по данным КТ

органов грудной клетки, у пациента были обнаружены изменения, характерные для гранулематозного поражения. Пациентка с результатами обследования проконсультирована ревматологом. Выставлен окончательный диагноз — гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера, АНЦА-ассоциированный) с преимущественным поражением дыхательных путей, 3-я степень активности.

В дальнейшем пациенту был назначен курс консервативной терапии гранулематоза, включающий в том числе глюкокортикоидную и цитостатическую (циклофосфамид) терапию.

В настоящее время состояние пациента удовлетворительное. Полость носа чистая, имеются скудные слизистые выделения. В послеоперационных полостях длительное время сохранялось сукровично-гнойное отделяемое больше справа и только при наступлении ремиссии основного заболевания и исчезновения очагов в легких полости полностью эпидермизировались. Пациент слухопротезирована. В будущем планируются слухолучшающие оперативные вмешательства на ушах.

Другой случай дебютировал с ринологических проявлений. Пациент Б., 38 лет, обратился в приемное отделение УЗ «11-я ГКБ» г. Минска 28.02.2019 г. с жалобами на выраженное затруднение носового дыхания, заложенность носа, субфебрильную температуру тела, общую слабость, снижение массы тела на 7 кг. Связывает с перенесенным ОРИ в ноябре 2018 г., лечился амбулаторно у врача общей практики, принимал амоксициллин, мегасеф, цефтриаксон. К врачу-оторинола-

рингологу обратился в начале февраля, от предложенной госпитализации отказался. 28.02.2019 н. в связи с ухудшением состояния самостоятельно обратился в приемное отделение. При осмотре: форма носа правильная, передняя риноскопия осуществлена после серии анемизаций полости носа, слизистая полости носа в корках, при дотрагивании легко кровоточит, в средних отделах резко инфильтрирована, расширена, глубокие отделы полости носа не визуализируются, при фарингоскопии слизистая розовая, язв нет, при непрямой ларингоскопии слизистая гортаноглотки, гортани без видимой патологии. При отоскопии справа барабанная перепонка серая, опознавательные знаки контурируются, слева барабанная перепонка розовая, инфильтрирована, шепотная речь 6/3 м, разговорная 6/6 м. Лабораторные данные: в ОАК СОЭ — 63 мм/ч, лейкоциты —  $11,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин — 112 г/л, тромбоциты —  $405 \cdot 10^9/\text{л}$ , в биохимическом анализе крови (БАК) СРБ — 23,11 мг/л, в ОАМ — без изменений.

ЭКГ от 28.02.2019 г. Ритм синусовый с ЧСС 90 в минуту. Нормальное положение ЭОС. Изменения в миокарде нижней стенке левого желудочка.

УЗИ почек, ЭХО-КГ и УЗИ плевральных полостей от 12.03.2019 г. на момент осмотра без видимой патологии.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 28.03.2019 г. — мелкоочаговый двусторонний фиброз.

На конусно-лучевой компьютерной томографии околоносовых пазух (КЛКТ ОНП) от 02.03.2019 г. инфильтрация носовой перегородки (рисунок 2).



Рисунок 2 — КЛКТ ОНП пациента Б. (инфильтрация носовой перегородки)



Выставлен предварительный диагноз: абсцесс носовой перегородки. Острый левосторонний тубоотит.

Производилось вскрытие и дренирование абсцесса носовой перегородки. В связи со слабой положительной динамикой заподозрен гранулематоз Вегенера. Произведен забор на маркеры аутоиммунных заболеваний: АНЦА, антитела к ПР-3 положительные, миелопероксидазе — отрицательные. Консультирован врачом-ревматологом: полиангиит с гранулематозом с поражением верхних дыхательных путей — АНЦА-позитивный. Гистологическое исследование № 182038-182040: гнойно-некротический детрит, грануляционная ткань, мягкие ткани с лейкоцитарной инфильтрацией от 14.03.2019 г. В течение 2019 г. пациент неоднократно проходит курсы стационарного лечения в ревматологическом отделении, получал метилпреднизолон, циклофосфан по индивидуально подобранной схеме. С 09.08.2019 г. отмечается ухудшение состояния: появляется зубная боль, в стоматологической поликлинике производилось вскрытие гнойного периостита нижней челюсти слева. 05.09.2019 г. выполняется тимпанотомия с двух сторон в связи с развитием экссудативного среднего отита, смешанной тугоухости. С 30.09.2019 г. назначены меропенем, кларитраксин, максифлоксацин в связи с развитием одонтогенного левостороннего верхнечелюстного синусита. Увеличены дозы патогенетической терапии циклорфосфамида, метилпреднизолона. 15.10.2019 г. было произведено шунтирование барабанных полостей. 12.02.2020 г. поступает в ревматологическое отделение с жалобами на резкую боль в области правого глаза, заложенность носа, ушей, снижение слуха на оба уха (выраженная отрицательная динамика), усиление интенсивности головных болей в правой половине ночью, уменьшающиеся после приема глюкокортикоидов в течение часа, выраженная слабость, потливость. При госпитализации 12.02.2022 г.: лейкоциты —  $16 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 48 мм/ч, гемоглобин — 110 г/л, тромбоциты —  $329 \cdot 10^9/\text{л}$ , СРБ — 37,91 мг/л, РФ — 10,6 ЕД/л., прокальцитонин — 2,008 нг/мл.

24.03.2020 г.: лейкоциты —  $22,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 58 мм/ч, гемоглобин — 110 г/л, тромбоциты —  $491 \cdot 10^9/\text{л}$ , СРБ — 121,23 мг/л, РФ — 11,9 ЕД/л., мочевины — 10,1 ммоль/л, глюкоза крови — 10,52 ммоль/л, прокальцитонин — 0,05 нг/мл, в ОАМ белок 0,052 г/л, эритроциты 8–12 в п/з. Маркеры вирусных гепатитов — отрицательные. Микробиологическое исследование из ОУ, носаспрофитный стафилококк,

чувствительный к клиндамицину, линезолиду. Посев крови на стерильность 28.02, 02.03, 03.03 — нет роста.

Эхо-КГ от 26.02.2020 г. аортальный клапан створки локально уплотнены. Аортальная регургитация 1-й степени, легкая аортальная недостаточность. Митральный клапан — локальное уплотнение передней створки. Митральная регургитация 1-й степени. Легочная регургитация 1-й степени. Правые отделы сердца, аорта, левый желудочек не расширены. Общая сократительная функция левого желудочка сохранена, ФВ = 58/68 %, ДЛАСр. = 17,3 мм рт. ст., ДЛА сист. 25 мм рт. ст.

КЛКТ ОНП от 18.02.2020 г. Разрежение костной ткани у корней 2.6. Кистогранулемы у верхушек корней 3.7 зуба. При МРТ головного мозга от 26.02.2020 г. с внутривенным контрастным усилением определяется: 1) патологические разрастания, тотально выполняющие решетчатый лабиринт слева и распространяющиеся в базальные отделы передней черепной ямки слева в виде внутричерепного опухолеподобного узла в диаметре до 18 мм; 2) образование правой орбиты, распространяющееся по внутренней и латеральной стенкам, размерами  $39 \times 30$  мм, сопровождающееся резким уменьшением орбиты, смещением и давлением на зрительный нерв, резким экзофтальмом; 3) аналогичное по характеру и локализации образование в левой орбите  $29 \times 16,5$  мм также с признаками масс-эффекта и явлениями умеренного экзофтальма; 4) все описанные выше образования неравномерно накапливают контрастное вещество; 5) определяется также выраженное снижение пневматизации пирамид и сосцевидных отростков височных костей; 6) выраженная гиперплазия слизистой основной пазухи и верхнечелюстных пазух от 10 до 18 мм.

Консилиум офтальмологов 28.02.2022 г. Заключение: кератоконъюнктивит ОУ с эрозией, экзофтальм ОУ (псевдотумор орбит по данным МРТ).

Консультирован стоматологом: хронический периодонтит 2.6. Выполнено удаление 2.6 зуба.

Проведен республиканский консилиум 26.02.2020 г. Выставлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом (протеиназа-3 ассоциированный), 3-я стадия активности с поражением глаз (птоз ОД псевдоопухоль орбит ОД  $39 \times 30$  мм, OS  $29 \times 16,5$  мм. Экзофтальм ОУ, кератоконъюнктивит ОУ с эрозией, частичная блефарорафия справа 11.03.2020 г.), с поражением ЛОР-органов (деструкция перегородки

носа с деформацией наружного носа, хронический двусторонний верхнечелюстной синусит, поражение решетчатого лабиринта слева с распространением на базальные отделы передней черепной ямки слева (образование до 18,3 мм в диаметре), пирамид и сосцевидных отростков височных костей, хронический двусторонний экссудативный средний отит, хроническая двусторонняя смешанная тугоухость 3-й степени по ВОЗ, слухопротезирован на левое ухо), легких (мелкоочаговый фиброз легких, ДН 1), сердца (миокардит, полная блокада правой ножки пучка Гиса, политопная экстрасистолия Н1, ХСН ФК 1), почек (тубулоинтерстициальный нефрит). Учитывая недостаточный эффект от применения циклофосфана в течение более 6 месяцев, глюкокортикоидов, прогрессирование процесса, что расценивается как резистентность к проводимой терапии, быстрое нарастание симптомов с деструкцией костей лицевого скелета, прогрессирующим поражением органов зрения, слуха, назначен ритуксимаб 1.0 г. в сутки № 2, пульс-терапия метпрезоном 1000 мг в/в № 3 с переводом на пероральный прием метпрезона 48 мг в сутки под контролем клиничко-лабораторных показателей.

14.05.2022 г. пациент поступает с обострением гнойного полириносинусита (КЛКТ ОНП от 14.05.2022 г. Тотально снижена пневматизация левой лобной пазухи, ячеек решетчатой кости с обеих сторон, правой верхнечелюстной, основных пазух, субтотальное снижение пневматизации левой верхнечелюстной пазухи. Полипозные разрастания в полости носа, хронический периодонтит 1.7, 1.6 зубов), выполняется серия пункций верхнечелюстных пазух, трепанопункция левой фронтальной пазухи, санация полости рта. После дообследования, выполнения рентгенограммы ОГК (легочной рисунок усилен, деформирован по всем легочным полям с очаговым сгущением и периваскулярной реакцией (инфильтрацией) в верхнем легочном поле слева. Корни малоструктурны, уплотнены в области головок. Тень сердца умеренно расширена влево, аорта уплотнена и развернута. Диафрагма и синусы в норме. Для уточнения характера изменений рекомендована КТ ОГК, по согласованию с ревматологами пациент переведен для дальнейшего лечения в отделение ревматологии (рисунок 3, вид пациента на 14.05.2022 г.).



**Рисунок 3 — Вид пациента (от 14.05.2022 г.):  
а — в анфас; б — профиль**

**Заключение.** Следует отметить, что в 90 % случаев ГПА манифестирует с поражения ЛОР-органов, поэтому большинство пациентов обращаются в первую очередь к оториноларингологу. Стоит помнить о разнообразии клинических вариантов ГПА и расширять диагностический поиск причин воспалительного процесса верхних дыхательных путей, включающий клиничко-лабораторные показатели маркеров аутоиммунных процессов и биопсии

тканей. Данные клинические случаи демонстрирует дебют ГПА с оториноларингологических проявлений. От ранней постановки диагноза и назначения адекватного лечения зависит дальнейший прогноз заболевания. Своевременная диагностика позволит избежать ненужных оперативных вмешательств, предотвратить тяжелые осложнения и улучшить прогноз.

**Список цитированных источников**

1. Дайняк, Л. Б. Поражение верхних дыхательных путей и уха при ревматических заболеваниях / Л. Б. Дайняк, Р. А. Минчин, В. П. Быкова. — М. : Медицина, 1987. — 223 с.
2. Оториноларингология: национальное руководство / под ред. В. Т. Пальчуна. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 817–826.
3. Клименко, С. В. Гранулематоз Вегенера на современном этапе: варианты течения, прогноз / С. В. Клименко, О. Г. Кривошеев // Врач. — 2005. — № 12. — С. 46–72.
4. Абдурахманова, Э. К. Особенности клинического течения и трудности диагностики гранулематоза с полиангиитом / Э. К. Абдурахманова, Т. П. Трунина, Е. А. Смирнова // Наука молодых (Eruditio Juvenium). — 2018. — №2(6). — С. 285–297.
5. Lamprecht, P. Wegener's granulomatosis / P. Lamprecht, W. L. Gross // Herz. — 2004. — Vol. 29, № 1. — P. 47–56. PMID: 14968341.

## The pathology of the upper airways at the onset of the granulomatosis with polyangiitis

*Kalesnikova S. M.<sup>1</sup>, Merkulova E. P.<sup>2</sup>, Kobakhidze A. G.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Health Care Institution "11th City Clinical Hospital", Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education", Minsk, Republic of Belarus*

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): is a rare autoimmune disease with multiple organ lesions in the form of systemic necrotizing vasculitis with granulomatous inflammation of the respiratory tract, ear and kidneys. Diagnosis of the disease is difficult, it requires an analysis of the clinical picture, morphological changes in biopsy material, and repeated determination of x-antineutrophil cytoplasmic antibodies. The article describes the initial clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis in the form of a pathology of the upper respiratory tract, analyzes the features of clinical and laboratory manifestations of a pathology that is difficult to diagnose.

**Keywords:** granulomatosis with polyangiitis, wegener's granulomatosis, otitis Media with Effusion, sinusitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies.

*Поступила 10.06.2022*

УДК 616.26-007.43-031.82-053.1]-089.844-032:611.381.018.61-031.23-035

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАСЩЕПЛЕННОГО МЫШЕЧНОГО ЛОСКУТА ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ДЛЯ ПЛАСТИКИ БОЛЬШИХ ВРОЖДЕННЫХ ДИАФРАГМАЛЬНЫХ ГРЫЖ

*Заполянский А. В.<sup>1</sup>, Аверин В. И.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр детской хирургии»,  
г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Хирургическое закрытие больших дефектов диафрагмы при врожденной диафрагмальной грыже (ВДГ) представляет собой одну из нерешенных проблем детской хирургии и сопровождается высоким риском развития рецидива. Широкое применение различных видов синтетических

и модифицированных биологических материалов характеризуется риском инфицирования и усиления спаечного процесса, развитием деформаций грудной клетки и позвоночника, а также не решает проблему послеоперационного рецидива (частота до 40 %). В этом ключе использование собственных тканей имеет ряд неоспоримых преимуществ: живая, васкуляризированная ткань, вшитая для замещения диафрагмы без натяжения, обеспечивает срастание идентичной ткани без промежуточного рубца и дальнейшее нормальное развитие. Методика расщепленного мышечного лоскута (РМЛ) передней брюшной стенки (ПБС) предусматривает применение заплаты из поперечно-полосатых мышц, которые имеют хорошее кровоснабжение и растут с возрастом ребенка. В статье приведен первый опыт применения РМЛ ПБС для первичного и вторичного закрытия дефекта диафрагмы при больших ВДГ. Операция выполнялась путем выкраивания лоскута из внутренней косой и поперечной мышц с последующей ротацией и фиксацией к задним отрезкам ребер и мышечному валику диафрагмы. Хирургическое вмешательство выполнено у двух пациентов с левосторонней ВДГ. Один ребенок, находящийся на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), был оперирован в период новорожденности, второй — в возрасте 4 месяцев после нескольких рецидивов торакоскопической пластики. Метод показал себя как надежный способ закрытия больших врожденных дефектов диафрагмы собственными тканями. У новорожденных с агенезией левого купола диафрагмы и находящихся на ЭКМО, пластика РМЛ является методикой выбора.

**Ключевые слова:** врожденная диафрагмальная грыжа, хирургическое лечение, расщепленный мышечный лоскут передней брюшной стенки.

**Введение.** Частота встречаемости ВДГ грыжи составляет приблизительно 2,5 случая на 10 тыс. новорожденных. Размер дефекта при ВДГ варьирует от нескольких сантиметров до полного отсутствия диафрагмы. В 1959 г. J. A. Bingham впервые описал агенезию диафрагмы как отдельный вариант проявления этого порока. Частота встречаемости больших дефектов диафрагмы достигает 30 % от всех ВДГ. Такие пороки возникают на ранних этапах эмбриогенеза, что приводит к компрессии легких и тяжелой легочной гипоплазии.

Хирургическое закрытие больших дефектов диафрагмы представляет собой одну из нерешенных проблем детской хирургии и сопровождается высоким риском развития рецидива [1]. В настоящее время набирает популярность торакоскопический доступ для хирургической коррекции порока при небольших дефектах с отличными результатами и низкой частотой конверсии на открытую операцию. В то же время метаанализ, проведенный в 2010 г., показал, что торакоскопическая пластика при больших врожденных дефектах диафрагмы ассоциируется с 3-кратным увеличением риска рецидива и более длительной продолжительностью операции по сравнению с открытой операцией, хотя выживаемость и частота использования заплаты были сопоставимы [2].

В хирургическом лечении больших диафрагмальных грыж чаще всего используются синтетические или модифицированные биологические заплаты. Учитывая физиологическое расширение размеров грудной клетки в процессе дальнейшего роста и развития ребенка, неудивительно, что имеется высокий риск рецидива (до 40 %) в случаях закрытия дефекта

этими тканями. Вместе с тем до сих пор отсутствуют четкие критерии выбора определенного вида пластического материала для коррекции порока.

Были описаны способы закрытия большого дефекта, используя и собственные ткани: участок широкой фасции бедра и мышечные лоскуты. Так, лоскут широчайшей мышцы спины использовался в случаях рецидива после неудачной пластики синтетической заплатой. Недостатками этого способа является его сложность и травматичность. Первое описание методики применения РМЛ ПБС было дано Jr. I. A. Meeker в 1962 г. [3]. С тех пор в литературе имеется небольшое количество публикаций о применении этой операции для коррекции больших ВДГ. Наше исследование описывает технику выполнения операции и представляет ранние результаты проведенных вмешательств.

**Цель работы** — изучение возможности и результатов применения РМЛ ПБС для первичной и повторной хирургической коррекции ВДГ больших размеров у детей.

**Материалы и методы.** В работе представлен ретроспективный анализ лечения двух пациентов с левосторонней ВДГ больших размеров в РНПЦ детской хирургии. Пластика дефекта диафрагмы РЛС ПБС выполнена как первичное вмешательство у одного пациента в период новорожденности и как повторная операция у 4-месячного ребенка после двух рецидивов торакоскопической пластики диафрагмы, в том числе с применением заплаты «Биокард».

**Техника операции.** Пациент укладывался на спину со слегка приподнятым левым флангом. Разрез выполнялся отступя 4–5 см ниже



края реберной дуги параллельно ребрам по направлению к передней верхней ости подвздошной кости. Выполнялось вправление грыжевого содержимого и в случаях истинной грыжи удаление грыжевого мешка. Расщепленный лоскут выкраивался путем разделения наружной косой мышцы от внутренней косой и поперечной. Для увеличения длины и мобильности лоскута дополнительно выполнялся разрез вдоль медиального края влагалища прямой мышцы живота. После этого мышечный лоскут поворачивался кзади и подшивался не рассасывающимся шовным материалом к 10–12 ребрам к имеющемуся мышечному валику и мышцам задней брюшной стенки, при этом наиболее широкая часть лоскута использовалась для закрытия латерального отдела дефекта диафрагмы. Лапаротомный доступ закрывался подшиванием наружной косой мышцы живота к полнослойному нижнему лоскуту ПБС.

Оценивались непосредственные и ранние (6 месяцев) результаты операции.

**Результаты и их обсуждение.** Операция выполнена у двух детей с левосторонней диафрагмальной грыжей больших размеров (у одного ребенка была агенезия левого купола диафрагмы). Приводим клинические наблюдения.

*Клинический случай 1.* Новорожденный мальчик был доставлен в РНПЦ детской хирургии из РНПЦ «Мать и дитя». Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, двух родов, срок гестации 38 недель. Роды через естественные родовые пути, вес при рождении 3100 гр. Оценка по шкале Апгар 5/ИВЛ. ВПР плода: левосторонняя диафрагмальная грыжа была диагностирована в 20 недель при выполнении УЗИ.

Направительный диагноз: врожденная левосторонняя диафрагмальная грыжа (рисунок 1). Осложнения: легочно-сердечная недостаточность; гипоплазия легких, персистирующая легочная гипертензия и фетальные коммуникации; неонатальная энцефалопатия. Сопутствующий: асфиксия при рождении умеренной степени. Инфекция, специфичная для перинатального периода.

При поступлении состояние ребенка крайне тяжелое, обусловлено выраженной артериальной гипотензией, дыхательной недостаточностью, тяжелой артериальной гипоксемией. Для стабилизации состояния ребенку проводилась массивная кардиотоническая и вазопрессорная поддержка, массивная волемиическая поддержка, проведение ИВЛ с экстремальными параметрами (Pin 45 mbar, Fr 60 дыханий в минуту, FiO<sub>2</sub> 100 %).

Проведенное обследование показало, что у ребенка имеется сопутствующий врожденный порок сердца (ВПС): выраженная гипоплазия дуги и перешейка аорты, открытый артериальный проток, недостаточность трехстворчатого клапана 2-й степени; открытое овальное окно; открытый артериальный проток; супрасистемное давление в легочной артерии. С учетом выявленных множественных пороков развития, взаимно утяжеляющих друг друга и крайне тяжелого состояния пациента, было принято решение о срочной коррекции ВПС в условиях искусственного кровообращения с подключением ЭКМО. После относительной стабилизации состояния ребенка была выполнена хирургическая коррекция ВПС: пластика дуги аорты, вено-артериальная ЭКМО.

Ранний послеоперационный период протекал тяжело и нестабильно, в течение 12 ч развилось массивное послеоперационное кровотечение со скоростью 38 мл/кг/ч. Ребенок был взят на повторную операцию — выполнена рестернотомия, ревизия средостения и сердца, выполнен хирургический гемостаз, грудина не закрывалась, кожная рана ушита. Через сутки, после стабилизации состояния и параметров гемостазиограммы, были поставлены показания к хирургической коррекции ВДГ. Доступ по Кохеру в левом подреберье, при ревизии выявлено, что диафрагмальная грыжа истинная с дефектом размером 3,5×4,0 см, грыжевое содержимое — левая доля печени, поперечно-ободочная кишка, желудок с селезенкой, петли тонкой кишки. Имеется задний мышечный валик диафрагмы высотой до 5 мм, по передней полуокружности крепится только грыжевой мешок, остатков диафрагмы не определяется. Левое легкое значительно уменьшено в размерах, занимает 1/5 плевральной полости. Выполнена пластика левого купола диафрагмы РМЛ ПБС п-образными швами на прокладках. Грыжевой мешок частично иссечен, остатки использованы для укрытия линии швов диафрагмы; дренирована левая плевральная полость; наложен послойный шов раны с закрытием грудины (рисунок 2).

Ранний послеоперационный период протекал очень тяжело. Тяжесть состояния была обусловлена сердечной недостаточностью на фоне нарушений ритма, дыхательной недостаточностью, синдромом системного воспалительного ответа, ДВС-синдромом. Для стабилизации состояния ребенку требовались: проведение процедуры вено-артериального ЭКМО, кардиотоническая и вазопрессорная поддерж-

ка, посиндромная терапия имеющихся нарушений.

В последующие 5 суток состояние пациента отмечалось незначительной положительной динамикой: восстановился синусовый ритм, снизилась вазопрессорная и кардиотоническая поддержка, смягчились параметры ЭКМО (рисунок 3). Однако попытка прекращения проведения процедуры ЭКМО привела к выраженной отрицательной динамике: тенденция к развитию артериальной гипотензии, рефрактерной к терапии, смешанный лактацидоз, анурия. Процедура ЭКМО была возобновлена через 2 ч.

Дальнейшие попытки отключить пациента от ЭКМО были безуспешны из-за выраженной гипоплазии обоих легких и абсолютной зависимости от кардиотонической поддержки. На 12-е сутки после операции на фоне проводимых реанимационных мероприятий констатирована смерть ребенка. На аутопсии швы диафрагмы состоятельны. Имеет место выраженная гипоплазия обоих легких, вес которых составил 41 г (при норме у доношенного новорожденного 57–60 г). Летальный исход наступил от причин, не связанных с выполненной операцией, — причиной стала тяжелая ДН на фоне двусторонней гипоплазии легких, невозможность уйти от ЭКМО.

*Клинический случай 2.* Новорожденный мальчик переведен в клинику из РНПЦ «Мать и дитя». Из анамнеза ВПР: диафрагмальная грыжа слева установлена при выполнении УЗИ на 19-й неделе гестации. Родился в сроке 37–38 недель с массой тела 3560 г, рост 53 см. После рождения оценка по шкале Апгар 6, переведен на ИВЛ (рисунок 4).

Состояние при поступлении в РНПЦ детской хирургии очень тяжелое, нестабильное, обусловлено ВДГ слева больших размеров, легочной гипертензией, дыхательной недостаточностью. После предоперационной подготовки в течение 3 дней ребенку выполнено хирургическое лечение — торакоскопическая пластика левого купола диафрагмы. При этом обнаружен дефект по заднелатеральной поверхности диафрагмы практически на 1/3 купола с плохо выраженным латеральным мышечным валиком. В плевральной полости находилась тонкая и толстая кишка, селезенка. При осмотре левое легкое гипоплазировано на 1/2. Произведена пластика диафрагмы узловыми швами на прокладках вокруг ребер и к заднему валику.

Послеоперационный период осложнился левосторонним пневмотораксом (купирован на 4-е сутки после операции) и хилотораксом (ку-

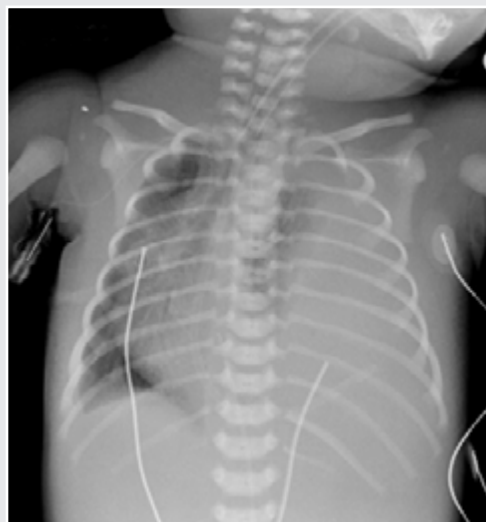


Рисунок 1 — ВДГ слева больших размеров



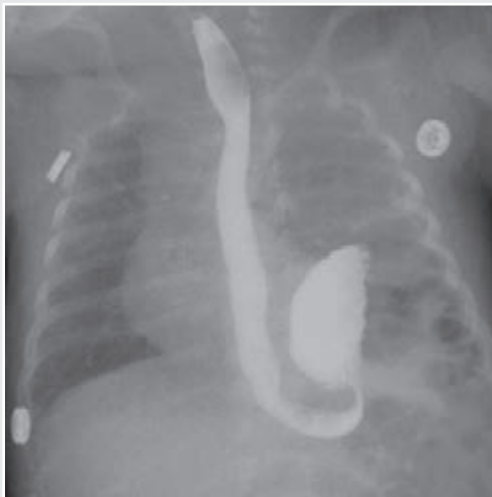
Рисунок 2 — РГ-контроль в первые сутки после операции



Рисунок 3 — РГ контроль на 5-е сутки после операции



**Рисунок 4 — ВДГ слева больших размеров**



**Рисунок 5 — Рецидив диафрагмальной грыжи слева**



**Рисунок 6 — Энтерография (через 1,5 часа после введения контраста в желудок петли тонкой кишки заполняют левую плевральную полость)**

пирован на 15-е сутки после операции). На 19-е сутки после операции ребенок переведен для дальнейшего лечения в хирургическое отделение. При выполнении контрольного рентгенологического обследования выявлен рецидив диафрагмальной грыжи — желудок и петли кишечника располагаются в левой плевральной полости (рисунок 5). Поставлены показания к повторной торакоскопической операции.

При выполнении реторакоскопии в левой плевральной полости обнаружен обширный спаечный процесс. Произведено разделение спаек и низведение кишечника в брюшную полость. При ревизии выявлена частичная несостоятельность швов диафрагмы и рецидив дефекта размерами 3×3 см. Выполнена пластика дефекта заплатой «Биокард» (биологический пластический материал, изготовленный из перикарда телят) с фиксацией узловыми швами вокруг ребер и по окружности к остаткам диафрагмы. Послеоперационный период протекал гладко, ребенок выписан домой на 16-е сутки после операции.

Через 4 месяца мама повторно обратилась в клинику с жалобами на периодическое беспокойное поведение ребенка, ежедневную рвоту после кормления. Обращал на себя внимания запавший живот и определяемые при аускультации перистальтические шумы в левой плевральной полости.

При выполнении рентгенографии органов грудной клетки и энтерографии выявлен рецидив диафрагмальной грыжи (рисунок 6).

Учитывая второй рецидив грыжи после торакоскопической пластики, массивный спаечный процесс в плевральной полости, поставлены показания к повторной операции лапаротомным доступом. На операции обнаружен умеренный спаечный процесс в поддиафрагмальном пространстве слева — выполнен адгезиолизис, грыжевое содержимое отделено от краев дефекта в диафрагме. В левой плевральной полости находились петли тонкой кишки и поперечно-ободочная кишка. Дефект диафрагмы 3,5×2,5 см находился в заднелатеральном отделе, края пластины «Биокард» фиксированы только по переднемедиальному отделу, остальные швы несостоятельны (рисунок 7).

Выполнена пластика левого купола диафрагмы РМЛ ПБС: внутренняя косая и поперечная мышцы мобилизованы и фиксированы 4 п-образными швами на прокладках вокруг ребер в заднелатеральном отделе, к мышечно-му валику и краям пластины «Биокард» (рисунок 8).



Послеоперационный период протекал гладко. Ребенок выписан домой на 8-е сутки после операции (рисунок 9).

Пациент находится на диспансерном учете в РНПЦ детской хирургии. В раннем послеоперационном периоде (6 месяцев после операции) каких-либо жалоб или осложнений нет. Растет и развивается нормально. Живот мягкий, безболезненный, грыжевого выпячивания или слабости передней брюшной стенки в области послеоперационного рубца не определяется.

Несмотря на то что большое количество литературы последних лет посвящено патогенезу и последствиям гипоплазии легких, лечению легочной гипертензии и опциям протекции легочной ткани, количество публикаций касательно хирургической тактики, уменьшающей риск рецидива ВДГ, ограничено. За последние 10 лет появилось много работ, посвященных минимально инвазивной хирургии ВДГ у новорожденных. Среди всех методов хирургической коррекции больших диафрагмальных грыж ни один не является таким популярным, как использование синтетических материалов. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group опубликовала данные, согласно которым половина случаев хирургической коррекции ВДГ выполняется с применением различных видов заплат.

Синтетические материалы имеют несколько преимуществ: технически просто выкроить необходимую заплату даже в форме купола, который считается более функциональным, чем натяжение, как «барабан». Однако использование синтетических заплат имеет и отрицательные стороны: как всякий инородный материал они имеют риск инфицирования, способствуют усилению локального спаечного процесса. Заплата не врастает и не вживляется в биологические ткани, а также не растет с ростом ребенка, что является главным фактором, ограничивающим их использование. Нерастяжимая синтетическая ткань фиксируется к грудной клетке и ребрам и может приводить со временем к аномалиям и деформациям развития скелета, таким как воронкообразная грудная клетка и сколиоз.

Большие надежды были связаны с разработкой и использованием модифицированных биологических материалов (biologic matrix patches), имея в виду их способность врастать в ткани, что должно было уменьшить количество рецидивов. Однако большинство из проведенных исследований демонстрируют сопоставимость этих материалов с синтетической

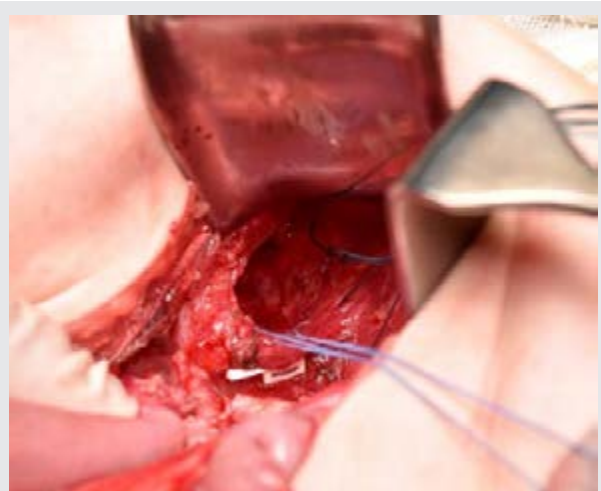


Рисунок 7 — Дефект левого купола диафрагмы в заднелатеральном отделе

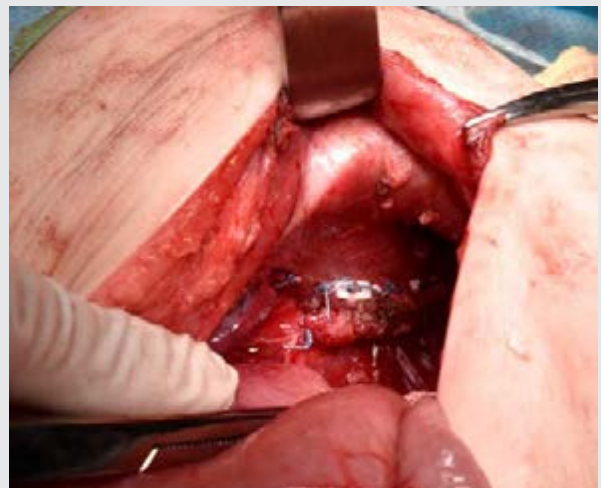


Рисунок 8 — Пластика дефекта диафрагмы РМС



Рисунок 9 — Контрольное РГ-исследование на 8-е сутки после операции



тканью с частотой рецидивов грыжи до 68 % [4]. Многими авторами [1] применение заплат в общем рассматривается как фактор риска рецидива грыжи. В большом исследовании R. L. Moss с соавт. [5] описали 41 % рецидивов и несостоятельности швов при использовании заплат.

Использование собственных тканей имеет ряд неоспоримых преимуществ: живая, васкуляризованная ткань, вшитая для замещения диафрагмы без натяжения, обеспечивает срастание идентичной ткани без промежуточного рубца и дальнейшее нормальное развитие. Исторически в лечении ВДГ использовались лоскуты широчайшей мышцы спины, однако этот способ рассматривался только для вторичного вмешательства после возникновения рецидива. Методика использования РМЛ ПБС предусматривает применение мышечного лоскута, который хорошо кровоснабжается и растет с возрастом ребенка. Jr. I. A. Meeker в 1962 г. [3] впервые предложил подреберный разрез и использование полнослойного мышечного лоскута передней брюшной стенки для закрытия дефекта диафрагмы по принципу «гаражная дверь». В 1971 г. J. S. Simpson, J. D. Gossage [6] впервые описали успешное использование РМЛ ПБС для пластики большого дефекта у новорожденного.

Высокую эффективность этой операции отмечают в своей работе D.C. Barnhart с соавт. [7]. Авторы представили анализ лечения 153 пациентов с ВДГ, из которых у 107 (93 %) была выполнена первичная пластика собственными тканями, а у 46 (7 %) ввиду большого размера дефекта необходимо было использовать другие способы. В этой группе у 18 пациентов была использована пластика заплатой (модифицированный биологический материал — 5, синтетический — 13), а у 28 применялась пластика РМЛ ПБС, в том числе у 10 из 14 пациентов, находящихся на ЭКМО. Результаты наблюдений показали, что у 50 % детей, которым выполнена пластика заплатой, возник рецидив грыжи. Медиана времени до наступления рецидива составила 6 месяцев. После использования мышечного лоскута ПБС рецидив отмечен у одного пациента (4,3 %) через 3,8 года после операции. Другая публикация, прямо сравнивающая результаты пластики расщепленным лоскутом

и использование заплаты, принадлежит A. Nasr с соавт. [8]. По их данным, рецидивы грыжи развились у 2 (10 %) из 19 пациентов после пластики мышечным лоскутом и у 8 (25 %) из 32 при использовании синтетической заплаты.

Отдаленные результаты показали безопасность и эффективность этой операции, в том числе у пациентов, находящихся на ЭКМО [17]. Минимальная травматичность формирования мышечного лоскута и аваскулярная плоскость разделения мышц не увеличивают дополнительный риск кровотечения на фоне применения гепаринотерапии в послеоперационном периоде.

Важным, на наш взгляд, является выполнение достаточно низкого хирургического доступа — на 4–5 см ниже края реберной дуги по направлению к передней верхней ости подвздошной кости. Это позволяет выкроить широкий и подвижный мышечный лоскут с хорошим кровоснабжением и иннервацией. Все авторы публикаций отмечают тот факт, что у пациентов не отмечено осложнений, связанных с особенностями закрытия лапаротомной раны — после операций не образовывалось вентральных грыж. С другой стороны расщепленный верхний мышечный лоскут ПБС становится более подвижным и эластичным, что позволяет вправить грыжевое содержимое в брюшную полость без угрозы резкого повышения внутрибрюшного давления и развития компартмент-синдрома, что также является одной из важных проблем лечения этой группы пациентов, имеющих малый объем брюшной полости.

Таким образом, обобщая данные зарубежной литературы и наш собственный первый опыт, остается непонятно, почему этот простой и надежный метод операции не получил широкого распространения в хирургии больших ВДГ.

**Заключение.** Применение методики РМЛ ПБС позволяет выполнить хирургическую коррекцию всех больших врожденных дефектов левого купола диафрагмы собственными тканями. Операция может выполняться как первично, так и в случаях возникновения рецидива. У новорожденных с агенезией купола диафрагмы и находящихся на ЭКМО пластика РМЛ является методикой выбора.

### Список цитированных источников

1. Long-term surgical outcomes in congenital diaphragmatic hernia: observations from a single institution / T. Jancelewicz [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2010. — Vol. 45. — P. 155–160.

2. Neonatal endosurgical congenital diaphragmatic hernia repair: a systematic review and meta-analysis / N. Lansdale [et al.] // *Ann. Surg.* — 2010. — Vol. 252. — P. 20–26.
3. Meeker Jr, I. A. Surgical management of diaphragmatic defects in the newborn infant / I. A. Meeker Jr. // *Am. J. Surg.* — 1962. — Vol. 104. — P. 196–203.
4. Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: Surgisis vs Gore-Tex / E. J. Grethel [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2006. — Vol. 41. — P. 29–33.
5. Moss, R. L. Prosthetic patch durability in congenital diaphragmatic hernia: a long-term follow-up study / R. L. Moss, C. M. Chen, M. R. Harrison // *J. Pediatr. Surg.* — 2001. — Vol. 36. — P. 152–154.
6. Simpson, J. S. Use of abdominal wall muscle flap in repair of large congenital diaphragmatic hernia / J. S. Simpson, J. D. Gossage // *J. Pediatr. Surg.* — 1971. — Vol. 6. — P. 42–44.
7. Split abdominal wall muscle flap repair vs patch repair of large congenital diaphragmatic hernias / D. C. Barnhart [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2012. — Vol. 47. — P. 81–86.
8. Outcomes after muscle flap vs prosthetic patch repair for large congenital diaphragmatic hernias / A. Nasr [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2010. — Vol. 45. — P. 151–154.

## **First Experience With The Split Abdominal Wall Muscle Flap for repair large congenital diaphragmatic hernia**

*Zapalianski A. V.<sup>1</sup>, Averin V. I.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Republican scientific and practical center of pediatric surgery, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup> *Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

To study the possibility and results of the use of the split abdominal wall muscle flap for surgical repair of large congenital diaphragmatic hernia in children.

A retrospective review of 2 patients with large left congenital diaphragmatic hernia was performed. The split abdominal wall muscle flap was used as primary repair for a newborn with agenesis of the left diaphragm on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and as staged repair for 4-month-old baby after two failed thoracoscopic surgeries with biologic patch. The split abdominal wall muscle flap is performed by downward rotation of the internal oblique and transversalis abdominal wall muscles. This repair requires that the initial subcostal incision be positioned at least 4 to 5 cm below the costal margin, low enough to ensure an adequate length of muscle will be available to fill the defect.

The split abdominal wall muscle flap was successfully performed in two patients. The newborn patient on ECMO died 12 days after surgery from severe degree of pulmonary hypoplasia and progressive pulmonary disease. 4-month-old patient has uneventful postoperative course and was discharged 8 days after surgery. We saw no wound complications related to the closure. The length of follow-up was 6 months. There is no recurrence during that period, patient grows and develops normally.

The split abdominal wall muscle flap is an effective technique to close large left diaphragmatic hernias with living tissue. This operation can be performed both primary and in cases of recurrence. In newborns on ECMO with agenesis of the left diaphragm this approach is the technique of choice.

**Keywords:** congenital diaphragmatic hernia, surgical repair, split abdominal wall muscle flap.

*Поступила 08.06.2022*



УДК 616.127-005.8-08-085.273.55

## ПОКАЗАТЕЛИ АГРЕГОМЕТРИИ ПРИ РАЗНЫХ СТРАТЕГИЯХ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Копыцкий А. В.*

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

**Реферат.** Частота встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ), ассоциированной с недостаточной эффективностью двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), может варьировать в зависимости от проводимой реперфузионной терапии. Цель исследования заключалась в оценке эффективности ДАТТ у пациентов с Q-ИМ при разных стратегиях реперфузионной терапии. Обследовано 327 пациентов с острым Q-ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, поделенных на группы в зависимости от проводимой реперфузионной терапии. Группа 1 — 30 пациентов, которые подвергались тромболитической терапии (ТЛТ), группа 2 — 99 пациентов, которым была выполнена ТЛТ, а в дальнейшем — процедура отсроченного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), группа 3 — 198 пациентов, которым было выполнено первичное ЧКВ. Оценку агрегации тромбоцитов проводили на импедансном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации при поступлении в стационар, через 12–14 дней и через 28–30 дней от начала развития ИМ. Выявлена высокая частота встречаемости ВОРТ (недостаточного ответа на ДАТТ) среди пациентов с Q-ИМ и разной реперфузионной стратегией (ТЛТ; ТЛТ+ЧКВ; ЧКВ) в разные сроки ИМ: 46,7; 38,4; 39,9 % исходно, 60,0; 41,4; 51,0 % через 12–14 дней и 36,7; 27,3; 35,4 % через 28–30 дней от начала ИМ. Мы не выявили влияния разных стратегий реперфузионной терапии на эффективность двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с Q-ИМ, изменения в агрегатограммах и динамика ВОРТ в исследуемых группах носили однонаправленный характер.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, резистентность.

**Введение.** Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и ингибитором рецепторов P2RY<sub>12</sub> тромбоцитов (prasugrelom, тикагрелором или клопидогрелем) играет ключевую роль в терапии пациентов с Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ) в соответствии с Европейскими рекомендациями [1]. Однако имеется проблема вариабельности ответов как на клопидогрел [2], так и на АСК [3], что может проявляться высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ). Согласно литературным данным ВОРТ при приеме АСК и клопидогрела ассоциирована с повышенным риском тромбоза стента и других серьезных сердечно-сосудистых осложнений [3–5]. Частота встречаемости ВОРТ, ассоциированной с недостаточной эффективностью ДАТТ у пациентов с ИМ, может варьировать в зависимости от проводимой реперфузионной терапии.

**Цель работы** — оценка эффективности ДАТТ у пациентов с Q-ИМ при разных стратегиях реперфузионной терапии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 327 пациентов с острым Q-ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, проходивших обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. В зависимости от проводимой реперфузионной терапии пациенты были поделены на группы. Группу 1 составили 30 пациентов (9,2 %), которые подвергались тромболитической терапии (ТЛТ), группу 2 составили 99 пациентов (30,3 %), которым была выполнена ТЛТ, а в дальнейшем — процедура отсроченного ЧКВ, группу 3 составили 198 пациентов (60,5 %), которым было выполнено первичное ЧКВ.

Критерии включения в исследование: наличие ИМ с подъемом сегмента ST не более 2-дневной давности, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: ИМ более 2-дневной давности, ИМ без подъема сегмента ST, наличие фибрилляции/трепетания пред-

сердий, хроническая сердечная недостаточность выше НИА, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее  $180 \cdot 10^9/\text{л}$ , выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты получали стандартную терапию, включающую АСК 75 мг/сутки, клопидогрел нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая — 75 мг/сутки, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин), фондапаринукс, аторвастатин — нагрузочная доза 80 мг, с последующим снижением до поддерживающей 20–40 мг, бета-блокаторы (бисопролол 5–10 мг, метопролол 50–100 мг), и-АПФ (лизиноприл 5–20 мг, рамиприл 5–10 мг), нитраты.

Все исследования проводились при поступлении в стационар (не менее чем через 12 ч от назначения нагрузочной дозы клопидогрела), через 12–14 и 28–30 дней от начала ИМ. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета от 13 января 2016 г. № 3.

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных, физикальное обследование, электрокардиография, эхокардиография, биохимический анализ крови.

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультиэлектродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) — для выявления чувствительности к клопидогрелю, арахидоновая кислота (ASPI-test) — для выявления чувствительности к АСК, пептид активатор тромбин рецепторов (Трап-6) — для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve — AUC), представленная в виде единиц (unit — U). Высокая оста-

точная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) при приеме АСК определялась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U, ВОРТ при приеме клопидогрела определялась по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U [6].

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программы Statistica 10.0 и языка программирования R 4.1. Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Лиллиефорса), в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ( $Me [LQ; UQ]$ ) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали по численному показателю с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Три независимые группы сравнивали при помощи *H*-критерия Краскела — Уоллиса, при необходимости выполнялись апостериорные попарные сравнения независимых групп с использованием *U*-критерия Манна — Уитни с поправкой Бонферрони для *p*-значений. Для выявления динамики изменений количественных показателей внутри каждой группы использовали ранговый критерий Фридмана с последующими попарными апостериорными сравнениями с использованием *W*-критерия Вилкоксона (с поправкой Бонферрони для *p*-значений). При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между 2 и 3 независимыми группами использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Для анализа динамики изменений дихотомического показателя при трех последовательных измерениях строились 3 таблицы сопряженности для повторных измерений: для пар 1–2, 2–3 и 1–3. Далее на основании каждой таблицы проверялась гипотеза о том, что показатель значительно изменился при переходе от одного измерения к другому. Для этого использовался критерий МакНемара с поправкой Эдвардса. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице 1 представлена клиническая характеристика исследуемых пациентов в зависимости от проводимой стратегии реперфузии.

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда

Показатель	Группа 1 ТЛТ ( <i>n</i> = 30)	Группа 2 ТЛТ+ЧКВ ( <i>n</i> = 99)	Группа 3 ЧКВ ( <i>n</i> = 198)	<i>H</i> -критерий Краскела — Уоллиса, <i>p</i> или ТКФ
Возраст, лет	65,5 [51,0; 74,0]	57 [51,0; 65,0]	58,0 [52,0; 63,0]	4,0 <i>p</i> = 0,133



Окончание табл. 1

Показатель	Группа 1 ТЛТ ( <i>n</i> = 30)	Группа 2 ТЛТ+ЧКВ ( <i>n</i> = 99)	Группа 3 ЧКВ ( <i>n</i> = 198)	<i>H</i> -критерий Кра- скела — Уоллиса, <i>p</i> или ТКФ
Мужчины / Женщины, <i>n</i> (%)	17 (56,7 %)/ 13 (43,3 %)	84 (84,8 %) 15 (15,2 %)**	162 (81,8 %) / 36 (18,8 %)**	ТКФ: <i>p</i> = 0,0054
Локализация ИМ (перед- ний/задний), <i>n</i> (%)	18 (60,0 %) / 12 (40,0 %)	47 (47,5 %) / 52 (52,5 %)	77 (38,9 %) / 121 (61,1 %)	ТКФ: <i>p</i> = 0,0594
Вид ТЛТ, <i>n</i> (%)			—	ТКФ: <i>p</i> = 0,1985
Стрептокиназа	17 (56,7 %)	40 (40,4 %)		
Альтеплаза	10 (33,3 %)	36 (36,4 %)		
Тенектеплаза	3 (10,0 %)	23 (23,2 %)		
Стенты с покрытием / Без покрытия / Смешанные, <i>n</i> (%)	—	74 (74,7 %) / 25 (25,3 %) / —	120 (60,6 %) / 56 (28,3 %) / 22 (11,1 %)	ТКФ: <i>p</i> = 0,002
Количество стентов, шт.	—	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	
Продолжительность ИБС, лет	1,0 [0,0; 8,0]	0,0 [0,0; 1,0]**	0,0 [0,0; 2,0]**	8,4; <i>p</i> = 0,014
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	7 (23,3 %)	6 (6,1 %)*	30 (15,2 %)	ТКФ: <i>p</i> = 0,0134
АГ, <i>n</i> (%) / Продолжительность (лет)	29 (96,7 %) / 8,0 [3,0; 20,0]	95 (96,0 %) / 4,0 [0,5; 10,0]**	190 (96,0 %) / 5,0 [1,0; 11,0]*	ТКФ: <i>p</i> = 1 8,7; <i>p</i> = 0,013
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	4 (13,3 %)	11 (11,1 %)	23 (11,6 %)	ТКФ: <i>p</i> = 0,93
Курение, <i>n</i> (%)	14 (46,7 %)	66 (66,7 %)	135 (68,2 %)	ТКФ: <i>p</i> = 0,0732
Продолжительность куре- ния, лет	25,0 [20,0; 35,0]	34,0 [25,0; 40,0]	31,0 [24,0; 40,0]	3,2; <i>p</i> = 0,2
Количество сигарет в сут- ки, шт.	20,0 [20,0; 20,0]	20,0 [15,0; 30,0]	20,0 [11,0; 30,0]	0,6; <i>p</i> = 0,76
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,5 [25,3; 29,4]	28,1 [24,9; 31,8]	28,1 [25,3; 30,9]	0,35; <i>p</i> = 0,83
Окружность талии, см	100,0 [92,0; 104,0]	99,0 [93,0; 106,0]	98,5 [92,0; 106,0]	0,72; <i>p</i> = 0,69
Лица с ожирением	7 (23,3 %)	36 (36,4 %)	65 (32,8 %)	ТКФ: <i>p</i> = 0,4386
Тропонин, нг/л	4,0 [1,8; 10,9]	6,8 [3,2; 10,7]	4,5 [0,7; 10,0]	3,4; <i>p</i> = 0,18
Глюкоза, ммоль/л	5,1 [4,6; 6,1]	5,5 [4,8; 6,0]	5,4 [5,0; 6,0]	1,8; <i>p</i> = 0,39
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 [4,7; 6,7]	6,5 [5,2; 7,6]	6,2 [5,2; 7,6]	2,3; <i>p</i> = 0,32
Креатинин, мкмоль/л	91,4 [83,6; 102,0]	86,0 [77,0; 96,0]	86,5 [78,0; 99,0]	2,4; <i>p</i> = 0,3
СКФ по формуле СКД- ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	75,5 [67,0; 86,0]	83,0 [72,0; 95,0]	81,0 [70,0; 91,0]	3,6; <i>p</i> = 0,16

Примечания — 1. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца; ТКФ — точный критерий Фишера.

2. Достоверные различия по сравнению с группой 1: \* — *p* < 0,05; \*\* — *p* < 0,01; *df* = 2 для *H*-критерия Краскела — Уоллиса.

Как видно из таблицы 1, в группе 1 жен-  
щин было больше по сравнению с группа-  
ми 2 и 3 (*p* = 0,0021 и *p* = 0,0036 соответ-

ственно). В группе 1 по сравнению с группа-  
ми 2 и 3 несколько больше была продолжи-  
тельность артериальной гипертензии (*p* = 0,0035

и  $p = 0,029$  соответственно) и ИБС ( $p = 0,0089$  и  $p = 0,0076$  соответственно), чаще был инфаркт миокарда в анамнезе по сравнению с группой 2 ( $p = 0,0117$ ). В остальном по основным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы. Самыми частыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди исследуемых лиц были артериальная гипертензия (96,0 %), гиперхолестеринемия (82,0 %), курение (65,7 %), отягощенная по сердечно-сосудистым заболе-

ваниям наследственность (58,4 %). Обращает на себя внимание непродолжительный анамнез ИБС у обследуемых лиц, так у 195 человек (59,6 %) ИБС дебютировала в виде ИМ, у 31 человека (9,5 %) продолжительность ИБС была до 6 месяцев, у 60 человек (18,4 %) — от года до 5 лет и только у 41 человека (12,5 %) был более длительный (от 6 до 30 лет) анамнез ИБС.

В таблице 2 представлены данные агрегометрии в исследуемых группах.

Таблица 2 — Показатели импедансной агрегометрии в группах с разной терапией

Показатель	Группа 1 ТЛТ ( $n = 30$ )	Группа 2 ТЛТ+ЧКВ ( $n = 99$ )	Группа 3 ЧКВ ( $n = 198$ )	<i>H</i> -критерий Краскела — Уоллиса, $p$
ASPI-test 1	25,0 [19,0; 53,0]	17,0 [9,0; 50,0]	19,0 [12,0; 30,5]	4,1; $p = 0,13$
ASPI-test 2	26,0 [18,0; 35,0]	26,0 [18,0; 36,0]***	27,0 [20,0; 42,0]***	1,4; $p = 0,49$
ASPI-test 3	24,0 [18,0; 31,0]	21,0 [14,0; 28,0]###	23,0 [17,5; 32,5]##	3,5; $p = 0,17$
Критерий Фридмана, $p$	<b>0,56</b> $p = 0,75$	<b>21,9</b> $p = 0,00002$	<b>22,98</b> $p = 0,00001$	
ADP-test 1	36,5 [22,0; 54,0]	28,0 [17,5; 43,0]	32,0 [21,0; 51,0]	5,5; $p = 0,06$
ADP-test 2	34,0 [27,0; 46,0]	35,0 [25,0; 49,0]****	37,0 [27,0; 53,0]*	0,75; $p = 0,68$
ADP-test 3	31,0 [21,0; 45,0]	27,0 [21,0; 40,0]###	31,0 [22,0; 44,5]###	2,3; $p = 0,32$
Критерий Фридмана, $p$	<b>2,1</b> $p = 0,35$	<b>21,5</b> $p = 0,00002$	<b>14,62</b> $p = 0,00067$	
TRAP-test 1	81,0 [63,0; 109,0]	74,5 [51,0; 99,0]§§§§	77,0 [58,0; 95,0]§§§§	3,4; $p = 0,19$
TRAP-test 2	99,0 [77,0; 117,0]	100,0 [87,0; 116,0]****	97,0 [79,5; 116,0]****	2,6; $p = 0,27$
TRAP-test 3	94,0 [91,0; 108,0]	89,0 [74; 106,0]###	91,0 [69,0; 107,0]###	1,8; $p = 0,41$
Критерий Фридмана, $p$	<b>2,4</b> $p = 0,29$	<b>44,7</b> $P < 0,00001$	<b>60,30</b> $p < 0,00001$	

Примечание — Достоверные различия между первым и вторым измерениями: \* —  $p < 0,05$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* —  $p < 0,0001$ ; # — достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где ## —  $p < 0,01$ ; ### —  $p < 0,001$ ; § — достоверные различия между первым и третьим измерениями, где §§§§ —  $p < 0,0001$ . Число степеней свободы для критерия Фридмана  $df = 2$ .

Гипотеза о существовании различий между повторными измерениями показателей: ASPI-test, ADP-test, TRAP-test была проверена с помощью критерия Фридмана (таблица 2). Как видно из таблицы, достоверные отличия для всех исследуемых показателей в динамике получены для группы 2 и группы 3. При попарном сравнении показателей в группе 2 зна-

чения 2ASPI-test ( $p = 0,00013$ ), 2ADP-test ( $p = 0,000014$ ) и 2TRAP-test ( $p < 0,0001$ ) нарастали к 12–14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными, в последующем к 28–30 суткам снижались показатели 3ASPI-test ( $p = 0,00037$ ), 3ADP-test ( $p = 0,0006$ ) и 3TRAP-test ( $p = 0,00086$ ) по сравнению с данными второго измерения. Значения 3TRAP-test были

выше по сравнению с исходными значениями 1TRAP-test ( $p = 0,00001$ ) (см. таблицу 2). Подобная динамика показателей наблюдалась и в группе 3. При попарном сравнении показателей происходило нарастание значений 2ASPI-test ( $p = 0,00047$ ), 2ADP-test ( $p = 0,026$ ) и 2TRAP-test ( $p = 0,000003$ ) к 12–14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными с последующим снижением показателей 3ASPI-test ( $p = 0,0075$ ), 3ADP-test ( $p = 0,000102$ ) и 3TRAP-

test ( $p = 0,0003$ ) к 28–30 суткам ИМ по сравнению с данными второго измерения. Значения 3TRAP-test были выше по сравнению с исходными значениями 1TRAP-test ( $p = 0,000093$ ).

Достоверных различий показателей агрегатограммы между группами 1, 2 и 3 получено не было.

Частота встречаемости ВОРТ по данным агрегометрии в исследуемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Частота встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов в группах с разной терапией

ВОРТ	Группа 1 ТЛТ ( $n = 30$ )	Группа 2 ТЛТ+ЧКВ ( $n = 99$ )	Группа 3 ЧКВ ( $n = 198$ )	ТКФ, $p$
ASPI-test 1	11 (36,7 %)	32 (32,3 %)	49 (24,7 %)	0,21
ADP-test 1	9 (30,0 %)	20 (20,2 %)	51 (25,8 %)	0,42
ASPI+ADP 1	6 (20,0 %)	14 (14,1 %)	21 (10,6 %)	0,29
<b>Всего ВОРТ</b>	<b>14 (46,7 %)</b>	<b>38 (38,4 %)</b>	<b>79 (39,9 %)</b>	<b>0,73</b>
ASPI-test 2	14 (46,7 %)	32 (32,3 %)	84 (42,4 %)**	0,19
ADP-test 2	7 (23,3 %)	24 (24,2 %)	59 (29,8 %)	0,54
ASPI+ADP 2	3 (10,0 %)	15 (15,2 %)	42 (21,2 %)*	0,25
<b>Всего ВОРТ</b>	<b>18 (60,0 %)</b>	<b>41 (41,4 %)</b>	<b>101 (51,0 %)</b>	<b>0,14</b>
ASPI-test 3	8 (26,7 %)	22 (22,2 %)	58 (29,3 %) #	0,46
ADP-test 3	5 (16,7 %)	15 (15,2 %)	32 (16,1 %) #	0,94
ASPI+ADP 3	2 (6,7 %)	10 (10,1 %)	20 (10,1 %) #	0,92
<b>Всего ВОРТ</b>	<b>11 (36,7 %)</b>	<b>27 (27,3 %)</b>	<b>70 (35,4 %) ##</b>	<b>0,33</b>

Примечание — достоверные различия между первым и вторым измерениями: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; # — достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ .

Как видно из таблицы, только у пациентов группы 3 были достоверные отличия по динамике ВОРТ. Так происходило нарастание частоты ВОРТ по 2ASPI-test к 12–14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными ( $p = 0,004$ ) с последующим снижением частоты ВОРТ по 3ASPI-test к 28–30 суткам по сравнению с данными полученными на 12–14 сутки ИМ ( $p = 0,028$ ). Частота ВОРТ на фоне приема клопидогрела была ниже к 28–30 суткам по сравнению с данными полученными на 12–14 сутки ИМ ( $p = 0,029$ ). ВОРТ к обоим препаратам одновременно (АСК и клопидогрелу) к 28–30 суткам ИМ была ниже по сравнению с данными, полученными на 12–14 сутки ИМ ( $p = 0,009$ ).

Достоверных отличий по частоте встречаемости ВОРТ между исследуемыми группами получено не было.

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Выявлена высокая частота встречаемости ВОРТ (недостаточного ответа на ДАТТ) среди пациентов с Q-ИМ и разной реперфузионной стратегией (ТЛТ; ТЛТ+ЧКВ; ЧКВ) в разные сроки ИМ (46,7; 38,4; 39,9 % исходно, 60,0; 41,4; 51,0 % через 12–14 дней и 36,7; 27,3; 35,4 % через 28–30 дней от начала ИМ).

2. Эффективность двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с Q-инфарктом миокарда не зависела от выбранной стратегии реперфузионной терапии, изменения в агрегатограммах и динамика ВОРТ в исследуемых группах носили однонаправленный характер.

**Список цитированных источников**

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez [et al.] // *European Heart J.* — 2017. — Vol. 39, № 2. — P. 119–177.
2. Warlo, E. M. K. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease / E. M. K. Warlo, H. Arnesen, I. Seljeflot // *Thromb J.* — 2019. — Vol. 17, № 1. — P. 2–9.
3. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis / J. D. Snoep [et al.] // *Archives of Internal Medicine.* — 2007. — Vol. 167, № 15. — P. 1593–1599.
4. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention/ D. Aradi [et al.] // *European Heart J.* — 2015. — Vol. 36, № 27. — P. 1762–1771.
5. Взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Результаты регистрового исследования / Н. В. Ломакин [и др.] // *Кардиология.* — 2019. — Т. 59, № 10. — С. 5–13.
6. Calatzis, A. Multiplate® platelet function analysis — application and interpretation / A. Calatzis, R. Loreth, M. Spannagl // *Verum Diagnostica GmbH.* — 2007. — 35 p.

## **Agregometry indicators in different strategies of reperfusion therapy in patients with q-wave myocardial infarction**

*Pronko T. P., Snezhitskiy V. A., Kapytski A. V.*

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

The incidence of high residual platelet reactivity (HRPR) associated with insufficient efficacy of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with myocardial infarction (MI) may vary depending on the ongoing reperfusion therapy. The aim of this work was to evaluate the effectiveness of DAPT in patients with Q-MI with different strategies of reperfusion therapy. The study population included 327 patients with acute Q-MI aged 31 to 74 years, divided into groups depending on the ongoing reperfusion therapy. Group 1 — 30 people who underwent thrombolytic therapy (TLT), group 2 — 99 people who underwent TLT, and later — the procedure for delayed percutaneous coronary intervention (PCI), group 3 — 198 patients who underwent primary PCI. Platelet aggregation was assessed using a Multiplate impedance aggregometer (Verum Diagnostica GmbH, Germany) with several aggregation inducers upon admission to the hospital, after 12–14 days and after 28–30 days from the onset of MI. A high incidence of HRPR (insufficient response to DAPT) was found among patients with Q-MI and different reperfusion strategies (TLT; TLT+PCI; PCI) at different MI periods: 46.7; 38.4; 39.9 % at baseline, 60.0; 41.4; 51.0 % after 12–14 days and 36.7; 27.3; 35.4 % after 28–30 days from the onset of MI. We did not reveal the effect of different strategies of reperfusion therapy on the effectiveness of dual antiplatelet therapy in patients with Q-MI, changes in aggregation patterns and dynamics of HRPR in the studied groups were unidirectional.

**Keywords:** myocardial infarction, platelet aggregation, acetylsalicylic acid, clopidogrel, resistance.

*Поступила 09.06.2022*





УДК 616.155.392.2-036.11-085.277.3-06:616.36]-078.088.7-053.2

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СУР У ДЕТЕЙ С ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Руденкова Т. В.<sup>1</sup>, Костюк С. А.<sup>1</sup>, Климович Н. Н.<sup>1</sup>, Демиденко А. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Реферат.** Основные процессы биотрансформации ксенобиотиков локализованы в печени, где в ходе I фазы их метаболизма происходит образование реактивных токсичных соединений. Семейство генов *СУР* относят к высоко полиморфным генам, для которых распространенность различных полиморфных вариантов зависит от этнической и расовой принадлежности. Применение токсичных химиотерапевтических лекарственных средств для лечения пациентов с острым лимфобластным лейкозом является причиной развития осложнений (гепатотоксичность), обусловленных в том числе и индивидуальными характеристиками метаболизма лекарственных средств. Именно особенности функционирования ферментных систем, участвующих в процессах биотрансформации ксенобиотиков, оказывают влияние на развитие токсических эффектов при проведении химиотерапии. У обследованных детей с острым лимфобластным лейкозом высокая частота выявления мутантного аллеля была установлена для полиморфизма *C100T* (rs1065852) в гене *СУР2D6* (мутантный аллель ТТ — 27,50 % ( $n = 11$ ) случаев).

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, полиморфизм генов, *СУР1A1*, *СУР2E1*, *СУР2D6*.

**Введение.** Лейкозы являются наиболее распространенным злокачественным новообразованием, диагностируемым в детском возрасте. На долю острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) приходится примерно 80 % от всех диагностированных лейкозов среди пациентов в возрасте 0–19 лет. Детские формы ОЛЛ отличаются от форм, встречающихся во взрослом возрасте, по молекулярным (цитогенетическим) характеристикам, факторам риска, лейкомогенной восприимчивости и прогнозу [1, 2].

Несмотря на то что точная молекулярно-генетическая этиология ОЛЛ остается неизвестной, в ходе многих исследований подтверждено, что на развитие заболевания оказывают влияние сложные взаимодействия между факторами окружающей среды и генетическими факторами конкретного организма. К значимым факторам, ассоциированным с риском развития заболевания, относят присутствие в геноме пациента полиморфных вариантов генов, контролирующих синтез ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиоти-

ков, в том числе и полиморфных вариантов генов цитохрома P450 (*СУР*) [2, 3].

Авторами исследований подчеркивается, что полученные результаты валидны для конкретных изученных групп пациентов, так как распространенность полиморфизмов, а также характер их ассоциации с развитием ОЛЛ варьирует в различных этнических и расовых группах, а также может изменяться в зависимости от межгенных взаимодействий, возраста пациента, подтипа лейкоза и др.

Применение токсичных химиотерапевтических лекарственных средств для лечения пациентов с ОЛЛ является причиной развития осложнений (побочных реакций). К наиболее распространенным относят осложнения, связанные с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта (желудочно-кишечная токсичность, гепатотоксичность), развитие которых обусловлено в том числе и индивидуальными характеристиками метаболизма лекарственных средств. Именно особенности функционирования ферментных систем, участвующих в процессах биотрансформации ксе-

нобиотиков, оказывают влияние на развитие токсических эффектов при проведении химиотерапии [4].

Негативное влияние осложнений химиотерапии на желудочно-кишечный тракт проявляется не только снижением качества жизни пациентов, но и приводит к изменению приверженности к лечению. Токсические эффекты химиотерапии являются основанием изменения тайминга протокола лечения, а также снижения дозы лекарственного средства в организме пациента, что отрицательно сказывается на эффективности терапии. Для профилактики и лечения некоторых проявлений осложнений химиотерапии (рвота, диарея) существуют эффективные лекарственные средства, для других (колит, гепатит) эффективных средств профилактики и лечения мало или практически нет. Нарушения работы ферментов могут возникать как за счет снижения активности фермента, что приводит к нарушениям процесса детоксикации, так и за счет увеличения активности фермента, что приводит к избыточному образованию реактивных метаболитов и усилению токсичности [3, 4].

Способность организма человека противостоять воздействию неблагоприятных факторов (токсины, канцерогены) основана на функционировании ферментных систем организма, которые преобразовывают токсичные соединения в полярные водорастворимые метаболиты и могут быть выведены из организма. Белки суперсемейства цитохрома P450 являются основными ферментами, участвующими в фазе I метаболизма чужеродных соединений. Их структура, функции и активность контролируются генами *CYP*, среди которых широко распространены полиморфные варианты, играющие важную роль в межиндивидуальной вариабельности реакций на лекарственные средства, а также во взаимодействиях между различными лекарственными средствами (*drug-drug interaction*), лекарственными средствами и другими ксенобиотиками (*drug-xenobiotic interaction*), кроме того оказывающие влияние на восприимчивость организма к химически индуцированным заболеваниям [3, 5].

Основные процессы биотрансформации ксенобиотиков локализованы в печени, где в ходе I фазы их метаболизма происходит образование реактивных токсичных соединений. Семейство генов *CYP* относят к высоко полиморфным генам. Для большинства из 57 генов этого семейства описано от 2 до 140 аллелей, представляющих собой либо однонуклеотидные полиморфизмы, либо делеции (отдельных

нуклеотидов или участков гена). Присутствие в геноме измененного аллеля приводит к изменению структуры, функции, уровня каталитической активности фермента. Для генов семейства *CYP* распространенность различных полиморфных вариантов зависит от этнической и расовой принадлежности [1, 2, 3, 4].

Ген *CYP1A1* кодирует фермент (гидроксилазу), который участвует в процессах биотрансформации и метаболической активации ароматических углеводов. Полиморфизм T6235C гена *CYP1A1* (*CYP1A1\*2A*, m1 или rs4646903) характеризуется нуклеотидной заменой T на C в положении 6235 в 3'-фланкирующей области гена *CYP1A1*, что создает сайт расщепления для рестриктазы *MspI*. Наличие полиморфизма T6235C ассоциировано с изменением уровня экспрессии гена и стабильности матричной РНК, что приводит к увеличению каталитической активности фермента [3].

Полиморфизм A4889G в гене *CYP1A1* (*CYP1A1\*2C*, m2, Ile462Val или rs1048943) характеризуется нуклеотидной заменой A на G в 7 экзоне гена в кодоне 462, приводит к замене изолейцина (Ile) на валин (Val) в положении 462 и создает сайт расщепления для рестриктазы *BsrDI*. Этот полиморфизм ассоциирован с двукратным увеличением активности микросомальных ферментов [2, 3, 5].

Ген *CYP2E1* человека расположен на 10 хромосоме, содержит 9 экзонов и 8 интронов. Данный ген контролирует синтез ферментов, принимающих участие в метаболизме низкомолекулярных соединений (этанол, ацетон), лекарственных средств, проканцерогенов (бензол, нитрозамины, N-нитрозодиметиламин) [6].

Полиморфизмы C1053T/G1293C в гене *CYP2E1* (*CYP2E1\*5B*; rs2031920/rs3813867) характеризуются заменами в регионе, расположенном в 5'-фланкирующей области гена, что создает сайты расщепления для рестриктаз *RsaI/PstI*. В экспериментах *in vitro* было показано, что присутствие данных полиморфизмов ассоциировано с изменением уровня экспрессии фермента [5, 6].

Полиморфизм T7632A в гене *CYP2E1* (*CYP2E1\*6*, rs6413432) характеризуется заменой нуклеотида в интроне 6, что создает сайт расщепления для рестриктазы *DraI*. Наличие данного полиморфизма ассоциировано со снижением активности фермента и увеличением количества одноцепочечных разрывов ДНК [5, 6].

Ген *CYP2D6* локализован на 22 хромосоме (22q13.2), содержит в гене 9 экзонов. Это высокополиморфный ген, который имеет более

100 аллельных и субаллельных вариантов [6]. Полиморфные варианты гена *CYP2D6* ассоциированы как со статусом организмов с низким уровнем метаболизма ксенобиотиков, так и со сверхбыстрым уровнем метаболизма. У сверхбыстрых метаболизаторов в геноме присутствует до 13 копий активного гена *CYP2D6*. Несмотря на низкое содержание *CYP2D6* в печени по сравнению с другими ферментами *CYP* (2–4 %), именно этот фермент участвует в метаболизме значительной части лекарственных средств, которые используются в клинической практике [3, 7].

Полиморфизм A2549del в гене *CYP2D6* (*CYP2D6*\*3, rs35742686), характеризуется делецией нуклеотида в положении 2549, что создает сайт рестрикции для фермента *MspI*. Присутствие в геноме данного аллеля приводит к синтезу функционально неактивного фермента, что существенно замедляет метаболизм ксенобиотиков у носителя, снижает эффективность лечения, приводит к накоплению промежуточных токсичных продуктов метаболизма в организме и появлению побочных реакций [3, 7].

Полиморфизм G1846A в гене *CYP2D6* (*CYP2D6*\*4, rs3892097) характеризуется заменой нуклеотида в положении 1846, в результате чего исчезает сайт расщепления для фермента *MvaI*. Так же как и в случае присутствия полиморфного варианта A2549del, у носителей полиморфизма G1846A происходит синтез неактивной формы фермента [3, 7].

Полиморфизм C100T в гене *CYP2D6* (*CYP2D6*\*10, rs1065852) характеризуется заменой нуклеотида С на Т в положении 100, что создает сайт расщепления для фермента *HphI*. Присутствие данного аллеля в геноме приводит к синтезу фермента со сниженной активностью и замедляет реакции метаболизма чужеродных соединений [7].

Таким образом, вариации в генах P450 могут приводить к синтезу белков с измененной каталитической активностью, что проявляется высокой индивидуальной вариабельностью метаболизма лекарственных средств и фармакологических эффектов. Поэтому актуальным представляется изучение роли полиморфизма генов цитохрома p450 в развитии токсических гепатитов на фоне полихимиотерапии при ОЛЛ.

**Цель работы** — установить распространенность полиморфизмов генов *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6* у пациентов с гепатотоксичностью на фоне химиотерапевтического лечения острого лимфобластного лейкоза.

**Материалы и методы.** Объектами исследования явились пациенты, страдающие ОЛЛ. В основную группу исследования были включены 43 пациента. Возраст пациентов основной группы исследования составил 6,8 (2–17) лет. В распределении по гендерной принадлежности незначительное преобладание пациентов мужского пола — 24 мальчика (55,8 %) и 19 девочек (44,2 %). Все пациенты на момент обследования получали специфическую терапию по протоколу ALL-MB-2015 на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» и гематологического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

В качестве биологического материала у пациентов проводили взятие периферической крови, которую забирали в стерильные вакуумные пробирки («МиниМед», РФ). Цитрат натрия или ЭДТА использовали как антикоагулянт. Пробирки с кровью замораживали и оставляли для хранения при температуре –18 °С. Выделение ДНК из крови проводили с использованием коммерческого набора реагентов NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel).

Также у пациентов проводили взятие соскобов эпителиальных клеток слизистой ротовой полости (буккального эпителия) с использованием одноразовых универсальных стерильных зондов. Материал с использованием зонда забирали со внутренней поверхности обеих щек пациента. Полученный материал помещали в пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл, содержащую 250 мкл транспортной среды с муколитиком («АртБиоТех», Беларусь). Пробирки замораживали и оставляли для хранения при температуре –18 °С. Выделение ДНК из соскобов буккального эпителия проводили с применением набора реагентов «АртДНК легкий» («АртБиоТех», Беларусь).

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 ( $A_{260/280}$ ).

ДНК, выделенную из биологического материала пациентов, использовали для амплификации фрагментов генов *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*. Амплификацию ДНК проводили с применением специфических пар праймеров (таблица 1) и мастер-микса «ArtMix Форез

ДНК-полимераза» («АртБиоТех», Беларусь) на приборе QuantStudio™ 3 (Thermo Fisher Scientific).

Программы амплификации, которые использовали в ходе исследований, представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Последовательности праймеров и ферменты для рестрикции фрагментов генов *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*

Ген	№ rs	Фермент	Последовательность праймера
<i>CYP1A1</i>	rs1048943	<i>BsrDI</i>	F-CTGTCTCCCTCTGGTTACAGGAAGC
			R-TTCCACCCGTTGCAGCAGGATAGCC
	rs4646903	<i>MspI</i>	F-TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT
			R-CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT
<i>CYP2E1</i>	rs6413432	<i>DraI</i>	F-TCGTCAGTTCCTGAAAGCAGG
			R-GAGCTCTGATGCAAGTATCGCA
	rs3813867	<i>Pst I</i>	F-CCAGTCGAGTCTACATTGTCA
			R-TTCATTCTGTCTTCTAACTGG
	rs2031920	<i>RsaI</i>	F-CCAGTCGAGTCTACATTGTCA
			R-TTCATTCTGTCTTCTAACTGG
<i>CYP2D6</i>	rs35742686	<i>MspI</i>	F-ATGAGCTGCTAACTGAGCCC
			R-CCGAGAGCATACTCGGGAC
	rs3892097	<i>MvaI</i>	F-TGCCGCCTTCGCCAACCCT
			R-TCGCCCTGCAGAGACTCCTC
	rs1065852	<i>HphI</i>	F-GTGCTGAGAGTGTCTGCC
			R-CACCCACCATCCATGTTTGC

Таблица 2 — Программы амплификации фрагментов генов *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*

Ген	№ rs	Программа амплификации
<i>CYP1A1</i>	rs1048943	1 цикл: 95 °C — 5 мин 40 циклов: 95 °C — 40 с, 64 °C — 40 с, 72 °C — 40 с 1 цикл: 72 °C — 10 мин
	rs4646903	1 цикл: 95 °C — 5 мин 30 циклов: 95 °C — 60 с, 57 °C — 60 с, 72 °C — 90 с 1 цикл: 72 °C — 10 мин
<i>CYP2E1</i>	rs6413432	1 цикл: 95 °C — 5 мин 35 циклов: 95 °C — 40 с, 60 °C — 40 с, 72 °C — 60 с 1 цикл: 72 °C — 10 мин
	rs3813867	1 цикл: 95 °C — 5 мин 35 циклов: 95 °C — 30 с, 50 °C — 30 с, 72 °C — 30 с 1 цикл: 72 °C — 10 мин
	rs2031920	1 цикл: 95 °C — 5 мин 35 циклов: 95 °C — 30 с, 50 °C — 30 с, 72 °C — 30 с 1 цикл: 72 °C — 10 мин
<i>CYP2D6</i>	rs35742686	1 цикл: 95 °C — 5 мин 40 циклов: 95 °C — 30 с, 60 °C — 30 с, 72 °C — 30 с 1 цикл: 72 °C — 10 мин
	rs3892097	1 цикл: 95 °C — 5 мин 35 циклов: 95 °C — 30 с, 62 °C — 30 с, 72 °C — 30 с 1 цикл: 72 °C — 10 мин
	rs1065852	1 цикл: 95 °C — 5 мин 35 циклов: 95 °C — 30 с, 58 °C — 30 с, 72 °C — 30 с 1 цикл: 72 °C — 10 мин



Для идентификации уровней амплификации специфических и неспецифических фрагментов проводили анализ кривых плавления и электрофоретический анализ полученных ампликонов.

Далее проводили рестрикцию амплифицированных фрагментов с использованием ферментов: *BsrDI* (New England BioLabs); *MspI*

(Thermo Fisher Scientific); *DraI* (Thermo Fisher Scientific), *PstI* (Thermo Fisher Scientific), *RsaI* (New England BioLabs); *MvaI* (Thermo Fisher Scientific), *HphI* (New England BioLabs) (таблица 3). Анализ результатов рестрикции амплифицированных фрагментов проводили в 3 % агарозном геле методом электрофоретического анализа.

Таблица 3 — Длина продуктов амплификации, вариант генотипа и длина продуктов рестрикции фрагментов генов *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*

Ген	Фермент	Длина продукта (п.о.)	Замена	Генотип — длина продуктов расщепления (п.о.)
<i>CYP1A1</i>	<i>BsrDI</i>	204	A2455G	Дикий тип (AA) — 150, 54
				Гетерозигота (AG) — 204, 150, 54
				Мутантный тип (GG) — 204
	<i>MspI</i>	340	T3801C	Дикий тип (TT) — 340
				Гетерозигота (TC) — 340, 200, 140
				Мутантный тип (CC) — 200, 140
<i>CYP2E1</i>	<i>DraI</i>	995	T7632A	Дикий тип (TT) — 571, 305, 121
				Гетерозигота (TA) — 876, 571, 305, 121
				Мутантный тип (AA) — 876, 121
	<i>PstI</i>	410	G1293C	Дикий тип (GG) — 410
				Гетерозигота (GC) — 410, 290, 120
				Мутантный тип (CC) — 290, 120
	<i>RsaI</i>	410	C1053T	Дикий тип (CC) — 360, 50
				Гетерозигота (CT) — 410, 360, 50
				Мутантный тип (TT) — 410
<i>CYP2D6</i>	<i>MspI</i>	270	A2549del	Дикий тип (AA) — 188, 82
				Гетерозигота (A/del) — 188, 168, 20
				Мутантный тип (del/del) — 168, 20
	<i>MvaI</i>	309	G1846A	Дикий тип (GG) — 201, 108
				Гетерозигота (GA) — 309, 201, 108
				Мутантный тип (AA) — 309
	<i>HphI</i>	330	C100T	Дикий тип (CC) — 282, 62
				Гетерозигота (CT) — 282, 182, 100
				Мутантный тип (TT) — 182, 100

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10. Вид распределения количественных переменных определяли с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Так как распределение значений переменных было отличным от нормального, для их описания использовали медиану и квартили ( $Me (Q_{25}/Q_{75})$ ). Для сравнения количественных показателей применяли критерий Манна — Уитни. При уровне значимости  $p < 0,05$  различия считались статисти-

чески достоверными. Для описания частоты выявления признака приводили абсолютные ( $n$ ) и относительные (%) значения.

**Результаты и их обсуждение.** В образцах крови и буккального эпителия пациентов, страдающих ОЛЛ, с применением метода ПЦР и рестриционного анализа была проведена идентификация полиморфных вариантов гена *CYP1A1* (A4889G и T6235C). Полученные результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов, представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *CYP1A1* у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами

Ген	Генотип	Частота выявления	
		%	<i>n</i>
<i>CYP1A1</i> ( <i>BsrDI</i> ) rs1048943 ( <i>n</i> = 43)	AA	93,02	40
	AG	4,65	2
	GG	2,33	1
<i>CYP1A1</i> ( <i>MspI</i> ) rs4646903 ( <i>n</i> = 43)	TT	72,09	31
	TC	27,91	12
	CC	0	0

В ходе анализа результатов, полученных при изучении частоты выявления полиморфизма A4889G (rs1048943) в гене *CYP1A1*, у обследованных пациентов доминирующим был аллель дикого типа — AA (93,02 %, *n* = 40), гетерозиготный (AG) и мутантный (GG) аллели были выявлены в 4,65 % (*n* = 2) и 2,33 % (*n* = 1) случаев соответственно. Среди обследованных пациентов распространенность полиморфизма T6235C (rs4646903) в гене *CYP1A1* составила:

TT (аллель дикого типа) — 72,09 % (*n* = 31) случаев, гетерозиготный аллель TC — 27,91 % (*n* = 12) случаев. Мутантный аллель CC у обследованных пациентов не был выявлен.

Для гена *CYP2E1* было проведено выявление трех полиморфизмов: T7632A (rs6413432), G1293C (rs3813867) и C1053T (rs2031920). Полученные результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов, представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *CYP2E1* у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами

Ген	Генотип	Частота выявления	
		%	<i>n</i>
<i>CYP2E1</i> ( <i>DraI</i> ) rs6413432 ( <i>n</i> = 43)	TT	90,70	39
	TA	9,30	4
	AA	0	0
<i>CYP2E1</i> ( <i>Pst I</i> ) rs3813867 ( <i>n</i> = 43)	GG	100	43
	GC	0	0
	CC	0	0
<i>CYP2E1</i> ( <i>RsaI</i> ) rs2031920 ( <i>n</i> = 43)	CC	93,02	40
	CT	6,98	3
	TT	0	0

Анализ полученных результатов позволил установить, что у обследованных пациентов распространенность полиморфизма T7632A (rs6413432) составила: TT (аллель дикого типа) — 90,70 % (*n* = 39) случаев, гетерозиготный (аллель) TA — 9,30 % (*n* = 4) случаев. Мутантный аллель AA у обследованных пациентов не был выявлен. Для полиморфизма G1293C (rs3813867) было выявлено только присутствие дикого аллеля (GG) у обследованных пациентов (*n* = 43). Доминирующим аллелем полиморфизма C1053T (rs2031920) был аллель дикого типа CC (93,02 %, *n* = 40), гетерозиготный вариант CT был выявлен в 6,98 % (*n* = 3) случаев. Мутантный аллель TT

у обследованных пациентов не был выявлен.

В ходе исследований в гене *CYP2D6* проводили определение трех полиморфизмов: A2549del (rs35742686), G1846A (rs3892097), C100T (rs1065852). Полученные результаты, характеризующие частоту выявления различных геновариантов, представлены в таблице 6.

При проведении анализа результатов, полученных для полиморфизма A2549del (rs35742686), было установлено, что среди обследованных пациентов преобладают носители аллеля дикого типа AA — 95,35 % (*n* = 41) случаев. Частота выявления гетерозиготного аллеля (A/del) составила 2,33 % (*n* = 1) случа-

ев, мутантного аллеля (del/del) — 2,33 % ( $n = 1$ ) случаев. Среди обследованных пациентов распространенность полиморфизма G1846A (rs3892097) в гене *CYP2D6* составила:

GG (аллель дикого типа) — 60,47 % ( $n = 26$ ) случаев, гетерозиготный аллель GA — 32,56 % ( $n = 14$ ) случаев, мутантный аллель AA — 6,97 % ( $n = 3$ ).

Таблица 6 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *CYP2D6* у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами

Ген	Генотип	Частота выявления	
		%	$n$
<i>CYP2D6</i> ( <i>MspI</i> ) rs35742686 ( $n = 43$ )	AA	95,35	41
	A/del	2,33	1
	del/del	2,33	1
<i>CYP2D6</i> ( <i>MvaI</i> ) rs3892097 ( $n = 43$ )	GG	60,47	26
	GA	32,56	14
	AA	6,97	3
<i>CYP2D6</i> ( <i>HphI</i> ) rs1065852 ( $n = 40$ )	CC	52,50	21
	CT	20,00	8
	TT	27,50	11

В трех образцах (6,98 %) после проведения амплификации фрагмента гена *CYP2D6* для идентификации полиморфизма C100T (rs1065852) не было выявлено специфических ампликонов ни при анализе кривых плавления, ни при электрофоретической детекции. При этом в данных пробах фрагменты других анализируемых генов (*CYP1A1*, *CYP2E1*), а также фрагменты гена *CYP2D6* для идентификации полиморфизмов A2549del (rs35742686), G1846A (rs3892097) были успешно амплифицированы. Повторное выделение ДНК и амплификация данного фрагмента гена *CYP2D6* подтвердила отсутствие специфических ампликонов в данных образцах ( $n = 3$ ), что может быть связано со сложной структурной организацией гена *CYP2D6* и наличием межиндивидуальных особенностей структуры гена в области отжига подобранных пар праймеров. Таким образом, анализ полиморфизма C100T (rs1065852) в гене *CYP2D6* проводили для 40 пациентов. Присутствие дикого аллеля (CC) было выявлено у 52,50 % ( $n = 21$ ) обследованных пациентов, гетерозиготного геноварианта CT — у 20,00 % ( $n = 8$ ), мутантного аллеля TT — у 27,50 % ( $n = 11$ ) обследованных пациентов.

**Заключение.** У обследованных пациентов с ОЛЛ частота выявления аллелей дикого типа была доминирующей для полиморфизмов: A4889G (rs1048943) в гене *CYP1A1*; T7632A (rs6413432), G1293C (rs3813867) и C1053T (rs2031920) в гене *CYP2E1*; A2549del (rs35742686) в гене *CYP2D6*, для данных геновариантов частота выявления составила от 90,70 до 100 %.

Распространенность гетерозиготных геновариантов среди обследованных пациентов была выше для полиморфизма T6235C (rs4646903) в гене *CYP1A1* (гетерозиготный аллель TC — 27,91 % ( $n = 12$ ) случаев), а также для полиморфизма G1846A (rs3892097) в гене *CYP2D6* (гетерозиготный аллель GA — 32,56 % ( $n = 14$ ) случаев).

Самая высокая частота выявления мутантного аллеля была установлена для полиморфизма C100T (rs1065852) в гене *CYP2D6* (мутантный аллель TT — 27,50 % ( $n = 11$ ) случаев).

Изучение влияния изменений в функционировании ферментных систем на формирование осложнений при химиотерапии ОЛЛ поможет разработать эффективные подходы к профилактике и лечению осложнений химиотерапии на основании персонализированного подхода с учетом индивидуальных молекулярно-генетических характеристик ферментных систем пациента.

Для установления распространенности полиморфных вариантов генов *CYP* среди пациентов с ОЛЛ, а также для определения их ассоциации с индивидуальными реакциями на химиотерапевтические лекарственные средства и формированием осложнений в ходе лечения должны быть проведены дальнейшие исследования, в ходе которых будет расширена выборка для анализа изученных полиморфизмов с целью более точного определения истинной популяционной частоты изучаемых генетических вариантов как у пациентов с ОЛЛ, так и в группе сравнения.

**Список цитированных источников**

1. The Prenatal Origin of Childhood Leukemia: Potential Applications for Epidemiology and Newborn Screening / E. L. Marcotte [et al.] // *Front. Pediatr.* — 2021. — Vol. 9. DOI:10.3389/fped.2021.639479.
2. Genetic polymorphisms of CYP1A1 and risk of leukemia: a meta-analysis / J. Lu [et al.] // *Onco. Targets and therapy.* — 2015. — Vol. 8. — P. 2883–2902. DOI: 10.2147/OTT.S92259.
3. Genetic Polymorphisms of Metabolic Enzymes CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTT1 and Leukemia Susceptibility / H. C. Chen [et al.] // *Europ. J. of Cancer. Prevention.* — 2018. — Vol. 17, № 3. — P. 251–258.
4. Potential role of drug metabolizing enzymes in chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity and hepatotoxicity / G. Tao [et al.] // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* — 2020. — Vol. 16, № 11. — P. 1109–1124. DOI: 10.1080/17425255.2020.1815705.
5. CYP polymorphisms and pathological conditions related to chronic exposure to organochlorine pesticides / A. O. Docea // *Toxicol Rep.* — 2017. — Vol. 4. — P. 335–341. DOI: 10.1016/j.toxrep.2017.05.007.
6. CYP1A1 and CYP2E1 polymorphism frequencies in a large Brazilian population / R. Coura dos Santos [et al.] // *Genetics and Molecular Biology* . — 2007. — Vol. 30, № 1. — P. 1–5. DOI: 10.1590/S1415-47572007000100001.
7. PharmVar GeneFocus: CYP2D6 / C. Nofziger [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2020. — Vol. 107, № 1. — P. 154–170. DOI: 10.1002/cpt.1643.

## **Cyp gene polymorphism in children with hepatotoxicity after chemotherapeutic treatment of acute lymphoblastic leukemia**

*Rudenkova T. V.<sup>1</sup>, Kostiuk S. A.<sup>1</sup>, Klimkovich N. N.<sup>1</sup>, Demidenko A. N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *State Institution Education “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup> *State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology”, Gomel, Republic of Belarus*

The main processes of xenobiotics biotransformation are localized in the liver, where reactive toxic compounds are generated during the first phase of their metabolism. The *CYP* genes family is classified as highly polymorphic genes. The prevalence of various polymorphic variants depends on ethnicity and race. The use of toxic chemotherapeutic drugs for the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia is the cause of complications progress (e.g. hepatotoxicity), determined the individual characteristics of drug metabolism. Features of the functioning of enzyme systems involved in the processes of xenobiotics biotransformation influence the development of toxic effects during chemotherapy. In the examined children with acute lymphoblastic leukemia, the high frequency of the mutant allele detection was established for the C100T (rs1065852) polymorphism in the *CYP2D6* gene (TT mutant allele — 27.50 % ( $n = 11$ ) of cases).

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, gene polymorphism, *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CYP2D6*.

*Поступила 10.06.2022*





УДК 616.61-002-053.2

## ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

Чиж К. А., Рябцева Т. В., Ягур В. Е.

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

**Реферат.** Статья посвящена изучению влияния мужского пола и возраста пациентов с системной красной волчанкой на развитие волчаночного нефрита. Оценивается вероятность поражения почек в разные сроки заболевания. По результатам проведенного исследования установлено, что волчаночный нефрит чаще появляется у молодых мужчин в первые годы заболевания системной красной волчанкой.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, мужской пол, возраст, длительность заболевания.

**Введение.** Системная красная волчанка (СКВ) это хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся гиперпродукцией циркулирующих в кровотоке аутоантител и формированием иммунных комплексов, фиксирующихся в различных органах и системах. Заболевание отличается гетерогенностью клинико-патологических проявлений и опасными для жизни исходами. Согласно классификационным критериям диагноз устанавливается на основании клинических проявлений и выявления ряда аутоантител. Этиология заболевания остается неизвестной, однако возникновение и прогрессирование СКВ связаны с многочисленными факторами риска, в частности такими, как этническая принадлежность, возраст и пол пациента [1]. СКВ, как правило, поражает молодых женщин детородного возраста, и заболеваемость наблюдается в 6–10 раз выше у женщин, чем у мужчин [2]. Одним из наиболее важных факторов неблагоприятного прогноза, связанных с повышенным уровнем смертности, является развитие волчаночного нефрита (ВН). Считается, что время от начала заболевания и установления клинического диагноза ВН у мужчин более продолжительное в связи с длительным игнорированием симптомов СКВ [4]. У пациентов мужского пола более редкое развитие СКВ приводит к меньшей осведомленности и недооценке клинико-лабораторных признаков волчанки. Кроме того, у пациентов мужского пола чаще чем у женщин отмечаются более тяжелые морфологические классы люпус-нефрита и его прогрессирование до конечной стадии хронической почечной недостаточности [3,4]. Однако мнения о мужском поле как о факторе риска ВН различаются. Особенно-

сти дебюта и прогрессирования ВН, а также долгосрочный прогноз у мужчин давно дискутируются в литературе.

**Цель работы** — определение половозрастных особенностей развития ВН у пациентов с СКВ.

**Материалы и методы.** Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Качественные данные описывали, определяя частоту встречаемости в процентах (%), количественные — рассчитывая медиану и интерквартильные интервалы, Me (25 %;75 %). Для нахождения различий между качественными показателями использовали критерий согласия (критерий Пирсона,  $\chi^2$ ) или точный двусторонний критерий Фишера. Статистическую значимость различий в количественных показателях оценивали с помощью критерия Манна — Уитни. Зависимость изучаемых факторов с возникновением ВН у пациентов с СКВ оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). При показателе ОШ больше 1 (ОШ > 1) влияние исследуемого фактора на развитие ВН считали достаточно сильным.

В исследование, носящее ретроспективный характер, включены 484 пациента с диагнозом СКВ, из них 51 (10,5 %) мужчина и 433 (89,5 %) женщины. Данное распределение по полу характерно для популяции пациентов с СКВ, поскольку известно о более высокой заболеваемости среди женщин. Большинство пациентов проходило стационарное лечение в отделении ревматологии МНПЦ «Хирургии, травматологии и гематологии» (ранее УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска)

за последние 30 лет (с 1990 по 2020 г.). Анализ проводился на основании сбора анамнестических данных, клинического и лабораторно-инструментального исследования с учетом имеющейся медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты, эпикризы, консультативные заключения).

**Результаты и их обсуждение.** Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы. Группу исследования составили 311 человек с клинико-лабораторными признаками ВН. В 170 случаях диагноз ВН подтверждался морфологически с помощью проведения нефробиопсии. В данной группе находилось 270 (86,8 %) лиц женского пола и

41 (13,2 %) мужского. Контрольная группа включала 173 пациента с СКВ без клинико-лабораторных признаков ВН, из них 163 (94,2 %) женщины и 10 (5,8 %) мужчин. Таким образом, распределение по полу в группах соответствовало общей тенденции с преобладанием пациентов женского пола (таблица 1). Анализ внутри группы пациентов с СКВ мужского пола показал наличие клинико-лабораторных признаков ВН в 80,4 % случаев (у 41 пациента из 51). У женщин доля лиц с ВН составила 62,4 % (270 человек из 433). Таким образом, мужской пол может являться фактором риска развития ВН у пациентов с СКВ.

Таблица 1 — Распределение пациентов с СКВ по полу в зависимости от наличия или отсутствия ВН

Пол	Пациенты с СКВ, включенные в исследование ( <i>n</i> = 484)	
	Группа исследования с ВН ( <i>n</i> = 311; 64,3 %)	Группа контроля без ВН ( <i>n</i> = 173; 35,7 %)
Мужчины ( <i>n</i> = 51; 10,5 %)	( <i>n</i> = 41; 13,2 %)	( <i>n</i> = 10; 5,8 %)
Женщины ( <i>n</i> = 433 (89,5 %))	( <i>n</i> = 270; 86,8 %)	( <i>n</i> = 163; 94,2 %)

Статистический анализ влияния мужского пола на наличие ВН в группе пациентов с СКВ показал высокий шанс выявления признаков ВН среди мужчин (ОШ = 2,48; ДИ = [1,27; 4,82],  $p \leq 0,05$ ). Вероятность встретить пациента с признаками ВН среди женщин с СКВ существенно меньше (ОШ = 0,40; ДИ = [0,38; 0,43],  $p \leq 0,05$ ). Оценка рисков показала существующую тенденцию среди лиц мужского пола к увеличению, а женского пола к уменьшению риска развития ВН у пациентов с СКВ. Риск развития ВН у мужчин составил ОР = 1,29; ДИ = [1,11; 1,50];  $p \leq 0,05$ , у женщин — ОР = 0,92; ДИ = [0,87; 0,98];  $p \leq 0,05$ . Анализ

ассоциации между мужским полом и развитием ВН показал сильную ( $\chi^2 = 6,46$ ), статистически значимую зависимость ( $p = 0,01$ ).

Медианный возраст пациентов в группе исследования (пациенты с ВН) составил 31,2 (23,9; 43,0) года, в группе контроля (пациенты без ВН) — 35,5 (26,0; 45,0) лет (таблица 2). Статистически значимая разница в возрасте пациентов между группами пациентов с наличием или отсутствием ВН ( $p = 0,05$ , тест Манна — Уитни) свидетельствует о вероятности более молодого возраста также являться фактором риска развития ВН у пациентов с СКВ.

Таблица 2 — Медиана возраста пациентов в группах с ВН и без ВН, годы

Группа	ВН	Без ВН
Мужчины	25,5 (21,0; 45,9)	38,5 (27,0; 53,5)
Женщины	31,8 (24,3; 43,0)	35,0 (25,0; 44,0)
Мужчины + женщины	31,2 (23,9; 43,0)*	35,4 (26,0; 45,0)

\*  $p \leq 0,05$  при сравнении между группой исследования и группой контроля.

В группе пациентов с ВН, по сравнению с группой пациентов без ВН, и у мужчин, и у женщин наблюдается тенденция к более молодому возрасту (таблица 2). На основании значения медианы возраста сформулировали

фактор риска для женщин — возраст до 31 года, для мужчин — возраст до 25 лет. В группе мужчин с СКВ шансы встретить пациента, имеющего ВН, моложе 25 лет достаточно высоки — ОШ = 9,45 [7,28; 12,26]. Риск раз-

вития ВН у мужчин с СКВ моложе 25 лет составляет  $OR = 1,38 [1,07; 1,80]$ . Ассоциация фактора «возраст до 25 лет» с возникновением ВН в группе мужчин с СКВ высокая ( $\chi^2 = 5,57$ ) и статистически значимая ( $p = 0,02$ ). Связи фактора «возраст до 31 года» с развитием ВН у женщин не обнаружено  $\chi^2 = 0,92, p = 0,34$ . Рассчитанные ОШ = 1,24 [1,05; 1,40],  $OR = 1,07 [0,93; 1,24]$ .

Группа исследования и группа контроля являлись сопоставимыми по длительности течения СКВ — от 3 до 4 лет (таблица 3). Результаты анализа показали наличие тенденции у мужчин к появлению признаков ВН уже после 1,5 (0,0; 6,0) лет после начала заболевания, в то время как у женщин группы исследования развитие ВН наблюдали спустя 4,0 (0,4; 8,7) года от начала СКВ.

Таблица 3 — Медиана длительности болезни в группах с ВН и без ВН, годы

Группа	ВН	Без ВН
Мужчины	1,5 (0,0; 6,0)	3,4 (1,0; 8,0)
Женщины	4,0 (0,4; 8,7)	3,0 (1,0; 8,0)
Мужчины + женщины	3,9 (0,14; 8,72)	3,0 (1,0; 8,0)

Анализ ассоциации фактора «длительность СКВ  $\leq 3$  лет» показал невысокую, но положительную связь с развитием заболевания у мужчин ( $\chi^2 = 3,47, p = 0,05$ ; критерий Фишера). Оценка шансов показала ОШ = 6,0; ДИ = [1,71; 20,99];  $p \leq 0,05$ . Таким образом, шанс выявления ВН у мужчин моложе 25 лет и с длительностью заболевания СКВ менее 3 лет оказался весьма высоким.

В зависимости от сроков появления ВН группа исследования была разделена на две подгруппы: в первую вошли пациенты, имевшие признаки ВН на момент установления диагноза СКВ ( $n = 157$ ; 135 женщин и 22 мужчины), вторую подгруппу составили лица, у которых ВН развился не ранее чем через год после выявления СКВ ( $n = 89$ ; 74 женщины и 15 мужчин). Признаки ВН выявлены в дебюте СКВ у более половины пациентов (63,8 %) и лишь в 36,2 % случаев поражение почек развилось в сроки позже года от момента установления диагноза СКВ. У лиц мужского пола ВН в дебюте заболевания выявлялся в 62,9 % случаев.

Полученные результаты свидетельствуют о роли более молодого возраста пациентов в появлении ВН в дебюте заболевания, причем это касается как мужчин, так и женщин — в

первой подгруппе исследования средний возраст пациентов — 27,4 (22,2; 36,0) года оказался существенно ниже, чем во второй — 35,0 (27,0; 47,7) лет ( $p \leq 0,05$ ) (таблица 4). Соответственно и возраст мужчин на момент установления диагноза СКВ и ВН статистически значимо отличается в подгруппах будучи ниже у лиц первой подгруппы ( $p \leq 0,05$ ). В первой подгруппе медианный возраст мужчин на момент включения в исследование составил 21,1 (18,0; 24,2) год, у женщин — 31,0 (23,2; 37,1) год. Возраст мужчин в этой подгруппе также оказался статистически значимо ниже, чем у женщин на момент диагностики СКВ и ВН. Таким образом, мужчины, у которых дебют ВН совпадает с дебютом СКВ, моложе женщин данной подгруппы и статистически значимо моложе, чем мужчины второй подгруппы. Полученные данные также подтверждают вероятность участия мужского пола и молодого возраста в качестве факторов риска развития ВН, причем в ранние сроки заболевания. Следует отметить и тот факт, что даже у мужчин из второй подгруппы исследования ВН развивается в среднем спустя 1,1 (1,0; 6,0) года, а у женщин — спустя 5,7 (3,2; 10,0) лет от установления диагноза СКВ, хотя эта разница не является статистически значимой.

Таблица 4 — Возраст пациентов с СКВ в зависимости от времени появления ВН

Характеристика	1-я подгруппа ( $n = 157$ )		2-я подгруппа ( $n = 89$ )	
	Совпадение начала СКВ и ВН		Развитие ВН спустя год и более от начала СКВ	
	Мужчины ( $n = 22$ )	Женщины ( $n = 135$ )	Мужчины ( $n = 15$ )	Женщины ( $n = 74$ )
Возраст пациентов, годы	27,4 (22,2; 36,0)*		35,0 (27,0; 47,7)	
	21,1* # (18,0; 24,2)	31,0* (23,2; 37,1)	45,9 # (32,0; 52,3)	33,7 (25,7; 47,2)

Окончание табл. 4

Характеристика	1-я подгруппа (n = 157)		2-я подгруппа (n = 89)	
	Совпадение начала СКВ и ВН		Развитие ВН спустя год и более от начала СКВ	
	Мужчины (n = 22)	Женщины (n = 135)	Мужчины (n = 15)	Женщины (n = 74)
Возраст на момент дебюта СКВ, годы	25,3 (19,0; 33,0)		24,7 (18,5; 34,5)	
	20,0* # (15,0; 23,9)	26,4 (20,0; 33,5)	29,0 (23,0; 44,8)	24,7 (18,5; 33,3)
Возраст на момент дебюта ВН, годы	25,3 (19,0; 33,0)*		30,0 (22,0; 42,5)	
	20,0* # (15,0; 23,9)	26,4 (20,0; 33,5)	32,4 (30,0; 45,9)	29,9 (22,0; 42,5)

\*  $p \leq 0,05$  при сравнении между подгруппами исследования.#  $p \leq 0,05$  при сравнении внутри подгруппы между мужчинами и женщинами.

СКВ является тяжелым аутоиммунным заболеванием, сопровождающимся поражением многих органов и систем. ВН осложняет течение заболевания у 30–70 % пациентов, оказывая существенное влияние на его течение и прогноз. Хорошо известно, что СКВ чаще развивается у молодых женщин, чем у мужчин [1]. В литературе регулярно ведутся дискуссии о гендерной корреляции с развитием ВН.

Согласно исследованию, проведенному в Словакии, ВН оказался вторым по частоте клиническим проявлением СКВ у мужчин (40,9 %) [4]. Работы, проведенные R. M. Andrade и соавт. и J. Hwang и соавт., продемонстрировали более частое поражение почек при СКВ у мужчин, чем у женщин. Такой же вывод делают L. J. Lu и соавт. на основании результатов проведенного обзора литературы. В отличие от приведенных выше исследований в работе, выполненной A. I. Reiau и соавт. за 30-летний период, показана более высокая частота развития хронической почечной недостаточности у женщин с СКВ (6,8 % против 4,4 % пациентов-мужчин соответственно). T. Falasinnu и соавт. получены данные об отсутствии гендерных различий у пациентов с СКВ и ВН. В большинстве работ у мужчин с СКВ, независимо от этнической принадлежности, нарушение функционального состояния почек отмечается чаще, чем у женщин.

Таким образом, в литературе не существует единого мнения по поводу того, является ли мужской пол фактором риска повышенной заболеваемости ВН, ухудшением почечных исходов и повышенным уровнем смертности, связанной с ВН.

Согласно нашим исследованиям ВН встречался у 64,3 % пациентов с СКВ. Такое довольно высокое количество лиц с патологией по-

чек, вероятно, связано с более тяжелым течением заболевания, его обострениями, в связи с чем большинство пациентов находились на стационарном лечении. Однако при этом наличие нефрита отмечено у 80,4 % пациентов мужского пола и лишь у 62,4 % женщин. Вероятность его развития оказалась выше у молодых мужчин, в частности в возрасте до 25 лет.

Это затрагивает еще один важный вопрос: возраст, в котором проявляется СКВ и ВН, поскольку заболевание преимущественно поражает женщин в репродуктивном возрасте. Согласно ряду работ мужчины более подвержены заболеваемости СКВ в возрасте от 30 до 39 лет. Китайские исследователи установили, что у мужчин сократилось время от момента установления диагноза СКВ до выявления признаков ВН [5]. Это противоречит результатам более ранней работы Y. F. Wang и соавт., обнаруживших большую длительность от начала заболевания до установления ВН у мужчин по сравнению с женщинами (14,4 и 10,2 месяца соответственно), что связали с незаметными проявлениями заболевания или недостаточной диагностикой симптомов ВН у мужчин.

Согласно литературным данным доля пациентов с СКВ, у которых ВН выявлялся на момент постановки диагноза СКВ, колеблется от 7 до 31 % [7]. Более низкая частота (7–22 %) отмечена в исследованиях, где диагноз ВН основывался лишь на подтверждающих данных нефробиопсии, тогда как более высокая (26–31 %) наблюдалась при учете не только морфологических, но и клинико-лабораторных показателей [6, 7].

Так, M. Galindo-Izquierdo и соавт. сообщили о 1092 пациентах, у которых гистологически подтвержденный ВН развился у 50 и 74 % в течение 12 месяцев и 5 лет после постановки



диагноза СКВ, соответственно подчеркивая, что риск ВН является самым высоким в первые годы после установления диагноза [7].

В исследовании, где у 180 из 436 (41 %) пациентов с СКВ выявлено поражение почек, в 36 % случаев поражение почек обнаружено на момент установления диагноза СКВ, и только у 31 % из них почечная патология развилась более чем через 5 лет после постановки диагноза СКВ. Самый длительный период времени между установлением диагноза СКВ и началом поражения почек составил 19 лет. Однако возникновение поражения почек в течение столь длительного времени после постановки диагноза СКВ, как правило, является редкостью. С. С. Мок и соавт. исследовали 406 пациентов с СКВ с 1976 по 1997 г. Из них у 183 пациентов развился ВН, подтвержденный проведенной нефробиопсией. У большинства пациентов (78 %) ВН не определялся на момент диагностики СКВ. Однако среднее время между установлением диагноза СКВ и развитием хронической почечной недостаточности составило всего 52,6 месяца. А. Siso и соавт. сообщили, что из 190 пациентов после установления диагноза СКВ у 87 (46 %) развился ВН, подтвержденный проведенной пункционной биопсией почки, но только у 25 (13 %) из них нефрит был диагностирован более чем через 5 лет от начала СКВ [7].

Среди пациентов с СКВ, у которых развился ВН, наблюдается пропорционально больше мужчин и пациентов более молодого возраста по сравнению с теми, у кого ВН не развился. Это показано в исследовании, в котором 9 % пациентов с СКВ, но без ВН на момент постановки диагноза, были мужчинами по сравнению с 16 % в группе пациентов, у которых также обнаружился ВН на момент постановки диагноза ( $p < 0,001$ ) [7]. Средний возраст пациентов с ВН по сравнению с пациентами без ВН в этом исследовании составил 31,3 года (стандартное отклонение = 11,9 года) и 36,9 года (стандартное отклонение — 13,6 года) соответственно ( $p < 0,001$ ). Аналогичным образом, ретроспективный когортный анализ, проведенный М. Galindo-Izquierdo и соавт., выявил значительно более высокий риск развития ВН у мужчин, чем у женщин (отношение шансов (ОШ)  $\leq 2,57$ , 95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,02–3,29,  $p < 0,001$ ). При развитии ВН у пациентов в возрасте до 16 лет и в 16–50 лет ОШ составили 6,06 (95% ДИ 4,29–8,56,  $p < 0,001$ ) и 2,52 (95% ДИ 1,91–3,32,  $p < 0,001$ ) соответственно [7].

В ряде исследований также выявлен повышенный риск развития ВН у пациентов африканской или азиатской расы, или латиноамериканского происхождения по сравнению с пациентами европеоидной расы. Одно исследование показало, что после поправки на пол и возраст латиноамериканская этническая принадлежность была независимо связана с более высоким риском заболевания почек, чем европеоидная раса (ОШ = 1,85, 95% ДИ 1,37–2,51,  $p < 0,001$ ) [7]. Другое исследование продемонстрировало значительную разницу между долей чернокожих пациентов, у которых развился ВН, по сравнению с белыми пациентами (44 % (33/74) против 22 % (58/258) соответственно).

Во всех включенных публикациях доля пациентов с СКВ, у которых ВН выявлялся на момент постановки диагноза СКВ, варьировала от 7 % до 31 %, а у 31–48 % пациентов с СКВ развился ВН по ходу течения заболевания спустя какое-то время [6, 7]. Отмечено наличие более высокого риска неблагоприятных исходов на ранних стадиях СКВ, причем у большинства пациентов, у которых развился ВН, это произошло в течение первых 5 лет после установления диагноза СКВ [7]. Данные о предикторах развития ВН у пациентов, страдающих СКВ, ограничены. Однако высказывается предположение, что среди пациентов с ВН, доля мужчин и лиц более молодого возраста выше, чем среди тех, у кого ВН не развился. Кроме того, повышенный риск появления ВН отмечается у пациентов африканской или азиатской расы, или латиноамериканского происхождения, по сравнению с лицами европеоидной расы.

Полученные нами результаты подтверждают более высокую частоту ВН у мужчин молодого возраста и его развитие в первые годы с момента диагностирования СКВ, причем у значительной части пациентов (63,8 %) дебют ВН совпадает с установлением диагноза СКВ.

**Заключение.** В проведенном исследовании установлена высокая частота ВН (64,3 %) у лиц, страдающих СКВ. Полученные нами результаты позволяют более уверенно говорить о влиянии мужского пола, как фактора риска, на частоту развития почечной патологии у пациентов с СКВ. Клинико-лабораторные и морфологические признаки ВН отмечены у 80,4 % мужчин с СКВ. Особенно велика вероятность развития ВН у лиц мужского пола в возрасте младше 25 лет в дебюте заболевания или в первые годы после установления диагноза СКВ. Согласно полученным нами данным на момент

диагностики СКВ патология почек выявлялась в 63,8 % случаев среди всех пациентов с СКВ, а среди мужчин — в 62,9 % случаев. Таким образом, у молодых мужчин (особенно моложе 25 лет) на момент установления диагноза СКВ или в первые годы после начала заболевания существует высокая вероятность развития ВН,

требующего коррекции терапевтических схем. В этой связи врачам-ревматологам следует обращать особенно пристальное внимание на выявление клинико-лабораторных признаков нефрита у пациентов мужского пола, страдающих СКВ, особенно в дебюте заболевания и в первые его годы.

### Список цитированных источников

1. Almaani, S. Update on Lupus Nephritis / S. Almaani, A. Meara, B.H. Rovin // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2017. — № 12. — P. 825–835.
2. Resende, A. L. Worse renal outcome of lupus nephritis in male patients: a case-control study / A. L. Resende, S. M. Titan, R. T. Barros, V. Woronik // Lupus. — 2011. — Vol. 20. — P. 561–567.
3. Urrestarazú, A. Lupus nephritis in males: clinical features, course, and prognostic factors for end-stage renal disease / A. Urrestarazú [et al.] // Kidney Int. Rep. — 2017. — № 2. — P. 905–912.
4. Shaukat, F. Lupus nephritis in males; updates to current knowledge / F. Shaukat, L. Russinova, B. Seizhanova, A. Rakhmetova // J. Nephropharmacol. — 2019. — Vol. 8. — № 1. — e09.
5. Peng, Wei. Clinicopathological study of male and female patients with lupus nephritis: a retrospective study / Wei Peng, Yi Tang, Li Tan, Wei Qin // Int. Urol. Nephrol. — 2018. — Vol. 50. — P. 313–320.
6. Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry of patients with systemic lupus erythematosus (RELESSER) / M. Galindo-Izquierdo [et al.] // Medicine — 2016. — Vol. 95. — e2891.
7. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression / A. Mahajan [et al.] // Lupus. — 2020. — Vol. 29. — № 9. — P. 1011–1020.

## Gender and age features of lupus nephritis

*Chyzh K. A., Ryabtseva T. V., Yagur V. E.*

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

The article is devoted to the study of the impact of gender and age of the male patients with systemic lupus erythematosus on the development of lupus nephritis. The probability of kidney damage at different stages of the disease is estimated. According to the results of the study, it was found that lupus nephritis occurs more commonly in young men in the first years of systemic lupus erythematosus.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, male gender, age, disease duration.

*Поступила 26.06.2022*



УДК 616-002.5:615.33.035.1

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ КОРОТКИХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ К РИФАМПИЦИНУ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Яцкевич Н. В.<sup>1,2</sup>, Гурбанова Э.<sup>3</sup>, Гуревич Г. Л.<sup>1</sup>, Солодовникова В. В.<sup>1</sup>, Ветушко Д. А.<sup>1</sup>,  
Тышко М. А.<sup>1</sup>, Данькова А. В.<sup>1</sup>, Скрыгина Е. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр  
пульмонологии и фтизиатрии»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup> Клиника по лечению болезней легких, Тартуский университет,  
г. Тарту, Эстония

**Реферат.** В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ разработаны модифицированные короткие режимы лечения (мКРЛ) пациентов с рифампицин устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ).

Цель исследования состояла в проведении предварительной оценки эффективности мКРЛ у пациентов с РУ-ТБ. Было проведено проспективное исследование эффективности мКРЛ, содержащих бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин и циклосерин или деламамид.

Из 506 пациентов, которые были включены с декабря 2019 по сентябрь 2021 г., 10 пациентов исключены из исследования, продолжили лечение по стандартному режиму, 89,9 % (446/496) имели бактериологически благоприятный исход, 4,2 % — умерло, у 2,8 % — зарегистрирована неудача в лечении, 3,0 % — были потеряны для последующего наблюдения.

Таким образом, эффективность мКРЛ у пациентов с РУ-ТБ высокая и составляет 89,9 %. Необходимо проведение дальнейшей оценки устойчивого успеха лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, рифампицин устойчивый туберкулез, эффективность лечения.

**Введение.** Несмотря на то, что заболеваемость туберкулезом в Республике Беларусь за последние десять лет снизилась на 68 % (с 50,6 до 16,0 на 100 тыс. человек), а смертность — на 85 % (с 7,8 до 1,2 на 100 тыс. человек), Республика Беларусь входит в число стран с высоким бременем туберкулеза в связи с высоким удельным весом туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ). Среди впервые выявленных пациентов уровень МЛУ/РУ-ТБ в 2021 г. составил 37,6 %, среди ранее леченных — 63 %. Лечение пациентов с МЛУ/РУ-ТБ по сравнению с лекарственночувствительным туберкулезом длительное, составляет не менее 18 месяцев, эффективность низкая. В когорте 2018 г. показатель успешного лечения МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь составил 73 % [1]. Низкая эффективность связана с длительностью стандартных режимов

лечения, их токсичностью и, как следствие, развитием нежелательных явлений и низкой приверженностью [2].

После нескольких десятилетий отсутствия новых противотуберкулезных лекарственных средств три новых лекарственных средства — бедаквилин, деламамид и претоманид — были одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам и в случае бедаквилина — Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США при ускоренных процедурах регистрации для лечения МЛУ/РУ-ТБ [2, 3]. ВОЗ также разработала временные правила использования этих лекарственных средств в рамках новых режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [2].

В 2016 г. ВОЗ проанализировала данные об эффективности и безопасности стандартизированного укороченного режима лечения пациен-

тов с МЛУ/РУ-ТБ продолжительностью 9–12 месяцев, состоящего из инъекционного лекарственного средства второго ряда, фторхинолона, этионамида, этамбутола, изониазида в высоких дозах, пиразинамида, клофазимина (Cfz), и опубликовала условную рекомендацию по его применению. Эффективность данного режима составила 85 % [6, 7]. В 2019 г. ВОЗ проведен анализ результатов программного применения укороченного перорального режима, в котором инъекционное лекарственное средство второго ряда было заменено бедаквилином (Bdq). Эффективность данного режима сопоставима с эффективностью укороченного стандартизированного режима химиотерапии с применением инъекционного лекарственного средства. Тем не менее, схема лечения по-прежнему состояла из семи лекарственных средств, длительность лечения составляла 9–12 месяцев [4, 5]. В Республике Беларусь этот режим лечения не может быть использован из-за регионального профиля лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis* (МБТ), например, к изониазиду и этионамиду.

С 2018 г. в Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [4, 5] разработаны и применяются короткие режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в рамках операционного исследования с использованием лекарственных средств из группы А (бедаквилин (Bdq), левофлоксацин (Lfx), линезолид (Lzd), группы В (Cfz, циклосерин (Cs) и группы С (деламанид (Dlm) [4, 5]. Длительность лечения составляет 9 месяцев.

**Цель работы** — проведение предварительной оценки эффективности модифицированных коротких режимов лечения, включающих бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин, циклосерин или деламанид у пациентов с рифампицин устойчивым туберкулезом.

**Материалы и методы.** В исследование включено 506 пациентов (409 мужчин, 97 женщин в возрасте от 13 до 87 лет), которые соответствовали критериям включения и начали лечение с декабря 2019 по сентябрь 2021 г. Режим лечения, включающий Bdq, Lfx, Lzd, Cfz и Cs был назначен 501 (99 %) пациенту, Bdq, Lfx, Lzd, Cfz и Dlm — 5 (1 %) пациентам. Все лекарственные средства применялись в течение 9 месяцев, пациенты получали 273 дозы в течение 39–43 недель. Режим лечения с заменой циклосерина деламанидом применялся в случаях, когда пациент ранее получал циклосерин более месяца и с учетом

индивидуальной переносимости химиотерапии.

*Критерии включения* в исследование:

- 1) информированное согласие на включение в данное исследование и участие в последующем наблюдении;
- 2) бактериологически подтвержденный туберкулез (ТБ), для которого получены первичные лабораторные данные об устойчивости как минимум к рифампицину.

*Критерии исключения:*

- 1) неспособность принимать лекарственные средства внутрь;
- 2) прием каких-либо лекарственных средств, для которых противопоказан одновременный прием лекарственных средств, используемых в мКРЛ в рамках исследования;
- 3) наличие в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к каким-либо лекарственным средствам, включенным в мКРЛ;
- 4) наличие подтвержденной устойчивости к фторхинолону и другим лекарственным средствам мКРЛ с точными и воспроизводимыми результатами теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) (Bdq, Lzd, Cfz, Dlm);
- 5) лечение ТБ лекарственными средствами, входящими в мКРЛ в течение как минимум одного месяца;
- 6) туберкулезный менингит, милиарный туберкулез, туберкулезный остеомиелит;
- 7) интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia),  $\geq 500$  мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови;
- 8) уровень аспарагинаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы в 3 раза и более;
- 9) клиренс креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела;
- 10) очень тяжелое клиническое состояние (индекс Карновского  $< 40$  или шкала ECOG = 4).

Всем пациентам проведены общеклинические исследования, микроскопическое, бактериологическое (на плотной среде и с использованием Bactec MGIT), молекулярно-генетическое (Xpert MTB/Rif и LPA) исследование мокроты, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. У 6 пациентов проведено микроскопическое, бактериологическое, молекулярно-генетическое исследование ткани легкого, полученной при видеоторако-



скопии и/или торакотомии, плевральной жидкости, мочи или периферического лимфоузла.

Исходно и ежемесячно на протяжении всей терапии проводился регулярный мониторинг ЭКГ, лабораторных показателей. Оценивались предварительные результаты лечения по окончании химиотерапии. Устойчивый успех лечения будет оцениваться через год наблюдения после окончания лечения.

Сбор первичной информации по характеристике профиля эффективности осуществляли с помощью разработанных Европейским

региональным бюро ВОЗ форм с использованием пакета Microsoft Excel, базы EpiInfo, статистическую обработку — с применением пакетов Statistica, EpiInfo.

Оценка зависимости сроков абациллирования от длительности лечения выполнена по Каплану — Майеру.

**Результаты и их обсуждение.** Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1.

У пациентов, включенных в исследование, были зарегистрированы сопутствующие заболевания (таблица 2).

Таблица 1 — Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Абсолютное число	Удельный вес, %
Количество пациентов	506	100,0
Количество мужчин/женщин	409/97	80,8/19,2
Возраст:		
<18	7	1,4
18–29	31	6,1
30–39	102	20,2
40–49	149	29,4
50–59	132	26,1
≥60	85	16,8
Не работают	236	46,6
Учащиеся	7	1,4
Пенсионеры	55	10,9
Лечение туберкулеза в анамнезе	159	31,4

Таблица 2 — Сопутствующие заболевания пациентов с РУ/МЛУ-ТБ

Диагноз	Абсолютное число	Удельный вес, %
Количество пациентов	506	100,0
Синдром зависимости от алкоголя	193	38,1
Дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м <sup>2</sup> )	74	14,6
Ишемическая болезнь сердца	68	13,4
Вирусный гепатит:		
В	7	1,4
С	44	8,7
В и С	2	0,4
ВИЧ-инфекция	27	5,3
Сахарный диабет	20	4,0
Периферическая полинейропатия	13	2,6
Хроническая болезнь почек	11	2,2

Наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов, включенных в исследование, был синдром зависимости от алкоголя — у 193 пациентов (38,1 %), ишемическая болезнь сердца — у 68 (13,4 %), вирусный ге-

патит С — 44 (8,7 %), ВИЧ-инфекция — 27 (5,3 %). ВИЧ-инфекция выявлена у 8 женщин, 19 мужчин, уровень CD4 клеток составил в среднем  $\pm$  стандартное отклонение —  $390,2 \pm 310,8$  клеток/мл (таблица 3).

Таблица 3 — Уровень CD4 клеток у пациентов с ВИЧ-ассоциированным РУ/МЛУ-ТБ, включенных в исследование

ВИЧ-инфицированные	Количество пациентов	Уровень CD4, клеток/мл		
		Средний	Минимальный	Максимальный
Мужчины	19	355,5	47,0	637,0
Женщины	8	520,1	117,0	1355
Всего	27	390,2	47,0	1355,0

При проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки распад легочной ткани был выявлен у 183 (36,2 %) пациентов с РУ/МЛУ-ТБ (таблица 4). Односторонний процесс без распада был выявлен у 200, с распадом — у 71, двусторонний процесс

без распада — у 119, с распадом — у 112, экссудативный плеврит туберкулезной этиологии был выявлен у 17, туберкулез внутригрудных лимфоузлов — у 2, периферических лимфоузлов — у 1, мочеполовой туберкулез — у 3, туберкулез кишечника — у 1 пациента.

Таблица 4 — Распространенность процесса по данным рентгенологического обследования у пациентов с РУ/МЛУ-ТБ

Распространенность процесса	Количество пациентов	Удельный вес, %
Односторонний процесс:		
с распадом	71	14,0
без распада	200	39,5
Двусторонний процесс:		
с односторонним распадом	60	11,9
с двусторонним распадом	52	10,3
без распада	119	23,5
Легочное и внелегочное поражение	20	4,0
В том числе экссудативный плеврит туберкулезной этиологии	16	3,2
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	2	0,4
Мочеполовой туберкулез	1	0,2
Туберкулез кишечника	1	0,2
Внелегочное поражение	4	0,8
В том числе экссудативный плеврит туберкулезной этиологии	1	0,2
Туберкулез периферических лимфоузлов	1	0,2
Мочеполовой туберкулез	2	0,4

При проведении бактериологического исследования биологического материала до начала лечения культура МБТ была выявлена у 489 пациентов. Пять пациентов, у которых в посеве мокроты была выявлена культура МБТ, умерли до конверсии мокроты, 4 — были потеряны для последующего наблюдения до конверсии мокроты, 1 пациент отказался от лечения из-за наличия онкологического заболевания. У 11 пациентов с отрицательным посевом мокроты устойчивость к рифампици-

ну, чувствительность к фторхинолонам подтверждена молекулярно-генетическими тестами (Xpert MTB/Rif и LPA), у 6 пациентов — только при исследовании ткани легкого, плевральной жидкости, мочи или периферического лимфоузла. Прекращение бактериовыделения на первом месяце лечения было выявлено у 55,3 % (265/479), на втором — у 28,8 % (138/479), на третьем — у 11,7 % (56/479), на четвертом — у 4,2 % (20/479) пациентов (таблица 5, рисунок 1).

Таблица 5 — Сроки конверсии мокроты у пациентов с РУ/МЛУ-ТБ, включенных в исследование ( $n = 482$ )

Конверсия мокроты	Количество пациентов	Удельный вес, %
На 1-м месяце	265	55,3
На 2-м месяце	138	28,8
На 3-м месяце	56	11,7
На 4-м месяце и более	20	4,2
Всего	479	100,0

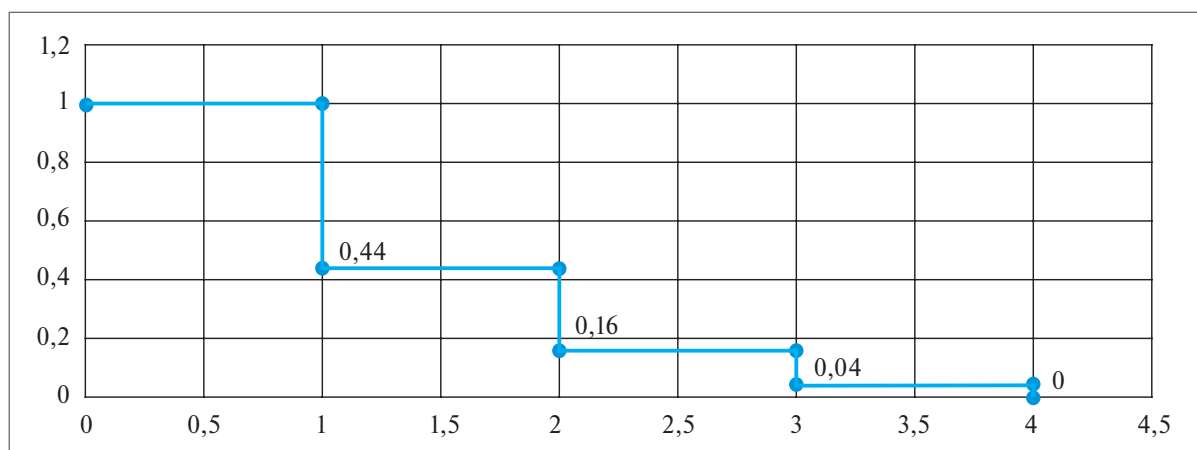


Рисунок 1 — Пропорция положительных посевов на МБТ во времени по Каплану – Майеру у пациентов когорты

Из 506 пациентов 446 (88,1 %) имели бактериологически благоприятный исход (3 последовательных отрицательных посева с интервалом в 30 дней в конце лечения), 21 (4,2 %) — умер, у 14 (2,8 %) — зарегистрирована неудача в лечении, 15 (3,0 %) — были потеряны для последующего наблюдения (рисунок 2). Десять

пациентов выбыли из исследования, переведены на стандартный режим лечения в связи с тем, что пропустили более 28 доз и не представлялось возможным получить 273 дозы лекарств в течение 39–43 недель. Эффективность лечения с учетом выбывших пациентов составила 89,9 % (446 из 496).

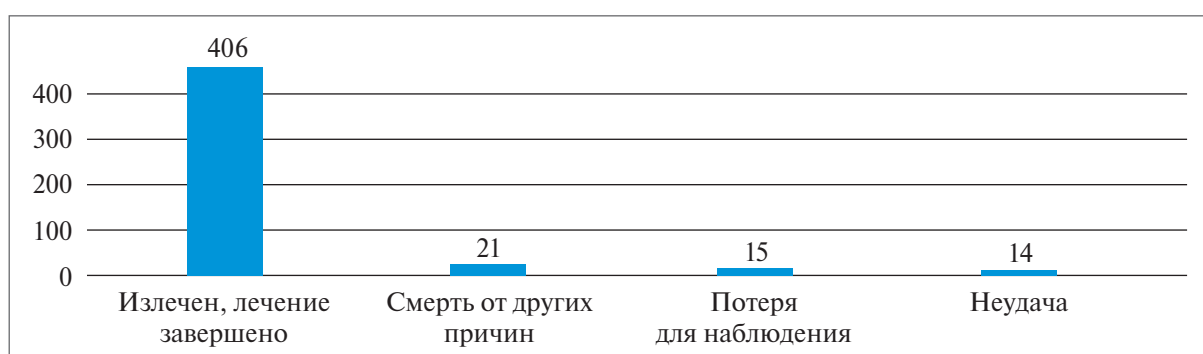
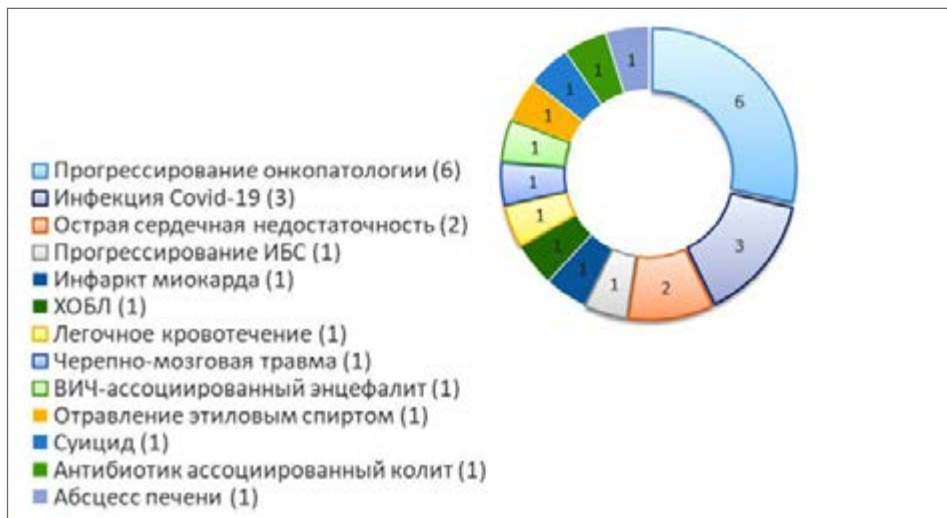


Рисунок 2 — Результаты лечения пациентов, включенных в исследование

Так, 21 пациент умер на 1–8 месяце лечения (рисунок 3). В большинстве случаев смертельный исход не был связан с приемом противотуберкулезных лекарственных средств. Шесть пациентов умерло от прогрессирования онкопатологии на 1–7 месяце лечения, 3 — от инфекции Covid-19 на 3–8 месяце лечения. У

шести пациентов нельзя исключить влияния химиотерапии на смертельный исход: 2 пациента умерло от острой сердечной недостаточности, 1 — от прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), 1 — от инфаркта миокарда, 1 — антибиотик ассоциированного колита, 1 пациент — вследствие суицида.



**Рисунок 3 — Причины смертельного исхода у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включенных в исследование (n = 21)**

Основной причиной исхода «Неудача в лечении» являлось развитие серьезных нежелательных явлений, в том числе у 1 пациента — антибиотик ассоциированная диарея и инфекция Covid-19, у 1 — антибиотик ассоциирован-

ная диарея и удлинение интервала QTcF, у 2 — удлинение QTcF, у 1 — инфаркт миокарда, у 1 — полинейропатия, у 1 — увеличение уровня АСТ (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Причины исхода «Неудача в лечении» у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включенных в исследование (n = 14)**

В большинстве случаев при развитии нежелательных явлений была необходима временная приостановка приема лекарств, вследствие чего не удалось принять 273 дозы в течение 43 недель, и пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения.

Один пациент отказался от проводимого лечения из-за наличия сопутствующей патологии.

У 4 пациентов выявлена реверсия мокроты, в том числе у 3 — на пятом месяце лечения, у 1 — на 6 месяце лечения, пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности.

У 2 пациентов причиной исхода «Неудача в лечении» являлось отсутствие положительной рентгенологической динамики. Пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения.



**Заключение.** На основании результатов проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Эффективность модифицированных коротких режимов лечения пациентов с рифампицин устойчивым туберкулезом высокая, составила по предварительным данным 89,9 %. Необходимо проведение дальнейшей оценки устойчивого успеха лечения.

2. Сокращение длительности лечения позволяет существенно снизить количество нежелательных явлений, число потерь для последующего наблюдения и, соответственно, повысить эффективность химиотерапии, улучшить качество жизни пациентов, ускорит процесс возвращения к трудовой деятельности, будет способствовать снижению трансмиссии заболевания.

### Список цитированных источников

1. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения Глобальный отчет ВОЗ по туберкулезу [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/20-10-2020-who-2020-global-tb-report-app-now-available-in-english-french-and-russian> — Дата доступа: 01.05.2022.
2. The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. / С. М. Halleux [et al.] // *Eur Respir J.* — 2018. — Vol. 51, № 3. — P. 1–5.
3. Official website of the European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR) Dovprela (previously Pteromanid FGK) [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dovprela-previously-pretomanid-fgk>. — Date of access: 10.05.2022.
4. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). — Копенгаген : Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021. — 121 с.
5. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение — Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. — Копенгаген : Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021. — 96 с.
6. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. / С. Kuaban [et al.] // *Int. J. of Tuberc. and Lung Dis.* — 2015. — Vol. 19, № 5. — P. 517–524.
7. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. / K. J. M. Aung [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* — 2014. — Vol. 18, № 10. — P. 1180–1187.

## Preliminary data on the efficacy of modified short treatment regimens for patients with rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus

*Yatskevich N. V.<sup>1,2</sup>, Gurbanova E.<sup>3</sup>, Hurevich H. L.<sup>1</sup>, Solodovnikova V. V.<sup>1</sup>, Viatushka D. A.<sup>1</sup>, Tyshko M. A.<sup>1</sup>, Dankova N. V.<sup>1</sup>, Skrahina A. M.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *State Institution "Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis", Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup> *Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>3</sup> *Tartu University Hospital, Lung Clinic, Tartu, Estonia*

Modified short all-oral treatment regimens (mSTR) for patients with rifampicin resistant (RR) tuberculosis (TB) were developed in the Republic of Belarus following WHO recommendations.

**Aim:** To conduct a preliminary assessment of the efficacy of mSTR for patients with RR-TB.

**Methods:** This was a prospective study of mSTR containing bedaquiline, levofloxacin, linezolid, clofazimine and cycloserine or delamanid.

**Results:** Of 506 patients who were enrolled from December 2019 to September 2021, 10 patients were excluded from the study, continued treatment according to the standard regimen, 89,9 % (446/496) had bacteriologically favorable outcome, 4,2 % died, 2,8 % failed and 3,0 % were lost to follow-up.

**Conclusions:** The efficacy of mSTR for patients with RR-TB is high (89,9 %). Further study is necessary to compare sustained treatment success.

**Keywords:** multidrug resistant tuberculosis, rifampicin resistant tuberculosis, treatment efficacy.

*Поступила 13.06.2022*

УДК 616.61-006.6-033.2-091.8-036

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

*Долбик-Воробей Ю. Г.<sup>1</sup>, Летковская Т. А.<sup>1</sup>, Минич А. А.<sup>2</sup>, Киселев П. Г.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Государственное учреждение «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Почечно-клеточный рак — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований почки. Большая часть в структуре заболеваемости принадлежит светлоклеточному варианту почечно-клеточного рака. Прогноз выживаемости при данном заболевании в значительной степени зависит от стадии заболевания на момент установления диагноза. В настоящее время для диагностики преимущественно используются ультразвуковая диагностика, компьютерная томография и гистологическое исследование опухолевой ткани. Однако эти методы требуют особого технического оснащения и высокой квалификации специалистов. По этой причине ранняя диагностика заболевания часто бывает затруднена. Часто диагноз устанавливается уже при наличии гематогенных или лимфогенных метастазов. Это побуждает к поиску клинико-морфологических факторов, которые позволили бы судить о неблагоприятном течении опухолевого процесса. Нашей целью явилось изучить клинико-морфологические факторы, влияющие на выживаемость пациентов с морфологически верифицированным диагнозом метастатического почечно-клеточного рака.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, 5-летняя выживаемость, гематогенные метастазы, факторы прогноза.

**Введение.** Почечно-клеточный рак является наиболее распространенным новообразованием почек, составляя 75–90 % злокачественных опухолей почки [1]. Светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака составляет 60–70 % всех случаев почечно-клеточного рака. Полагают, что он возникает из эпителиальных клеток, выстилающих проксимальные канальцы. Хотя пациенты всех возрастных групп, включая детей, подвержены риску его возникновения, подавляющее большинство случаев развивается у пациентов старше 40 лет, и большинство пациентов составляют мужчины, с соотношением примерно 1,5:1 [2].

У пациентов с почечно-клеточным раком метастатическое распространение развивается приблизительно в 33 % случаев [3]. Клиническое ведение пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком осложняется отсутствием значительной эффективности имеющихся методов лечения. Распространенные локализации метастазирования включают легкие, печень, кости, головной мозг и надпочечники, а в публикациях различных авторов подробно описываются случаи распространения почечно-клеточного рака практически в любую часть тела. Часто в метастатический процесс

вовлекается более одной системы органов. Метастазы могут быть обнаружены как при постановке диагноза, так и через определенный промежуток времени после нефрэктомии. Приблизительно у 20–30 % пациентов с почечно-клеточным раком имеются метастазы на момент установления диагноза, а у 30–50 % в конечном итоге появляются метастазы после нефрэктомии [4]. Короткий интервал между нефрэктомией и развитием метастазов ассоциируется с худшим прогнозом. Пациенты с метастатическим почечно-клеточным раком имеют неблагоприятный прогноз: медиана выживаемости составляет всего 6–12 месяцев, средняя продолжительность жизни 6–12 месяцев, а 2-летняя выживаемость составляет 10–20 % [3].

**Цель работы** — изучение клинико-морфологических факторов, влияющих на выживаемость пациентов с морфологически верифицированным диагнозом метастатического почечно-клеточного рака.

**Материалы и методы.** Материалом послужили клинико-морфологические данные 636 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом различных гистологических вариантов почечно-клеточного рака и наличием

ем отдаленных гематогенных и/или лимфогенных метастазов, проходивших лечение на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в 2005–2015 гг. Статистическая обработка данных производилась при помощи программы Statistica 10.0, используемые методы: описательная статистика, метод Каплана — Майера. Статистически достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Среди анализируемых пациентов 439 составили мужчины (69,03 %), средний возраст на момент установления диагноза составил  $56,47 \pm 9,49$  лет, медиана возраста 56 лет (диапазон 27–86 лет); 197 пациентов — женщины (30,97 %), средний возраст —  $56,47 \pm 9,48$  лет, медиана возраста — 56 лет (диапазон 28–83 года), соотношение мужчины:женщины — 2,23:1.

Среди пациентов мужского пола 5-летняя выживаемость была сопоставима (387 случаев (88,15 %)) с пациентами женского пола (176 случаев (89,34 %)), однако при исследовании методом Каплана — Майера мы получили большую статистически достоверную выживаемость у женщин по сравнению с мужчинами ( $p < 0,05$ ). В долгосрочной перспективе выживаемость у женщин была почти в 2 раза

выше, чем у мужчин (мужчины: 10-летняя выживаемость — 155 случаев (35,31 %), 15-летняя — 37 случаев (8,43 %), женщины: 10-летняя выживаемость — 102 случая (51,78 %), 15-летняя — 30 случаев (15,23 %)), однако статистическая достоверность этих данных не подтверждается ( $p > 0,05$ ).

Градация возраста пациентов произведена согласно Всемирной организации здравоохранения, причем в исследуемой группе люди молодого возраста (18–44 года) составили 58 пациентов (9,12 %), люди среднего возраста (45–59 лет) — 350 пациентов (55,03 %), люди пожилого возраста (60–74 года) — 207 пациентов (32,55 %), люди старческого возраста (75–90 лет) — 21 пациент (3,30 %), долгожителей (свыше 90 лет) в исследуемой группе выявлено не было.

Как видно из таблицы 1, 5-летняя выживаемость пациентов в различных возрастных группах сопоставима, однако если рассматривать 10- и 15-летнюю выживаемость, то в результате исследования выявлено снижение выживаемости пациентов старших возрастных групп по сравнению с молодыми пациентами и пациентами среднего возраста, что коррелирует с мировыми литературными данными.

Таблица 1 — Выживаемость в различных возрастных группах

Выживаемость	Возраст пациентов			
	18–44 года	45–59 лет	60–74 года	75–90 лет
5 лет и более	53 пациента (91,34 %)	313 пациентов (89,43 %)	182 пациента (87,92 %)	15 пациентов (71,43 %)
10 лет и более	25 пациентов (43,10 %)	162 пациента (46,29 %)	67 пациентов (32,37 %)	3 пациента (14,29 %)
15 лет и более	6 пациентов (10,34 %)	34 пациента (9,71 %)	10 пациентов (4,83 %)	0 пациентов (0,00 %)

В исследуемой группе пациентов наблюдалось следующее распределение по гистологическим вариантам почечно-клеточного рака: 620 случаев (97,48 %) — светлоклеточный почечно-клеточный рак, 12 случаев (1,89 %) — папиллярный, 2 случая (0,31 %) — хромофобный, 2 случая (0,31 %) — светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак. Причем 5-летняя выживаемость у пациентов со светлоклеточным вариантом почечно-клеточного рака составила 551 случай (88,87 %), с хромофобным вариантом — 2 случая (100,00 %), с папиллярным вариантом — 9 случаев (75,00 %) и с папиллярным светлоклеточным вариантом почечно-клеточного рака — 1 случай (50,00 %). 10-летняя выживаемость у пациентов со светлоклеточным раком почки составила 253 слу-

чая (40,81 %), 15-летняя — 67 случаев (10,81 %); 10-летняя выживаемость пациентов с папиллярным вариантом почечно-клеточного рака составила 4 случая (33,33 %), пациентов с 10-летней и 15-летней выживаемостью в остальных группах выявлено не было.

Клиническая стадия T1 на момент установления диагноза выявлена в 185 случаях (29,09 %), из них 5-летний рубеж выживаемости преодолели 170 пациентов (91,89 %), 10-летний — 79 пациентов (42,70 %), 15-летний — 20 пациентов (10,81 %).

Клиническая стадия T2 установлена в 68 случаях (10,69 %), из них более 5 лет после установления диагноза прожили 58 пациентов (85,29 %), более 10 лет — 35 пациентов (51,47 %), более 15 лет — 8 пациентов (11,76 %).

Клиническая стадия T3 установлена в 304 случаях (47,80 %), 5-летняя выживаемость после установления диагноза выявлена у 261 пациента (85,86 %), 10-летняя — у 127 пациентов (41,78 %), 15-летняя — у 36 пациентов (11,84 %).

Клиническая стадия T4 установлена в 79 случаях (12,42 %), из них более 5 лет после установления диагноза прожили 67 пациентов (84,81 %), более 10 лет — 9 пациентов (11,39 %), более 15 лет — 3 пациента (3,80 %).

Таким образом, мы видим снижение в долгосрочной перспективе (10 и более лет) выживаемости пациентов с повышением клинической стадии на момент установления диагноза, что, однако, не подтверждается статистически ( $p > 0,05$ ), тогда как 5-летняя выживаемость сохраняется на высоком уровне вне зависимости от клинической стадии опухоли (85,29 % у пациентов с клинической стадией T1 против 84,81 % у пациентов с клинической стадией 4), однако статистически достоверно снижение 5-летней выживаемости пациентов с повышением клинической стадии на момент установления диагноза ( $p < 0,05$ ).

Данные о степени дифференцировки опухоли в нашем исследовании были доступны только о 373 пациентах. Из них высокая степень дифференцировки опухоли (G1) была выявлена в 76 случаях (20,38 %), средняя (G2) — в 223 случаях (59,79 %), низкая (G3) — в 68 случаях (18,23 %), недифференцированные опухоли (G4) были выявлены в 6 случаях (1,61 %).

Из них 5-летняя выживаемость у пациентов с высокой степенью дифференцировки опухоли (G1) наблюдалась в 73 случаях (96,05 %), 10-летняя — в 35 случаях (46,05 %), 15-летняя — в 5 случаях (6,58 %).

Так, 5-летняя выживаемость у пациентов со средней степенью дифференцировки опухоли (G2) составила 193 случая (86,54 %), 10-летняя — 88 случаев (39,46 %), 15-летняя — в 22 случаях (9,87 %).

У пациентов с низкой степенью дифференцировки опухоли (G3) 5-летняя выживаемость составила 58 случаев (85,29 %), 10-лет-

няя — 15 случаев (22,06 %), 15-летняя — 5 случаев (7,35 %).

А 5-летняя выживаемость пациентов с недифференцированным почечно-клеточным раком (G4) составила 4 случая (66,67 %), 10-летняя — 3 случая (50,00 %), случаев 15-летней выживаемости выявлено не было.

В результате нашего исследования было выявлено значительное снижение 10-летней выживаемости пациентов со средней (G2) и низкой (G3) дифференцировкой опухоли по сравнению с пациентами с высокодифференцированными опухолями (G1): 39,46 % и 22,06 % против 46,05 % соответственно, а также резкое снижение 15-летней выживаемости у пациентов с низкой степенью дифференцировки (G3) и недифференцированными (G4) опухолями (7,35 % и 0,00 % соответственно) по сравнению с пациентами со средней степенью дифференцировки (G2) опухоли (9,87 %), что, однако, не подтверждается при расчете методом Каплана — Майера ( $p > 0,05$ ).

Важным прогностическим признаком является стадия опухоли по TNM классификации на момент установления диагноза. В ходе исследования пациенты были распределены на 4 группы: 1) без метастазов на момент установления диагноза; 2) с наличием лимфогенных метастазов на момент установления диагноза; 3) с наличием гематогенных метастазов на момент установления диагноза; 4) с наличием лимфогенных и гематогенных метастазов на момент установления диагноза.

Группа 1 (пациенты без метастазов на момент установления диагноза): 549 случаев (86,32 %), из них T1 — 187 случаев (34,06 %), T2 — 66 случаев (12,02 %), T3 — 290 случаев (52,82 %), T4 — 6 случаев (1,09 %). Данные о выживаемости пациентов приведены в таблице 2.

Группа 2 (пациенты с наличием лимфогенных метастазов на момент установления диагноза): 28 случаев, из которых T1 — 4 случая (14,29 %), T2 — 1 случай (3,57 %), T3 — 22 случая (78,57 %), T4 — 1 случай (3,57 %). Данные о выживаемости пациентов приведены в таблице 3.

Таблица 2 — Выживаемость пациентов в группе 1

Стадия	Выживаемость		
	5 лет и более	10 лет и более	15 лет и более
T1	172 (91,98 %)	81 (43,32 %)	21 (11,23 %)
T2	59 (89,39 %)	36 (54,54 %)	8 (12,12 %)
T3	251 (86,55 %)	124 (42,76 %)	34 (11,72 %)
T4	5 (83,33 %)	1 (16,67 %)	0 (0,00 %)



Таблица 3 — Выживаемость пациентов в группе 2

Стадия	Выживаемость		
	5 лет и более	10 лет и более	15 лет и более
T1	3 (75,00 %)	2 (50,00 %)	0 (0,00 %)
T2	1 (25,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
T3	21 (95,45 %)	6 (27,28 %)	1 (4,55 %)
T4	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

Группу 3 (пациенты с наличием гематогенных метастазов на момент установления диагноза) составили 48 случаев, из них T1 — 8 случаев (16,67 %), T2 — 5 случаев (10,42 %),

T3 — 30 случаев (62,50 %), T4 — 5 случаев (10,42 %). Данные о выживаемости пациентов приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Выживаемость пациентов в группе 3

Стадия	Выживаемость		
	5 лет и более	10 лет и более	15 лет и более
T1	7 (87,50 %)	2 (25,00 %)	1 (12,50 %)
T2	4 (80,00 %)	1 (20,00 %)	0 (0,00 %)
T3	25 (83,33 %)	4 (13,33 %)	2 (6,67 %)
T4	5 (100,00 %)	1 (20,00 %)	0 (0,00 %)

Группа 4 (пациенты с наличием лимфо-генных и гематогенных метастазов на момент установления диагноза) — 11 случаев. Пациен-

тов с T1 и T2 выявлено не было, T3 — 9 (81,82 %), T4 — 2 (18,18 %). Данные о выживаемости пациентов приведены в таблице 5.

Таблица 5 — Выживаемость пациентов в группе 4

Стадия	Выживаемость		
	5 лет и более	10 лет и более	15 лет и более
T3	8 (88,89 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
T4	2 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

В ходе исследования было установлено, что выживаемость пациентов в группе 1 значительно выше по сравнению с другими группами, а также установлено снижение выживаемости пациентов с увеличением размера опухоли и вовлечением соседних структур в опухолевый процесс.

Метастатический потенциал почечно-клеточного рака крайне variabelен. В ходе исследования установлено, что чаще всего метастазы встречались в легких — 380 случаев (59,75 %), костях — 210 случаев (33,02 %), лимфатических узлах — 163 случая (25,63 %), надпочечниках — 141 случай (22,17 %), печени — 97 случаев (15,25 %), головном мозге — 93 случая (14,62 %). Реже метастазы встречались в поджелудочной железе — 58 случаев (9,12 %), контрлатеральной почке — 55 случаев (8,65 %), брюшине — 36 случаев (5,66 %), мягких тканях — 24 случая (3,77 %), плевре — 18 случаев

(2,83 %), коже — 11 случаев (1,73 %), щитовидной железе — 7 случаев (1,10 %), молочной железе — 4 случая (0,63 %), желудке — 3 случая (0,47 %), желчном пузыре — 3 случая (0,47 %), селезенке — 3 случая (0,47 %), яичниках — 2 случая (0,31 %), глазу — 2 случая (0,31 %), влагалище — 2 случая (0,31 %), мочевом пузыре — 2 случая (0,31 %), языке — 2 случая (0,31 %), тонкой кишке — 1 случай (0,16 %), матке — 1 случай (0,16 %), носовой полости — 1 случай (0,16 %) и в сердце — 1 случай (0,16 %). Данные о выживаемости пациентов с различной локализацией метастазов приведены в таблице 6.

В результате исследования не выявлено значительных различий 5-летней выживаемости пациентов с метастазами различных локализаций, однако 15-летняя выживаемость определенно ниже у пациентов с метастазами, поражающими головной мозг и брюшину.

Таблица 6 — Выживаемость пациентов с различной локализацией метастазов

Локализация метастаза	Количество пациентов	Выживаемость		
		5 лет и более	10 лет и более	15 лет и более
Легкие	380	331 (87,10 %)	147 (38,68 %)	35 (9,21 %)
Кости	210	177 (84,29 %)	67 (31,90 %)	13 (6,19 %)
Лимфатические узлы	163	148 (90,80 %)	53 (32,52 %)	11 (6,75 %)
Надпочечники	141	132 (93,62 %)	66 (46,81 %)	13 (9,22 %)
Печень	97	84 (86,60 %)	37 (38,14 %)	9 (9,28 %)
Головной мозг	93	77 (82,80 %)	31 (33,33 %)	1 (1,08 %)
Поджелудочная железа	58	55 (94,83 %)	41 (70,69 %)	16 (27,59 %)
Контрлатеральная почка	55	52 (94,55 %)	29 (52,73 %)	10 (18,18 %)
Брюшина	36	33 (91,67 %)	11 (30,56 %)	1 (2,77 %)
Мягкие ткани	24	20 (83,33 %)	9 (37,50 %)	2 (8,33 %)
Плевра	18	13 (72,22 %)	6 (33,33 %)	1 (5,56 %)
Кожа	11	11 (100,00 %)	8 (72,73 %)	3 (27,27 %)
Щитовидная железа	7	7 (100,00 %)	4 (57,14 %)	0 (0,00 %)
Молочная железа	4	2 (50,00 %)	1 (25,00 %)	0 (0,00 %)
Желудок	3	3 (100,00 %)	1 (33,33 %)	1 (33,33 %)
Селезенка	3	2 (66,67 %)	1 (33,33 %)	0 (0,00 %)
Желчный пузырь	3	3 (100,00 %)	2 (66,67 %)	0 (0,00 %)
Яичники	2	2 (100,00 %)	2 (100,00 %)	1 (50,00 %)
Глаз	2	2 (100,00 %)	1 (50,00 %)	1 (50,00 %)
Влагалище	2	1 (50,00 %)	1 (50,00 %)	0 (0,00 %)
Мочевой пузырь	2	2 (100,00 %)	1 (50,00 %)	0 (0,00 %)
Язык	2	2 (100,00 %)	1 (50,00 %)	1 (50,00 %)
Тонкая кишка	1	1 (100,00 %)	1 (100,00 %)	0 (0,00 %)
Матка	1	1 (100,00 %)	1 (100,00 %)	0 (0,00 %)
Носовая полость	1	1 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)
Сердце	1	1 (100,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)

**Заключение.** Среди анализируемых пациентов мужчины составили 69,03 % случаев, женщины — 30,97 %, среди пациентов мужского пола 5-летняя выживаемость была достоверно ниже, чем у пациентов женского пола ( $p < 0,05$ ), в долгосрочной перспективе выживаемость у женщин была почти в 2 раза выше, чем у мужчин (мужчины: 10-летняя выживаемость — 35,31 %, 15-летняя — 8,43 % случаев, женщины: 10-летняя выживаемость — 51,78 %, 15-летняя — 15,23 %), что, однако, статистически не подтверждено ( $p > 0,05$ ).

В исследуемой группе пациентов наблюдались преимущественно случаи светлоклеточного варианта почечно-клеточного рака (97,48 %).

В ходе исследования выявлено, что 5-летняя выживаемость пациентов в различных возрастных группах сопоставима, однако, если рассматривать 10- и 15-летнюю выживаемость, то наблюдается снижение выживаемости паци-

ентов старших возрастных групп (более 60 лет) по сравнению с молодыми пациентами (18–44 года) и пациентами среднего возраста (45–59 лет).

В ходе исследования было установлено, что выживаемость пациентов в группе без выявленных метастазов на момент установления диагноза значительно выше по сравнению с другими группами, а также установлено снижение выживаемости пациентов с увеличением размера опухоли и вовлечением соседних структур в опухолевый процесс.

Также обнаружено отсутствие статистически достоверного снижения в долгосрочной перспективе (10 и более лет) выживаемости пациентов с повышением клинической стадии на момент установления диагноза ( $p > 0,05$ ), однако статистически достоверно снижение 5-летней выживаемости пациентов с повышением клинической стадии на момент установления диагноза ( $p < 0,05$ ).

В результате нашего исследования было выявлено значительное снижение 10-летней выживаемости пациентов со средней (G2) и низкой (G3) дифференцировкой опухоли по сравнению с пациентами с высокодифференцированными опухолями (G1): 39,46 % и 22,06 % против 46,05 % соответственно, а также резкое снижение 15-летней выживаемости у пациентов с низкой степенью дифференцировки (G3) и недифференцированными (G4) опухолями (7,35 % и 0,00 % соответ-

ственно) по сравнению с пациентами со средней степенью дифференцировки (G2) опухоли (9,87 %), что, однако, не подтверждается при расчете методом Каплана — Майера ( $p > 0,05$ ).

В результате исследования не выявлено значительных различий 5-летней выживаемости пациентов с метастазами различных локализаций, однако 15-летняя выживаемость определено ниже у пациентов с метастазами, поражающими головной мозг и брюшину.

#### Список цитированных источников

1. Огнерубов, Н. А. Метастатический почечно-клеточный рак без выявленного первичного очага / Н. А. Огнерубов, Т. С. Антипова, Г. Е. Гумарева // J. of modern oncology. — 2020. — Сер. 22. — Вып. 3. — С. 149–153.
2. Bostwick, D. J. Urologic surgical pathology / D. G. Bostwick, L. Cheng. — Philadelphia, PA, USA: Elsevier, Inc., 2014. — 1294 p. — P. 110–113.
3. Metastatic renal cell carcinoma / R. C. Flanigan [et al.] // Current Treatment Options in Oncology. — 2003. — Vol. 4, № 5. — P. 385–390.
4. Clinical impact of pancreatic metastases from renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis / P. Grassi [et al.] // PLoS ONE. — 2016. — Vol. 11, № 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0151662/.

## Prognostic clinical and morphological factors in patients with renal cell carcinoma

*Dolbik-Vorobei Y.<sup>1</sup>, Letkovskaya T.<sup>1</sup>, Minich A.<sup>2</sup>, Kiselev P.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named A. A. Alexsandrov”, Minsk, Republic of Belarus*

Renal cell carcinoma is the most common renal malignant neoplasm, accounting for 75–90 % of various malignancies. In patients with renal cell carcinoma metastatic spread develops approximately in 33 % of cases. Approximately 20–30 % of patients with renal cell carcinoma have metastases at the time of primary diagnosis and in 30–50 % metastases eventually develop after nephrectomy. Aim of the research was to investigate clinical and morphological factors influencing the survival rate of patients with morphologically verified metastatic renal cell carcinoma. Clinical and morphological data of 636 patients with morphologically verified diagnosis of various histological variants of renal cell carcinoma with presence of distant hematogenous and/or lymphogenous metastases were examined. The study revealed, that presence of metastases at the time of primary diagnosis and high grade of tumour differentiation were the main factors reducing patient survival.

**Keywords:** renal cell carcinoma, 5-year survival rate, haematogenous metastases, prognostic factors.

*Поступила 05.09.2022*

УДК 619.9:159.9.072.43

## ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ РОДИЛЬНИЦ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

Никитина Е. В.<sup>1</sup>, Васильева Л. Н.<sup>1</sup>, Лобачевская О. С.<sup>1</sup>, Рубахова Н. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В статье проведен анализ особенностей течения послеродового периода у 60 женщин, госпитализированных в УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска по поводу коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в апреле 2020 — феврале 2022 г. Авторами изучены качества жизни рожениц на фоне коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 с использованием стандартного опросника SF-36, разработанного John E. Ware в Институте здоровья США (Thea Health Institute, New England Medical Center, Boston, Massachusetts).

**Ключевые слова:** роженицы с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, психологическое состояние, опросник SF-36, общее состояние здоровья, интенсивность боли, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние.

**Введение.** Роды, являясь стрессовой ситуацией для организма женщины, сопровождаются значительным напряжением функционального состояния различных физиологических систем, что может приводить к нарушению адаптации организма в целом. Беременность, роды, а также возникающий в этот период эмоциональный стресс могут вызвать соматические страдания и развитие психовегетативных расстройств, которые ухудшают качество жизни рожениц.

Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом — COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [1]. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г присвоил собственное название возбудителю инфекции COVID-19 — SARS-CoV-2. [1, 2]. Эта проблема не потеряла своей актуальности до сегодняшнего дня. Несмотря на то что мы переживает уже третью волну пандемии, болезнь остается недостаточно изученной, а данные о влиянии вируса на плод и здоровье будущего ребенка противоречивы.

Коронавирусная инфекция — острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое РНК-содержащим вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Коронавирусы (лат. *Coronaviridae*) — семейство, включавшее на январь 2020 г. 40 видов

РНК-содержащих сложно организованных вирусов, имеющих дополнительную оболочку. Они объединены в два подсемейства, которые поражают человека и животных.

Влияние COVID-19 на беременных женщин и новорожденных в настоящее время мало изучено из-за небольшого материала для исследований. Имеются сведения, что риск заражения среди беременных не является более высоким, чем в основной популяции людей, в то же время известно, что именно среди беременных риск смертности и тяжелого течения гриппа и SARS-CoV-2 выше [2]. Группу наиболее высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 составляют беременные, имеющие сопутствующие заболевания легких, патологию сердечно-сосудистой системы, артериальную гипертензию; сахарный диабет; ожирение; хроническую болезнь почек, заболевания печени, антифосфолипидный синдром (АФС).

Были также зарегистрированы единичные случаи неблагоприятных исходов у новорожденных, рожденных от матерей, положительных по COVID-19 во время беременности. В недавно опубликованных литературных данных имеются данные, что вирус не был обнаружен ни в амниотической жидкости, ни в грудном молоке.

COVID-19 представляет опасность для плода даже в случае, если вирус не передается ему напрямую. Анализ пуповинной крови не заразившихся коронавирусом новорожденных,



чи беременные матери перенесли COVID-19, показал, что инфекция материнского организма вызывает заметные изменения и в иммунитете ребенка. У него меняется концентрация различных клеток иммунной системы (естественных киллеров, Т-клеток, цитокинов, моноцитов и др.), а также формируется так называемый полифункциональный цитокиновый ответ, который готовит организм к быстрой выработке множества цитокинов. При этом ответ у плода продолжает действовать даже через долгое время после болезни матери. Его максимальная подтвержденная длительность составила 221 день с момента постановки диагноза. Исследования показали, что в некоторых случаях число цитокинов у плода достигает такой же величины, как и в организме зараженной матери. Это очень опасно для развития нервной системы ребенка. Активация иммунных эффекторов (вид клеток иммунной системы) и воспалительных цитокинов нарушает необходимый для развития внутренних органов плода баланс, который особенно важен при формировании мозга [3].

**Цель работы** — оценка психологического состояния родильниц.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ особенностей течения беременности, родов и послеродового периода у 60 женщин, госпитализированных в УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска по поводу коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 с апреля 2020 по февраль 2022 г.

Оценка качества жизни проведена у 60 родильниц с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 во время пребывания в стационаре (на 5-е сутки после родоразрешения). Анкета заполнялась пациентами собственноручно и при информированном согласии. Из них первую группу наблюдения составили 30 родильниц с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, которым проводилось оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке. Во вторую группу вошли 30 родильниц с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 после родов через естественные родовые пути. В группу контроля вошли 60 родильниц после родов через естественные родовые пути.

Для исследования качества жизни родильниц использовался стандартный опросник SF-36, разработанный John E. Ware в Институте здоровья США (Thea Health Institute, New England Medical Center, Boston, Massachusetts).

Опросник SF-36 имеет 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функ-

ционирование, ролевая деятельность, интенсивность боли, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Каждая шкала включает от 2 до 10 вопросов. Ответы на вопросы выражаются в баллах от 0 до 100. Большее количество баллов шкалы соответствует более высокому уровню качества жизни.

Первые три шкалы имеют высокую корреляцию и измеряют физический компонент здоровья (Physical Component Summary = PCS). Следующие три шкалы имеют высокую корреляцию и измеряют психологический компонент здоровья (Mental Component Summary = MCS). Остальные шкалы имеют корреляции с обоими компонентами. Для статистической обработки полученных данных использовалась программа Microsoft Excel 2010. Достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Исследуемые беременные были в возрасте от 19 до 40 лет, 44 (37 %) из них состояли в браке. Профессиональных вредностей и вредных привычек ни одна из женщин не отмечали. Индекс массы тела у 48 (40 %) беременных в пределах нормы.

Первая беременность была у 23 (19 %) женщин, у 27 — повторная. У 17 (14 %) беременных в анамнезе имелись самопроизвольный выкидыш или замершая беременность.

Из перенесенных гинекологических заболеваний женщины отмечали неспецифический кольпит и цервицит (14 человек, 12 %), эктопию шейки матки (11 человек, 9 %), миому матки (3 человека, 2,5 %), опухоли яичника (2 женщины, 1,6 %), дисплазию шейки матки легкой степени (2 женщины, 1,6 %); цервицит хламидийной этиологии был в анамнезе у одной женщины (0,8 %), полип цервикального канала также — у одной беременной, аномалия развития половых органов — у 1 женщины.

Перенесенные операции: у 20 женщин (17 %) — операция кесарева сечения, у 2 (1,6 %) — конизация шейки матки, у 1 (0,8 %) — удаление полипа шейки матки, 1 (0,8 %) — удаление перегородки полости матки, 2 (1,6 %) — резекция яичника, холецистэктомия (1 женщина), аппендэктомия (4 человека, 3 %).

Хронические экстрагенитальные заболевания выявлены у 60 (50 %) беременных. Наиболее часто женщины отмечали заболевания желудочно-кишечного тракта (25 человек, 21 %), хронический тонзиллит (5 человек, 4 %),

болезни сердечно-сосудистой системы (15 человек, 12,5 %). Реже отмечены болезни мочевых путей (5 женщин, 4 %), гипотиреоз (5 женщин, 4 %), болезни опорно-двигательного аппарата (2 женщины, 1,6 %), ожирение (2 женщины, 1,6 %). Хроническая железодефицитная анемия отмечена у одной беременной.

Наиболее частым осложнением настоящей беременности была угроза ее прерывания (22 человека, 18 %), в том числе угрожающие преждевременные роды были у 13 беременных (11 %), а также анемия беременных (13 человек, 11 %). Такие заболевания беременных, как гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, отеки беременной без значительной протеинурии, отмечались редко (4 % беременных). Кольпит лечили 16 беременных (13 %). Плацентарные нарушения выявлены у 6 женщин (5 %).

Эпидемиологический анамнез: контактами 1-го уровня оказались 9 (15 %) женщин с коронавирусной инфекцией, у остальных — эпидемиологический анамнез неясен. Всем 60 беременным с коронавирусной инфекцией выполнен тест на РНК коронавируса SARS-CoV-2, у всех инфекция подтверждена.

Примерно половина женщин с SARS-CoV-2 при поступлении жаловались на кашель (30 человек, 50 %) и anosмию (18 человек, 30 %). Общую слабость отмечали 18 беременных (30 %), заложенность носа или насморк 14 человек (23 %), одышку 7 беременных (17 %), диспепсические явления 4 человека (7 %), на головную боль только 1 женщина (1,6 %). Повышенная температура тела до 37,5–39 °С отмечена у 25 беременных (42 %).

Состояние беременных с коронавирусной инфекцией при поступлении в основном оценено как удовлетворительное (48 женщин, 80 %), у остальных — средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность 1-й степени выявлена у 10 беременных (16 %). Сатурация меньше 95 % отмечена у 5 беременных (8 %), тахикардия — у 10 (16 %).

Компьютерная томография легких выполнена 40 беременным (67 %). Пневмония выявлена у 30 беременных (50 %), причем у 18 из них — двусторонняя (30 %). Тяжесть пневмонии по данным компьютерной томографии легких оценена как средняя у 21 женщины (35 %), легкая — у 8 (13 %).

Всем беременным при поступлении выполнено лабораторное обследование, при котором выявлены следующие лабораторные особенности. В общем анализе крови при посту-

плении лейкоцитоз выявлен у 30 беременных (50 %), количество лейкоцитов колебалось от 9,2 до  $17 \cdot 10^9$ . На 5–10 сутки лейкоцитоз от 9,1 до  $15 \cdot 10^9$  выявлен у 20 беременных (33 %). При выписке лейкоцитоз от 9,3 до  $14,2 \cdot 10^9$  сохранялся у 16 беременных (27 %), однако максимальное число лейкоцитов соответствовало норме для беременных. Лейкоцитопении выявлено не было.

В общем анализе крови при поступлении у 48 (80 %) женщин выявлена относительная лимфоцитопения в диапазоне 6–20 %. К 7 суткам лечения лимфоцитопения в диапазоне 11–20 % сохранялась у 24 беременных (40 %). При выписке относительная лимфоцитопения в диапазоне 11–20 % сохранилась у 18 женщин (30 %).

В биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка был повышен в пределах 5,1–106 г/л у 30 беременных (50 %), к 7 суткам лечения уровень С-реактивного белка нормализовался у 48 (80 %) женщин. При выписке данный показатель оставался несколько повышенным (6,73–12 г/л) лишь у 6 беременных (10 %).

Уровень печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) был незначительно повышен при поступлении у 6 беременных (10 %), при выписке у 3 женщин (5 %).

Уровень ферритина на протяжении пребывания в стационаре был снижен у 21 беременной с анемией до 20 нг/мл. Только у 2 беременных уровень ферритина доходил до 321 нг/мл.

Остальные показатели биохимического анализа крови были в пределах нормы.

При ультразвуковом исследовании плода маловодие выявлено у 3 беременных (1,8 %), многоводие — у 3 (1,8 %). При доплерометрическом исследовании маточно-плацентарного кровотока у 8 беременных (3,6 %) выявлено нарушение 1А степени, у 2 беременных выявлено нарушение 1Б степени.

20 беременных родоразрешены в сроке 275–277 дней путем операции кесарева сечения в связи с рубцом на матке. Из обследованных новорожденных (сразу после рождения проводилась ПЦР диагностика на коронавирус), только у одного новорожденного имелся положительный ПЦР-тест.

Исследование физического компонента качества жизни рожениц с помощью анкеты SF-36 выявило снижение показателей по всем исследуемым шкалам опросника во всех исследуемых группах. Наиболее низкие показатели наблюдались по шкале «ролевое функ-

ционирование, обусловленное физическим состоянием» (Role Physical Functioning-RP). При этом в группе рожениц после операции кесарева сечения с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 данный показатель был в 2 раза ниже (10,34 балла), чем в группе контроля (23,12 балла). Данный показатель отражает влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность. Низкие показатели свидетельствуют об ограничении повседневной деятельности физическим состоянием пациента.

Показатель «физическое функционирование» (Physical Functioning-PF) был достоверно ниже у женщин с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 после оперативных родов, по сравнению с женщинами с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 после родов через естественные родовые пути, и составил 38,93 балла у женщин 1-й группы, 32,0 балла у женщин 2-й группы и 45,52 балла у женщин 3-й группы. Данный показатель отражает уровень физического состояния организма и способность к выполнению физических нагрузок в течение обычного дня. Низкие показатели говорят об ограничении физической активности пациента. Показатели «интенсивность боли» (Bodily pain-BP) и «общее состояние здоровья» (General Health-GH) были достоверно ниже в первой и второй группах в сравнении с группой контроля.

Исследование психического компонента качества жизни рожениц с помощью анкеты SF-36 выявило также снижение показателей по всем исследуемым шкалам опросника во всех исследуемых группах. При этом самые низкие значения наблюдались по шкале «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» (Role Emotional-RE). В группе женщин после операции кесарева сечения на фоне коронавирусной инфекции данный показатель был в два раза ниже (20,72 балла), чем в группе контроля (40,09 балла). Низкие показатели по данной шкале говорят об ограничении в выполнении повседневной ра-

боты, обусловленном ухудшением эмоционального состояния.

Показатель «жизненная активность» (Vitality-VT) был достоверно ниже у женщин после операции кесарева сечения на фоне коронавирусной инфекции в сравнении с женщинами после естественных родов и составил 39,0 баллов у женщин 1-й группы, 45,93 балла у женщин 2-й группы и 49,67 баллов у женщин 3-й группы. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента. Показатель «психическое здоровье» (Mental Health-MH) был достоверно ниже в первой и второй группах в сравнении с группой контроля. Данная шкала является общим показателем положительных эмоций, характеризует настроение, наличие депрессии. Низкие показатели говорят о наличии депрессивных тревожных переживаний.

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. У рожениц после оперативного родоразрешения на фоне коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 наиболее выражены изменения как физических, так и психических компонентов качества жизни, которые проявляются как снижением физической нагрузки за день, так и изменением эмоционального состояния рожениц (повышенная плаксивость, смена настроений, заикленность на собственной персоне). В родах через естественные родовые пути имело место снижение порога болевой чувствительности.

2. Показатель психического здоровья достоверно ниже у рожениц после кесарева сечения на фоне коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, что свидетельствует о наличии у них депрессивных тревожных переживаний (переживания за исход болезни, за будущее ребенка).

3. Таким образом, задачей психотерапевтов и лечащих врачей является реабилитация женщин после оперативного родоразрешения и родов на фоне коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

### Список цитированных источников

1. Working committee on perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection( First Edition) / L. Wang [et al.] // *Annals Transl. Med.* — 2020. — № 8 (3). — P. 47.
2. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals / L. C. Poon [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2020. — № 55 (5). — P. 700–708. DOI: 10.1002/uog.22013.
3. Mackay, I. M. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission / I. M. Mackay, K. E. Arden // *Virology*. — 2015. — № 12 (1). — P. 222.
4. Franklin S. M. A comparison of personal protective standards: caring for patients with ebola virus / S. M. Franklin // *Clin Nurse Spec.* — 2016. — № 30 (2). — P. 1–8.

## Psychological state of maternity women against the background of coronavirus infection SARS-CoV-2

*Nikitina E. V.<sup>1</sup>, Vasilyeva L. N.<sup>1</sup>, Lobachevskaya O. S.<sup>1</sup>, Rubakhova N. N.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Republic of Belarus;*

The article analyzes the features of the course of the postpartum period in 60 women hospitalized in the UZ «6 City Clinical Hospital» of Minsk for coronavirus infection SARS-CoV-2 in April 2020 — February 2022. The authors studied the quality of life of maternity women against the background of SARS-CoV-2 coronavirus infection using the standard SF-36 questionnaire developed by John E. Ware at the US Institute of Health (Thea Health Institute, New England Medical Center, Boston, Massachusetts).

**Keywords:** maternity hospitals with SARS-CoV-2 coronavirus infection, psychological state, SF-36 questionnaire, general health status, the intensity of the pain, vitality, social functioning, emotional state.

*Поступила 13.06.2022*

УДК 618.3-06: [616.12-007:616-018.2]:159.942.5

## ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС БЕРЕМЕННЫХ С МАЛЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА НА ФОНЕ МНОГОФАКТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

*Новицкая Т. В., Егорова Т. Ю., Вакульчик В. Г., Гуляй И. Э.*

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

**Реферат.** Исследования последних лет показывают, что психоэмоциональные нарушения у женщин репродуктивного возраста могут быть обусловлены многофакторными нарушениями соединительной ткани. Своевременное выявление таких нарушений у пациенток группы резерва родов и беременных способствует выбору рациональной тактики ведения беременности, проведению профилактических мероприятий и выбору метода родоразрешения.

Обследовано 228 беременных. Основную группу составили 125 пациенток с малыми аномалиями сердца на фоне многофакторных нарушений (дисплазии) соединительной ткани, группу сравнения — 103 пациентки без признаков дисплазии. Выполнено определение уровня магния в сыворотке крови и в эритроцитах (фотометрия с титановым желтым). Проведено обследование по шкале самооценки Спилберга — Ханина. Установлено, что пациентки с многофакторными нарушениями соединительной ткани имеют достоверно более высокий уровень личностной и ситуационной тревожности на фоне снижения концентрации внутриклеточного магния.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, беременность, малые аномалии сердца, магний, личностная тревожность, ситуационная тревожность.

**Введение.** Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии, патогенеза, диагностики и лечения акушерской патологии, данная проблема все еще остается одной из самых актуальных и наиболее значимых социальных проблем. Вопрос охраны здоровья матери и ребенка на сегодняшний день решается с учетом профилактической направленности здравоохранения.

В настоящее время большое внимание уделяется влиянию психоэмоционального состояния женщины на репродуктивную функцию, течение беременности и перинатальные исходы [1, 2]. У практически здоровых женщин беременность является в некотором смысле «стресс-тестом». Большинство беременных подвержены эмоциональным перепадам, так



как ожидание ребенка сопряжено с изменениями как физическими, так и эмоциональными [2]. В основе психоэмоциональных нарушений у пациенток репродуктивного возраста зачастую лежат многофакторные нарушения (дисплазия) соединительной ткани [3]. Дисплазия соединительной ткани — это генетически обусловленный системный прогрессивный процесс, основу которого составляют нарушения биосинтеза или деградация волокнистых структур соединительной ткани, ведущие к формированию разнообразных клинико-функциональных нарушений органов и систем [3]. Фенотипические и висцеральные проявления при дисплазии соединительной ткани разнообразны и зависят от вариации генетических дефектов, характера и выраженности нарушений фибриллогенеза, а также преимущественной локализации в органах и тканях неполноценных компонентов матрикса [4, 5]. Наиболее характерные клинические проявления дисплазии — скелетные изменения, изменения со стороны кожи, мышечной системы, патология суставов. Патология органов зрения: одно из самых частых проявлений ДСТ, представлено миопией различной степени, дислокацией хрусталика, увеличением длины глазного яблока, плоской роговицей, синдромом голубых склер. Наиболее частым висцеральным маркером многофакторных нарушений соединительной ткани являются поражения сердечно-сосудистой системы, которые весьма разнообразны и нередко определяют прогноз: пролапсы клапанов сердца, аномальные хорды. Поражение сосудов проявляется аневризматическими расширениями артерий среднего и мелкого калибра и очень часто — варикозным расширением вен нижних конечностей. С патологией почек связывают нефроптоз и реноваскулярные изменения. К неврологическим симптомам дисплазии относят как разнообразные проявления вертеброгенного синдрома, так и психовегетативные нарушения, астенический синдром, ухудшение переносимости физических и психоэмоциональных нагрузок [3, 4]. Ранняя диагностика и прогнозирование возможных осложнений беременности и родов, выбор рациональной тактики ведения беременности, проведение профилактических мероприятий и выбор метода родоразрешения являются основой безопасного материнства [6]. Стабильное эмоциональное состояние является необходимым условием сохранения здоровья беременной. Это делает актуальным вопрос о необходимости подготовки к беременности и ее ведению комплексно: с медицинской и с психологической точек зрения, с учетом пси-

хоэмоционального статуса женщины, личностных, социальных и семейных особенностей, учитывая закономерности медицинской психологии.

**Цель работы** — определение влияния многофакторных нарушений соединительной ткани и концентрации магния на психоэмоциональный статус беременных.

**Материалы и методы.** Для оценки влияния многофакторных нарушений соединительной ткани на психоэмоциональный статус беременных проведено проспективное, когортное, рандомизированное исследование. Критерии включения в исследование: наличие малых аномалий сердца и не менее 4 признаков многофакторных нарушений соединительной ткани. Критерии невключения: отказ от проведения дополнительных методов обследования, выбытие из исследования по различным обстоятельствам. Согласно критериям включения и невключения обследовано 228 женщин. Для оценки влияния дисплазии соединительной ткани на психоэмоциональный статус были сформированы 2 группы пациентов. Основную группу составили 125 пациентов, у которых на этапе обследования были выявлены малые аномалии сердца и не менее 4 фенотипических признаков дисплазии. Группу сравнения составили 103 беременных без признаков дисплазии. Проведен анализ данных первичной медицинской документации (амбулаторно-поликлинической, индивидуальных карт беременной, историй родов). Обследование пациенток включало общее клинико-лабораторное обследование, в том числе определение уровня магния в сыворотке крови и в эритроцитах (фотометрия с титановым желтым). Забор крови для исследования производился из локтевой вены утром натощак в сроке беременности 7–10 недель. Референтным уровнем магния в сыворотке крови принят 0,7–1,05 ммоль/л, в эритроцитах 1,65–2,65 ммоль/л. Обследование по шкале самооценки Спилбергера — Ханина в сроке беременности 7–10 недель. Шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory — STAI) является информативным способом самооценки уровня ситуационной тревожности в данный момент (реактивная тревожность) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека) [7]. Шкала разработана Ч. Д. Спилбергером и адаптирована Ю. Л. Ханиным. Тест состоит из 2 опросников по 20 вопросов в каждом. Состояние реактивной (ситуационной) тревоги возникает при попадании в стрессовую ситуацию и характеризуется субъективным дискомфортом, напряженностью, беспокойством и вегетативным возбуждением. Это состояние отличается неу-

стойчивостью во времени и различной интенсивностью в зависимости от силы воздействия стрессовой ситуации. Таким образом, значение итогового показателя по данной подшкале позволяет оценить не только уровень актуальной тревоги, но и определить, находится ли пациент под воздействием стрессовой ситуации и какова интенсивность этого воздействия на него. Личностная тревожность представляет собой конституциональную черту, обуславливающую склонность воспринимать угрозу в широком диапазоне ситуаций. При высокой личностной тревожности каждая из этих ситуаций будет обладать стрессовым воздействием на субъекта и вызывать у него выраженную тревогу. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями. Сопоставление результатов по обеим подшкалам дает возможность оценить индивидуальную значимость стрессовой ситуации для пациента.

Полученные данные обработаны с использованием программ Statistica 10.0 для

Windows серийный № AXAR207F394425FA-Q (StatSoft, Inc., США). Использовались методы непараметрической статистики: расчет медианы (Me), 25 процентиля (25 %), 75 процентиля (75 %), сравнение групп осуществлялось с использованием критерия Mann — Whitney (U; p). Доверительный интервал рассчитывался для 95%-й вероятности. Сравнение долей осуществлялось угловым преобразованием Фишера (двусторонний критерий), при множественных сравнениях использована поправка Holm-Bonferroni. Анализ связи между количественными параметрами осуществляли с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимым уровнем считали  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Обе группы обследованных были сопоставимы по возрасту. Возраст женщин основной группы составил 28 (25; 31) лет и статистически значимо не различался с возрастом женщин группы сравнения 28 (24; 33)  $p = 0,94$ .

В таблице 1 представлен уровень личностной тревожности у беременных обследованных групп.

Таблица 1 — Личностная тревожность у пациентов обследованных групп

Показатель	Группа сравнения (n = 103)			Основная группа (n = 125)			Уровень статистической значимости, p
	n	%	ДИ %	n	%	ДИ %	
Низкий	91	88,3	82,1–94,5	66	52,8	44,0–61,5	<0,0001
Умеренный	9	8,7	3,3–14,1	38	30,4	22,3–38,5	<0,0001
Высокий	3	2,9	0,0–6,1	21	16,8	10,2–23,3	<0,0001

Из данных таблицы 1 следует, что низкий уровень личностной тревожности достоверно чаще отмечался у пациентов группы сравнения, в то время как умеренный и высокий уровень личностной тревожности характерен для беременных основной группы.

Концентрация внутриклеточного и сывороточного магния при различном уровне личностной тревожности у беременных с малыми аномалиями сердца на фоне многофак-

торных нарушений соединительной ткани отражена в таблице 2. Так как высокий уровень личностной тревожности был выявлен в группе сравнения в небольшом количестве наблюдений (данные таблицы 1), решено разделить пациентов основной группы на две подгруппы: подгруппа 1 — пациенты с низким уровнем личностной тревожности; подгруппа 2 — пациенты с высоким и умеренным уровнем тревожности.

Таблица 2 — Уровень личностной тревожности и концентрация сывороточного и внутриклеточного магния у пациентов обследованных групп, ммоль/л

Концентрация магния	Группа сравнения (n = 103)			Основная группа (n = 125)			Уровень статистической значимости, p
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %	
Низкий уровень личностной тревожности							
	n = 91			n = 66			
Mg сыворотки	1,04	0,78	1,25	1,05	0,7	1,28	=0,98
Mg эритроцитов	1,94	1,72	2,23	1,88	1,46	2,17	=0,33

Окончание табл. 2

Концентрация магния	Группа сравнения ( <i>n</i> = 103)			Основная группа ( <i>n</i> = 125)			Уровень статистической значимости, <i>p</i>
	Ме	25 %	75 %	Ме	25 %	75 %	
Умеренный и высокий уровни личностной тревожности							
	<i>n</i> = 12			<i>n</i> = 59			=0,28
Mg сыворотки	1,04	0,79	1,27	0,92	0,66	1,16	
Mg эритроцитов	1,86	1,33	2,06	1,20	0,99	1,43	<0,0004
	<i>P</i> <sup>1-2</sup> сыворотка = 0,80 <i>P</i> <sup>1-2</sup> эритроциты = 0,32			<i>P</i> <sup>1-2</sup> сыворотка = 0,29 <i>P</i> <sup>1-2</sup> эритроциты = 0,001			

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что уровень магния у пациентов обеих групп достоверно не отличался при низком уровне личностной тревожности. При высоком и умеренном уровне личностной тревожности концентрация внутриклеточного магния была достоверно ниже у пациентов основной группы. При сравнении концентрации магния у пациентов основной группы с различной

степенью личностной тревожности установлено, что концентрация магния в эритроцитах была достоверно ниже у пациенток с умеренной и высокой тревожностью, в то же время в группе сравнения достоверных отличий не было.

Результаты анализа связи между концентрацией магния уровнем личностной тревожности (в баллах) отражены в таблице 3.

Таблица 3 — Корреляция уровня личностной тревожности (в баллах) и концентрации сывороточного и внутриклеточного магния у пациентов обследованных групп, ммоль/л

Концентрация магния	Mg сыворотки	Mg эритроцитов	Уровень личностной тревожности	Уровень статистической значимости, <i>p</i>
Группа сравнения ( <i>n</i> = 103)				
Mg сыворотки	1,0	0,195	-0,0133	>0,005
Mg эритроцитов	0,195	1,0	-0,148	>0,005
Основная группа ( <i>n</i> = 125)				
Mg сыворотки	1,0	0,107	-0,079	>0,005
Mg эритроцитов	0,107	1,0	-0,611	<0,005

Как следует из данных таблицы 3, выявлена достоверная корреляционная связь между концентрацией внутриклеточного магния и выраженностью личностной тревоги у всех обследованных. В группе сравнения не установлена корреляционная связь между уровнем личностной тревожности и концентрацией магния в эритроцитах, а в основной группе отмечена достоверная корреляция.

Состояние реактивной (ситуационной) тревоги возникает при попадании в стрессовую ситуацию и отличается неустойчивостью во времени, различной интенсивностью в зависимости от силы воздействия стрессовой ситуации. Уровень ситуационной тревожности у пациентов обеих групп представлен в таблице 4.

Таблица 4 — Ситуационная тревожность у пациентов обследованных групп

Уровень ситуационной тревожности	Группа сравнения ( <i>n</i> = 103)			Основная группа ( <i>n</i> = 125)			Уровень статистической значимости, <i>p</i>
	<i>n</i>	%	ДИ %	<i>n</i>	%	ДИ %	
Низкий	84	81,5	74,0–89,0	57	45,6	36,9–54,3	<0,001
Умеренный	17	16,5	9,3–23,7	58	47,1	38,3–55,8	<0,001
Высокий	2	1,9	0,0–4,5	10	8,0	3,2–12,8	<0,026

Из данных таблицы 4 следует, что низкий уровень ситуационной тревожности достоверно чаще отмечался у пациентов группы срав-

нения, в то время как умеренный и высокий уровень характерен для беременных основной группы.

В таблице 5 представлена концентрация внутриклеточного и сывороточного магния при различном уровне ситуационной тревожности

у беременных с малыми аномалиями сердца на фоне многофакторных нарушений соединительной ткани.

Таблица 5 — Уровень ситуационной тревожности и концентрация сывороточного и внутриклеточного магния у пациентов обследованных групп, ммоль/л

Концентрация магния	Группа сравнения (n = 103)			Основная группа (n = 125)			Уровень статистической значимости, p
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %	
Низкий уровень ситуативной тревожности							
Mg сыворотки	1,04	0,79	1,28	1,04	0,70	1,26	=0,54
Mg эритроцитов	1,92	1,66	2,20	1,60	1,34	2,00	<0,002
Умеренный уровень ситуационной тревожности							
Mg сыворотки	1,00	0,72	1,12	0,92	0,59	1,20	=0,68
Mg эритроцитов	2,04	1,89	2,21	1,28	1,01	1,89	<0,0003
Высокий уровень ситуационной тревожности							
Mg сыворотки	1,05	0,85	1,24	1,03	0,76	1,36	=0,91
Mg эритроцитов	1,53	1,20	1,86	1,43	1,02	1,86	=0,91

Данные таблицы 5 показывают, что концентрация магния в сыворотке крови у пациентов обеих групп достоверно не отличалась при любом уровне ситуационной тревожности. Тогда как концентрация внутриклеточного магния была достоверно ниже у пациентов

основной группы при низком и умеренном уровне тревоги.

Результаты анализа связи между концентрацией магния уровнем ситуационной тревожности (в баллах) отражены в таблице 6.

Таблица 6 — Корреляция уровня ситуационной тревожности (в баллах) и концентрации сывороточного и внутриклеточного магния у пациентов обследованных групп, ммоль/л

Концентрация магния	Mg сыворотки	Mg эритроцитов	Уровень ситуационной тревожности	Уровень статистической значимости, p
Группа сравнения n = 103				
Mg сыворотки	1,0	0,195	-0,0003	>0,05
Mg эритроцитов	0,195	1,0	-0,019	>0,05
Основная группа n = 125				
Mg сыворотки	1,0	0,107	0,02	>0,05
Mg эритроцитов	0,107	1,0	-0,202	<0,05

Анализ данных таблицы 6 показывает, что концентрация Mg сыворотки существенно не влияет на уровень ситуационной тревожности в обеих группах. Достоверная отрицательная корреляционная связь внутриклеточного Mg и ситуационной тревожности в основной группе свидетельствует, что снижение содержание Mg эритроцитов повышает ситуационную тревожность.

**Заключение.** Исследование влияния многофакторных нарушений соединительной ткани и уровня магния в сыворотке крови и в

эритроцитах на психоэмоциональный статус беременных позволяет сделать следующие выводы:

1. Пациенты с многофакторными нарушениями соединительной ткани имеют достоверно более высокий уровень личностной и ситуационной тревожности.

2. Установлено, что повышение уровня тревожности связано со снижением концентрации внутриклеточного магния, не выявлено достоверного влияния содержания магния в сыворотке крови на уровень тревожности.



3. Беременным с многофакторными нарушениями соединительной ткани необходим персонализированный подход, углубленное обследование, оценка психоэмоционального статуса и психологическое сопровождение во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

#### Список цитированных источников

1. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. — СПб. : Элби, 2009. — 714 с.
2. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани : национальные клинические рекомендации / Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т ; авт.-разраб.: Е. Л. Трисветова [и др.]. — Минск : ДокторДизайн, 2015. — 59 с.
3. Скрицкая, Т. В. Особенности психологического реагирования и системы ценностных ориентаций женщин в период беременности / Т. В. Скрицкая, Н. В. Дмитриева. — Новосибирск : Изд-во НГПУ, 2002. — 96 с.
4. Тютюнник, В. Л. Психоэмоциональные расстройства при беременности. Необходимость их коррекции / В. Л. Тютюнник, О. И. Михайлова, Н. А. Чухарева // Российский медицинский журнал. — 2009. — Т. 17, № 20. — С. 1386–1388.
5. Козинова, О. В. Беременность и роды у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / О. В. Козинова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 66–69.
6. Маслова, В. Э. Психологическое состояние женщины в период беременности / В. Э. Маслова // Молодой ученый. — 2018. — № 21(207). — С. 454–455.
7. Гребень, Н. Ф. Психологические тесты для профессионалов / Н. Ф. Гребень. — Минск : Современная школа, 2007. — 496 с.

## Psychoemotional status of pregnant women with minor heart abnormalities and multifactorial connective tissue disorders

*Novitskaya T. V., Egorova T. Y., Vaculchik V. G., Gulyaj I. E.*

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

The article analyzes the psychoemotional status in pregnant women with minor heart abnormalities and connective tissue dysplasia. Examined 228 patients. Two groups of patients were formed to assess the effect of undifferentiated connective tissue dysplasia. The main group consisted of 125 patients with detected minor heart abnormalities and at least 4 phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia identified at the stage of examination. The comparison group consisted of 103 pregnant women without undifferentiated connective tissue dysplasia signs. Patients with multifactorial connective tissue disorders have a significantly higher level of personal and situational anxiety.

**Keywords:** connective tissue dysplasia, pregnancy, minor heart abnormalities, magnesium, personal anxiety, situational anxiety.

*Поступила 13.06.2022*

УДК 618.39-039.41:616-018.2

## Распространенность дисплазии соединительной ткани среди женщин с привычным выкидышем

*Грудницкая Е. Н., Воскресенский С. Л.*

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В статье представлены результаты выявления частоты встречаемости различных причин привычного выкидыша у обследованных женщин репродуктивного возраста. Оценивали особенности функционирования репродуктивной системы и признаки системного вовлечения соединительной ткани у женщин с двумя и более самопроизвольными абортами в анамнезе и репродуктивно здоровых женщин. Было установлено, что нарушения менструального цикла, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), хламидийная инфекция, гиперпролактинемия, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и антифосфолипидный синдром (АФС) в группе женщин с привычным выкидышем встречались чаще ( $p < 0,05$ ). При оценке фенотипа дисплазия соединительной ткани (ДСТ) оказалось, что в группе репродуктивно здоровых ни одна из женщин не соответствовала фенотипам многофакторных нарушений соединительной ткани (СТ), в группе женщин с привычным выкидышем таких оказалось 4 ( $12,9 \pm 9,7 \%$ ), 27 женщин ( $87,1 \pm 6 \%$ ) вовлеченность в патологический процесс органов и систем была установлена. Дисплазия соединительной ткани может быть рассмотрена как одна из причин привычного невынашивания беременности.

**Ключевые слова:** привычный выкидыш, дисплазия соединительной ткани.

**Введение.** Привычное невынашивание беременности представляет собой гетерогенную репродуктивную проблему, имеющую множественную этиологию и способствующие факторы. Оценка и лечение женщин с этим заболеванием является сложной задачей, и исследования в этой области не менее сложны. По данным Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) и объединенного Международного комитета по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий, диагностика привычного невынашивания беременности начинается после двух клинических выкидышей, не обязательно последовательных [1]. По данным Национальных клинических рекомендаций «Привычный выкидыш» (код по МКБ-X — N-96, код по МКБ-XI — GA33) устанавливается после двух и более самопроизвольных прерываний беременности в анамнезе. Систематические репродуктивные неудачи являются следствием гинекологических и соматических заболеваний. Согласно данным отечественной и зарубежной литературы среди причин, обуславливающих привычное невынашивание беременности, выделяют генетические, эндокринные, анатомические, тромбофилические, аутоиммунные и аллоиммунные нарушения [2]. В последнее время гипотетическими причинами

повторяющегося прерывания беременности называются гипергомоцистеинемия, ожирение и инсулинорезистентность, дефицит витаминов А, Е, D, С, группы В (фолиевая кислота, пиридоксин, цианкобаламин), приводящие к формированию пороков у плода, неудовлетворительные показатели спермограммы [2]. Привычный выкидыш — полиэтиологическое заболевание, у одной супружеской пары могут иметь место нескольких причин, поэтому выявление одной из них не должно быть основанием для отказа от обследования в полном объеме.

В настоящее время существуют способы коррекции установленных причин невынашивания беременности. Несмотря на это женщин, страдающих от привычного выкидыша, не становится меньше, а причина потери беременности у некоторых из них остается неустановленной. Идиопатическое невынашивание беременности может составлять от 15 до 50 %. Возможно, неуспешная инвазия эмбриона в эндометрий, последующее неполноценное его развитие, неудержание плода в матке может зависеть от соединительных тканей (СТ), которые составляют более 50 % от массы человека и входят в состав всех органов и тканей организма, в том числе и органов репродукции человека. Из-

менения гомеостаза процессов синтеза и распада волокнистых структур и основного вещества СТ при многофакторных нарушениях соединительной ткани или дисплазии соединительной ткани (ДСТ) предполагает разнообразие внешних и висцеральных изменений, потенцирующих клинические последствия. Распространенность поражения соединительной ткани вовлекает в патологический процесс и органы репродуктивной системы, что не может не сказаться на течении беременности.

**Цель работы** — установить распространенность признаков дисморфогенеза, свидетельствующих о системном вовлечении соединительной ткани, среди женщин с привычным выкидышем.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное обследование 55 пациенток в возрасте от 18 до 39 лет. Сформировано 2 группы женщин: I группа основная — с двумя и более самопроизвольными абортами в анамнезе ( $n = 31$ ); II группа сравнения — с двумя и более родами в срок ( $n = 24$ ). Общее условие включения — добровольное информированное согласие женщин на участие в научном исследовании.

Клиническое обследование пациентов включало в себя изучение жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, соматического и гинекологического анамнезов, особенностей менструальной и репродуктивной функций, общий и гинекологический осмотры. Менструальный цикл оценивали на основании критериев Международной федерации акушеров-гинекологов FIGO, 2018 [3].

Заключение о наличии ДСТ устанавливали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Белорусского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани» (2014) на основании совокупности указанных в медицинской документации диагнозов, поставленных врачами различных специальностей, в связи с наличием жалоб на состояние здоровья, с учетом имеющейся акушерской патологии [4]. Инструментальными методами обследования являлись ультразвуковое исследование органов малого таза, ультразвуковое измерение диаметра корня аорты.

Многофакторные нарушения СТ диагностировали при выявлении  $>6$  признаков дисморфогенеза (внешних и/или висцеральных), включающих изменения  $>3$  различных органов из разных систем организма.

Сведения для выявления маркеров дисморфогенеза, свидетельствующих о системном вовлечении СТ, получали путем опроса женщин с подсчетом полученного количества баллов при выявлении признака [5]. В основе диагностики использовали согласованные критерии, которые явились основой Национальных клинических рекомендаций [4]. Согласно этим рекомендациям внешние проявления ДСТ оценивали по маркерам кожным, костным, мышечным, суставным, глазным. Учитывали вовлеченность респираторной, мочеполовой системы, системы кроветворения, органов брюшной полости, малого таза. Степень проявления ДСТ оценивали по сумме баллов проведенного опроса: до 12 баллов — вариант нормы; 13–23 балла — легкая степень проявления ДСТ; 24–34 — средняя степень проявления ДСТ; 35 более баллов — тяжелая степень проявления ДСТ [5].

К многофакторным нарушениям СТ относятся марфаноподобный фенотип, элерсоподобный фенотип, неклассифицируемый фенотип.

1. Марфаноподобный фенотип мы устанавливали при следующих случаях — пограничное значением размера корня аорты ( $Z \leq 2$ ) в сочетании с миопией  $\leq 3,0$  диоптрий и костные признаки СВСТ  $\leq 5$  баллов.

Расчет  $Z$ -критерия был необходим для того чтобы оценить на сколько стандартных отклонений фактический диаметр аорты превышает должный диаметр аорты.  $Z$ -критерий рассчитывается по следующей формуле [4, 6]:

$$Z = (\text{ФР(Д)А} - \text{ДДА})/\text{SE}, \quad (1)$$

где ФР(Д)А — фактический размер (диаметр) аорты; ДДА — должный диаметр аорты; SE стандартная ошибка среднего, рассчитанная для используемой регрессионной модели (0,261).

Измерение фактического размера аорты проводили путем трансторакальной эхокардиографии применяя подход «от переднего края до переднего края» и по методике «от внутреннего края — до внутреннего края» во время систолы (получается максимальный диаметр выносящего тракта ЛЖ) [6].

$Z$ -критерий, равный  $\pm 1$ ,  $\pm 2$ ,  $\pm 3$ , соответствует  $\pm 1$ ,  $\pm 2$ ,  $\pm 3$  стандартному отклонению от предполагаемой регрессионной кривой (ожидаемого среднего). При нормальном распределении, 68 % от популяции будут находиться в пределах  $\pm 1$  стандартных отклонений, 95,4 % в пределах  $\pm 2$  стандартных отклонений, и 99,7 % в пределах  $\pm 3$  стандартных отклонений.

Для расчета ДДА для взрослых применяли методику, предложенную R. V. Devereux (2012 г.) [7]:

$$\text{ДДА} = 2,423 + (\text{возраст} \cdot 0,009) + (\text{ППТ} \cdot 0,461) - (\text{Пол [М = 1, Ж = 2]} \cdot 0,267), \quad (2)$$

где стандартная ошибка среднего — 0,261; ППТ — площадь поверхности тела.

Измерение ППТ рассчитывали по методу Du Bois D and Du Bois EF (1916 г.):

$$\text{ППТ} = 0,007184 \cdot \text{Рост}^{0,725} \cdot \text{Вес}^{0,425}, \text{ кг/м}^2. \quad (3)$$

2. Элерсоподобный фенотип устанавливали при наличии следующих проявлений —  $\geq 2$  малых признака вовлечения кожи в сочетании с малыми проявлениями вовлечения мышц, суставов, сосудов.

*Диагностически значимые «малые» признаки:*

1. Гладкая, бархатистая кожа.
2. Тенденция к растяжимости кожи (2,5–3,0 см).
3. Келоидные рубчики, атрофические стрии.
4. Экхимозы/петехии/носовые кровотечения.
5. Мышечная гипотония/грыжи/птозы органов.
6. Гипермобильность, вывихи, подвывихи суставов, плоскостопие, косолапость, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава.
7. Варикозные расширения вен в подростковом возрасте.
8. Отягощенный семейный анамнез.

3. Неклассифицируемый фенотип диагностировали после исключения марфаноподобного и элерсоподобного фенотипов при выявлении  $\geq 5$  признаков СВСТ, наследственной отягощенности по соединительнотканной патологии.

Статистическая обработка предусматривала установление достоверных различий между группами обследуемых по всем изучаемым признакам и стандартным критериям. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ . Статистическое обеспечение работы выполнено с использованием *U*-критерия Манна — Уитни (Mann — Whitney), для независимых групп и критерия Уилкоксона (Wilcoxon) для зависимых (ненормальное распределение данных и малочисленность групп).

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст женщин основной группы составил  $31 \pm 4,5$  года, группы сравнения —  $34,9 \pm 3,1$  года. Женщины обеих групп отличались по возрасту ( $p < 0,05$ ). Это связано с тем, что женщины группы сравнения уже выполнили свои репродуктивные планы, родили двух и более детей. По критериям ВОЗ они входят в группу позднего репродуктивного возраста (от 36 до 49 лет). Женщины основной группы еще не выполнили свои репродуктивные планы по причине повторяющихся самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности. По критериям ВОЗ они входят в группу раннего репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет). Так как женщины обеих групп репродуктивного возраста, то другие параметры их здоровья могут сравниваться.

Исходы беременностей у женщин обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Исходы беременности у женщин с невынашиванием беременности и репродуктивно здоровых женщин

Исход беременности	Основная группа ( $n = 31$ )	Группа сравнения ( $n = 24$ )
	абс. ( $M \pm m$ , %)	абс. ( $M \pm m$ , %)
Роды в срок (код по МКБ-Х О80)	0	24 (100)
Самопроизвольный аборт (код по МКБ-Х О03):		
1 случай	0	1 ( $4 \pm 4$ )
2 случая	16 ( $52 \pm 3$ )	0
3 случая	5 ( $16 \pm 7$ )	0
4 случая	7 ( $22 \pm 8$ )	0
5 случаев	2 ( $7 \pm 5$ )	0
6 случаев	1 ( $3 \pm 3$ )	0
Медицинский аборт по желанию женщины в сроке до 12 недель беременности (код по МКБ-Х О04)	0	6 ( $25 \pm 9$ )



Полученные результаты продемонстрировали, что в основной группе у женщин не было родов в срок и медицинских аборт по желанию женщины в сроке до 12 недель беременности. Все женщины основной группы планировали родить ребенка, однако не смогли реализовать свою репродуктивную функцию, не выносив две и более беременности. В группе сравнения все женщины родили двух и более детей, а 6 из них регулировали детородную функцию путем проведения медицинского аборта.

Таким образом, все обследованные женщины находились в репродуктивном возрасте (18–44 года). Принципиальные различия между группами выявлены в функционировании репродуктивной системы. В основной группе все женщины не смогли выносить две и более беременностей. В группе сравнения — все реализовали детородную функцию не менее двух раз.

Анализ менструальной функции в исследованных группах продемонстрировал клинические признаки нарушения менструальной

функции в основной группе у 22 женщин ( $71 \pm 8 \%$ ), в группе сравнения у 4 ( $17 \pm 8 \%$ ). Нарушения менструальной функции по типу гипоменструального синдрома (код по МКБ-Х N93.1) у женщин основной группы был отмечен в  $39 \pm 5 \%$  случаев ( $n = 12$ ), у женщин в группе сравнения в  $4 \pm 4 \%$  случаев ( $n = 1$ ). Гиперменструальный синдром (код по МКБ-Х N92) установлен у  $19 \pm 7 \%$  женщин основной группы ( $n = 6$ ) и у  $8 \pm 6 \%$  женщин группы сравнения ( $n = 2$ ). Нарушения менструального цикла по типу альгодисменореи (код по МКБ-Х N94) в основной группе обнаружены в  $17 \pm 2 \%$  случаев ( $n = 4$ ), в группе сравнения в  $4 \pm 4 \%$  случаев ( $n = 1$ ). При всех сравнениях ( $p < 0,05$ ). То есть у женщин с невынашиванием беременности нарушения менструального цикла наблюдались достоверно чаще, чем у репродуктивно здоровых женщин из группы сравнения.

Мы проанализировали распространенность гинекологической и соматической патологии в обеих группах. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Распространенность гинекологической и соматической патологии у женщин с невынашиванием беременности и репродуктивно здоровых женщин

Заболевание	Основная группа ( $n = 31$ )	Группа сравнения ( $n = 24$ )	$p$
	абс. ( $M \pm m, \%$ )	абс. ( $M \pm m, \%$ )	
Миома матки (код по МКБ-Х D25)	12( $38,7 \pm 8,9$ )	11( $45,8 \pm 10,4$ )	0,596
ВПП: полное удвоение матки (код по МКБ-Х Q51.2)	2( $6,5 \pm 4,5$ )	0	0,205
ИЦН (код по МКБ-Х O34.3)	6( $19,0 \pm 7,0$ )	0	0,023
Воспалительные болезни женских тазовых органов, вызванные хламидиями (код по МКБ-Х N74.4)	5( $16 \pm 6,7$ )	0	0,04
Гипотиреоз (код по МКБ-Х E03)	11( $35,5 \pm 8,7$ )	4( $16,6 \pm 7,8$ )	0,121
Гиперпролактинемия (код по МКБ-Х E22.1)	9( $29 \pm 8,3$ )	0	0,004
СПКЯ (код по МКБ-Х E28.2)	5( $16 \pm 6,7$ )	0	0,04
АФС (код по МКБ-Х D68.8)	7( $22,6 \pm 7,6$ )	0	0,013

Полученные результаты данных продемонстрировали, что в группе женщин с привычным выкидышем достоверно чаще встречались такие патологии, как ИЦН, воспалительные заболевания женских половых органов, вызванные хламидийной инфекцией, эндокринная патология и АФС. В основной группе больше трети женщин имели

миому матки ( $38,7 \pm 8,9 \%$ ) и гипотиреоз ( $35,5 \pm 8,7 \%$ ), однако достоверных различий по сравнению с группой сравнения по распространению этой патологии не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Причины, вызывающие привычное невынашивание беременности у женщин основной группы, представлены на рисунке 1.

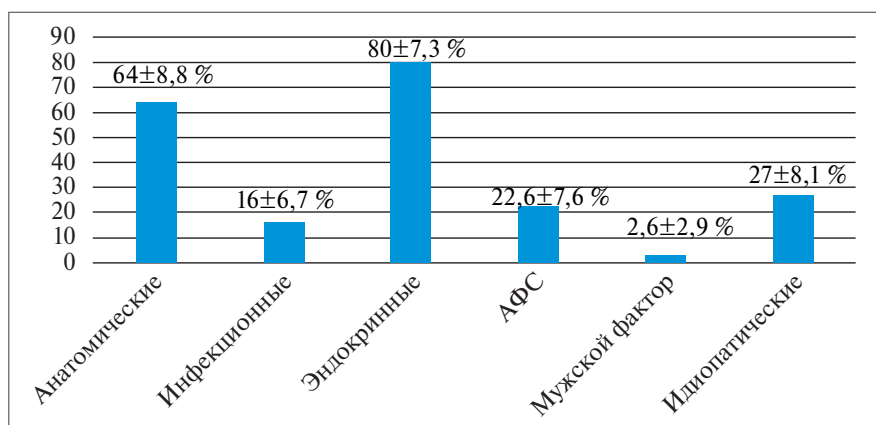


Рисунок 1 — Частота встречаемости причин привычного выкидыша у женщин основной группы, %

Идиопатическое невынашивание беременности может определяться у 15–50 % женщин, поэтому до сих пор осуществляется поиск новых механизмов этой патологии. В последние годы ДСТ или многофакторным нарушениям соединительной ткани уделяют особое значение при оценке здоровья. Это связано с тем, что СТ находится во всех органах. В отличие от моногенных нарушений СТ, являющихся конкретными нозологическими единицами (код по МКБ-Х Q87.4 Синдром Марфана, Q79.6 Синдром Элерса-Данло, M35.7 Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности), многофакторные нарушения СТ — это обширная группа различных заболеваний, находящихся в разных классах и рубриках Международной классификации десятого пересмотра. В русскоязычной литературе чаще используется термин «дисплазия соединительной ткани».

Встречаемость ДСТ в человеческой популяции колеблется от 10 до 30 %, причем отдельные внешние проявления дисморфогенеза СТ среди молодых регистрируются до 85,4 % случаев. Массивное и повсеместное присутствие СТ в организме человека (до 50 % и более от общей массы органа) объясняет разнообразие клинических проявлений при ДСТ. Исключением не является репродуктивная система женщин. Так, в частности, основу миометрия составляют гладкомышечные клетки. Однако наличие большого числа соединительнотканых перегородок между мышечными пучками и сосудами приводит к тому, что процентное содержание миоцитов в стенках матки по данным разных авторов колеблется от 42 до 85 %.

В соединительнотканном матриксе тела и шейки матки во время беременности происходят значительные преобразования. С началом беременности шейка матки выполняет ба-

рьерную, дренажную и запирающую функции. Барьерная и дренажная функции присущи шейке матки и во вне беременном состоянии, необходимость в запирающей функции возникает с началом беременности, формируется к 14–16 неделе гестации и заканчивается с началом родовой деятельности. В этот период в шейке матки происходят следующие процессы: увеличивается скорость кровотока, количество макрофагов, тучных клеток, полиморфноядерных лейкоцитов, нервные элементы подвергаются деградации. Шейка матки удлиняется в размерах до 3–5 см, увеличивается по толщине за счет полнокровия венозных сосудов. Перечисленные преобразования направлены на удержание беременности в матке и на предотвращение проникновения инфекционных агентов к плоду через цервикальный канал. Перед родами в шейке матки происходят изменения ее морфологической структуры, направленные на изменение механических свойств и создание условий для изгнания плода из матки. Эти изменения касаются СТ, в частности происходит изменение биохимических свойств коллагеновых волокон, их деградация и изменение упругости ткани. Шейка матки становится податливой к растяжению. Упругость тканей шейки матки преодолевается усилиями, создающимися в матке во время родовых сокращений. Внутри ткани шейки матки активируется кровообращение с формированием венозных лакун, депонирующих кровь для создания родового сосудистого контура.

К несвоевременному прерыванию беременности приводит много причин, но все они в конечном счете замыкаются на развитии маточной активности и заканчиваются самопроизвольным абортom или преждевременными родами. Ввиду этого в настоящее время методы профилактики потери беременности обязатель-

но включают подавление сократительной деятельности матки на фоне снижения влияния этиологического фактора, запустившего этот процесс путем назначения токолитиков, антибиотиков, гормональных препаратов и пр. Однако матка лишь наполовину состоит из мышечных клеток, другая ее половина — это СТ, и последняя не может рассматриваться только как каркас для миоцитов.

Мы обследовали женщин обеих групп для выявления признаков системного вовлечения СТ и получили следующие результаты. В основной группе и группе сравнения большинство женщин имели легкую степень проявления ДСТ 63 ± 9 % и 54 ± 10 % соответственно. Однако в основной группе среднее количество набранных баллов было достоверно выше, чем у женщин из группы сравнения — 17 ± 3,8 баллов в основной группе и 14 ± 1,6 балла в группе сравнения ( $p = 0,003$ ) (рисунок 2).

В группе сравнения не было выявлено средней и тяжелой степени проявления при-

знаков ДСТ, тогда как в основной группе таких женщин оказалось 30 ± 9 % и 7 ± 5 % соответственно. В группе сравнения было 46 ± 10 % женщин без признаков ДСТ, в основной группе таких женщин не оказалось.

При оценке фенотипа ДСТ оказалось, что в группе сравнения ни одна из женщин с легкой степенью проявлений ДСТ не соответствовала перечисленным выше фенотипам многофакторных нарушений СТ, т. е. единичные признаки ДСТ могут обнаруживаться у репродуктивно здоровых женщин, но у них отсутствует системная вовлеченность органов и систем. В основной группе у 4 (12,9 ± 9,7 %) женщин с признаками ДСТ мы также не установили системной вовлеченности органов и систем, у 27 женщин (87,1 ± 6 %) вовлеченность в патологический процесс органов и систем была установлена, т. е. пациенты с ДСТ достоверно чаще встречались в группе женщин с привычным выкидышем ( $p < 0,001$ ) (рисунок 3).

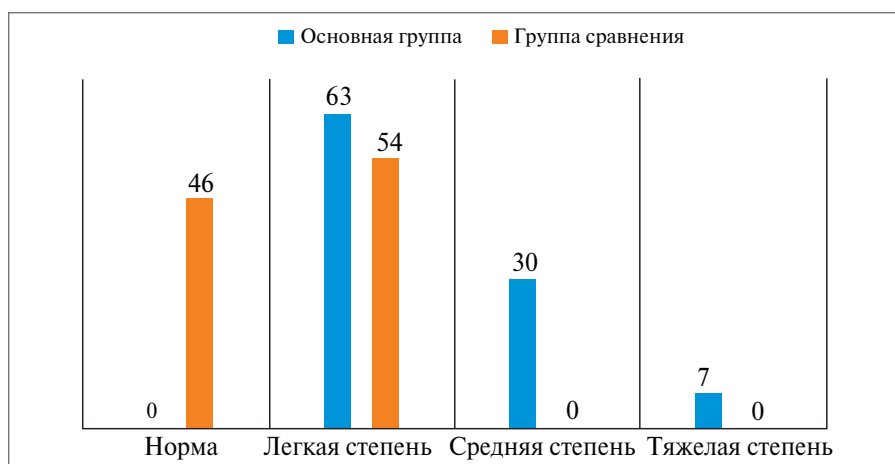


Рисунок 2 — Степень проявления признаков ДСТ у женщин с невынашиванием беременности (основная группа) и репродуктивно здоровых женщин (группа сравнения), %

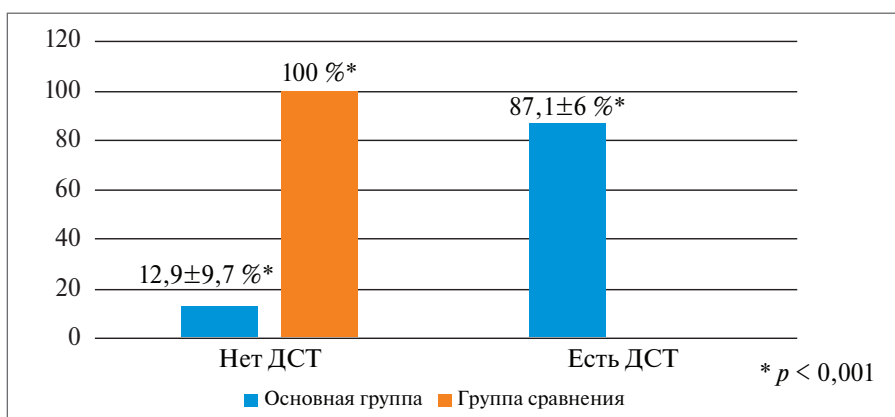


Рисунок 3 — Отображение распространенности ДСТ в группе женщин с привычным выкидышем (основная группа) и репродуктивно здоровых женщин (группа сравнения), %

Среди пациентов основной группы с ДСТ марфаноподобный фенотип установлен у 5 женщин ( $19 \pm 8 \%$ ), неклассифицируемый фенотип у 22 женщин ( $81 \pm 8 \%$ ), элерсоподобный фенотип не был диагностирован ни у одной пациентки.

**Заключение.** Представленные в работе данные распространенности ДСТ среди женщин репродуктивного возраста позволили сделать следующие выводы:

1. Женщины с привычным выкидышем чаще сталкиваются с нарушениями менструального цикла ( $71 \pm 8 \%$ ) и сопутствующей патологией (ИЦН  $19,0 \pm 7,0 \%$ , воспалительные болезни женских тазовых органов, вызванные хламидиями  $16 \pm 6,7 \%$ , гиперпролактинемия  $29 \pm 8,3 \%$ , СПКЯ  $16 \pm 6,7 \%$ , АФС  $22,6 \pm 7,6 \%$ ) по сравнению с репродуктивно здоровыми женщинами ( $p < 0,05$ ).

2. Большинство женщин с привычным выкидышем имели легкую степень проявления ДСТ —  $63 \pm 9 \%$ ,  $30 \pm 9 \%$  имели среднюю степень проявления ДСТ и  $7 \pm 5 \%$  — тяжелую.

3. Наибольшее количество женщин основной группы по критериям диагностики фенотипа многофакторных нарушений СТ были отнесены к неклассифицируемому фенотипу —  $81 \pm 8 \%$ ,  $19 \pm 8 \%$  — к марфаноподобному.

4. У репродуктивно здоровых женщин мы также обнаружили признаки ДСТ легкой степени —  $54 \pm 10 \%$ , однако в этой группе не было выявлено женщин со средней или тяжелой степенью проявления ДСТ. Кроме того, среднее количество набранных баллов в этой группе ( $14 \pm 1,6$  балл) было достоверно ниже, чем у женщин основной группы ( $17 \pm 3,8$ ), ( $p = 0,003$ ).

### Список цитированных источников

1. Kolte, A. M. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group / A. M. Kolte [et al.] // Hum Reprod. — 2015. — Vol. 30 (3) — P. 495–498.
2. Неразвивающаяся беременность / под ред. В.Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 176 с.
3. Munro, M. G. FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions / M. G. Munro, H. O. D. Critchley, I. S. Fraser // J. Gynaekol. Obstet. — 2018. — Vol. 143 (3) — P. 393–408.
4. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани : Национальные клинические рекомендации / Е. Л. Трисветова [и др.]. — Минск, 2014. — 75 с.
5. Чемоданов, В. В. Анкетирование индивидов для выявления дисплазии соединительной ткани / В. В. Чемоданов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 2–1. — С.—14.
6. Наднациональные (международные) рекомендации ЕАТ /БНОК // РНМОТ по наследуемым аневризмам и расслоениям грудной аорты утверждены на II Съезде Евразийской ассоциации терапевтов 19 мая 2016 года, г. Ереван. — с. 88.
7. Devereux, R. B. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons  $\geq 15$  years of age / R. B. Devereux [et. al.] // Am J. Cardiol 2012. — Vol. 110 — P. 1189–1194.

## Prevalence of connective tissue dysplasia among women with habitual miscarriage

*Hrudnitskaya E. N., Voskresenskiy S. L.*

*State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”,  
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the results of identifying the occurrence of various causes of habitual miscarriage in the examined women of reproductive age. The features of the functioning of the reproductive system and signs of systemic involvement of connective tissue in women with two or more spontaneous abortions in the anamnesis and reproductively healthy women were evaluated. It was found that menstrual cycle disorders, Ischemic-cervical insufficiency, chlamydia infection, hyperprolactinemia, Polycystic ovary syndrome and Antiphospholipid syndrome were more common in the group of women with habitual miscarriage ( $p < 0.05$ ). When assessing the Connective tissue dysplasia phenotype, it turned out that in





the group of reproductively healthy women, none of the women corresponded to the phenotypes of multifactorial CT disorders, in the group of women with habitual miscarriage, 4 ( $12.9 \pm 9.7$  %), 27 women ( $87.1 \pm 6$  %) were found to be involved in the pathological process of organs and systems. Connective tissue dysplasia can be considered as one of the causes of habitual miscarriage.

**Keywords:** habitual miscarriage, connective tissue dysplasia.

Поступила 29.08.2022

УДК 616.9:579.862-036.2-082.4-053.2

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Соколова М. В.<sup>1</sup>, Ханенко О. Н.<sup>2</sup>, Романова О. Н.<sup>3</sup>, Тонко О. В.<sup>2</sup>,  
Коломиец Н. Д.<sup>2</sup>, Лазарь М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение здравоохранения «Детская городская инфекционная клиническая больница»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Одним из ведущих микроорганизмов, вызывающих широкий спектр клинических форм заболеваний у детей, является *Streptococcus pneumoniae*. Введение политики сдерживания текущей пандемии COVID-19 и кампаний по информированию общественности на первых этапах привело к сокращению опасных для жизни инвазивных заболеваний во многих странах мира. Однако реальная роль тяжелых бактериальных инфекций на фоне пандемии остается не изученной. Настоящее исследование охватывает два периода: допандемический (2016–2017 гг.) и пандемический (2020–2021 гг.).

**Ключевые слова:** *Streptococcus pneumoniae*, пневмококковая инфекция, эпидемиология, дети, инвазивные и неинвазивные формы заболевания, пандемия COVID-19.

**Введение.** *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) оказывает существенное влияние на здоровье детей во всем мире, колонизируя носоглотку 27–65 % популяции детей, при этом являясь причиной как неинвазивных, так и инвазивных пневмококковых заболеваний, особенно в условиях иммунодефицита или дисбаланса микрофлоры. По опубликованным данным, при инфекциях нижних дыхательных путей в 195 странах в 2016 г. *S. pneumoniae* был причиной 341 029 смертей детей в возрасте до 5 лет [1]. Самые высокие показатели заболеваемости регистрируются среди детей младше 2 лет, а доля летальных исходов у детей до 5 лет составляет 40 % [2].

Эпидемиологические, клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что некоторые вирусы тоже могут повышать восприимчивость к пневмококковой инфекции.

Глобальным прорывом в профилактике пневмококковой инфекции явилось создание пневмококковых вакцин (полисахаридных и конъюгированных), что позволило существенно снизить заболеваемость, особенно среди детей. Тем не менее, применение полисахаридных вакцин не уменьшает пневмококкового носительства [3]. В мире насчитывают 96 различных серотипов *S. pneumoniae*, которые сгруппированы в 46 серогрупп в соответствии с иммунологическим сходством их капсулярных полисахаридов, именно серотип возбудителя определяет тяжесть заболевания. Из них десять серогрупп ответственны за самые тяжелые детские инфекции. Приблизительно 80 % тяжелых инвазивных форм пневмококковой инфекции вызываются 20 серотипами, а 13 серотипов ответственны за возникновение 70–75 % случаев заболевания. Серотипы 1, 3, 6, 14, 19 и 23 признаны наиболее доминирую-

щими. Распространенность заболевания, вызванного циркулирующими серотипами, различается во времени, в зависимости от возраста населения, этнической принадлежности и географии. Эпидемиологические исследования показали, что текущие случаи пневмококковой инфекции после введения в гражданский оборот вакцины, в основном связаны с серотипами, отличными от штаммов, входящих в состав используемых вакцин [3]. В клинической практике лабораторная диагностика остается основным компонентом любого исследования этиологии инфекционного заболевания. Недавние достижения в диагностических технологиях привели к внедрению новых методов, которые значительно улучшили способность идентифицировать микроорганизмы. Однако определение этиологии целого ряда нозологических форм остается сложной задачей, особенно у детей. Во многом это связано с трудностями при сборе образцов и проблемами с интерпретацией наличия патогенов как причинно-следственной связи с заболеванием. Поскольку растущая распространенность пневмококковой инфекции связана с заменой доминирующих серотипов и опасениями, с формированием у пневмококков множественной лекарственной устойчивости, скорость и качество диагностических исследований непосредственно связаны с адекватным назначением антибиотиков и других лекарственных препаратов. На фоне текущей пандемии COVID-19 также неясно, какую роль играют сопутствующие инфекции и/или суперинфекции у пациентов с инфекцией COVID-19 [4]. Таким образом, понимание распространенности пневмококковой инфекции среди детского населения является актуальной задачей в педиатрической практике.

**Цель работы** — определение структуры, частоты встречаемости и демографических характеристик у госпитализированных с пневмококковой инфекцией детей в период пандемии COVID-19 и до нее.

**Материалы и методы.** Комплексное изучение клинко-эпидемиологических особенностей пневмококковых инфекций у детей было выполнено на базе УЗ «Детская городская инфекционная клиническая больница» г. Минска. Объектом исследования явились дети с различными клиническими формами пневмококковой инфекции, госпитализированные в стационар в период 2020–2021 гг. и 2016–2017 гг. Всего в исследование включены 182 пациента детского возраста с диагнозом

пневмококковой инфекции, госпитализированные в стационар в период 2020–2021 гг. и 344 пациента — в 2016–2017 гг. Условиями включения пациентов в исследование явилось: возраст до 18 лет, наличие клиники пневмококковой инфекции и обнаружение *S. pneumoniae* классическим бактериологическим методом.

В основу сбора необходимой информации для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа клинко-эпидемиологических особенностей пневмококковых инфекций у детей включены данные из первичной медицинской документации пациентов, вносимые в специально разработанные карты.

Полученные цифровые данные обработаны с использованием методов статистики, адекватных поставленным задачам и объемам выборочных совокупностей. Для оценки частоты и структуры изучаемых явлений рассчитывали относительные показатели ( $p$ ) со статистическими ошибками ( $Sp$ ). Различия между сравниваемыми относительными величинами определяли по значению  $t$ -критерия Стьюдента и уровню значимости ( $P$ ), сравнивая его с критической величиной для соответствующего объема выборки.

**Результаты и их обсуждение.** В условиях пандемического распространения COVID-19 из 182 детей с диагнозом пневмококковой инфекции, находившихся на стационарном лечении в 2020–2021 гг., преобладали пациенты в возрасте до 3 лет, на долю которых пришлось 2/3 госпитализированных лиц (121 человек или  $66,5 \pm 3,5$  %). При этом доля детей с пневмококковой инфекцией в возрастных группах 0–1 год, 1–3 года и 3–7 лет была одинаковой, составив  $33,5 \pm 3,5$  %,  $33,0 \pm 3,5$  % и  $30,8 \pm 3,4$  % соответственно ( $P > 0,05$ ) (таблица 1).

В 2020–2021 гг. количество госпитализированных с пневмококковой инфекцией детей старших возрастных групп было наименьшим. Всего за два года наблюдений на стационарном лечении в связи с инфекцией, обусловленной *S. pneumoniae*, находилось только 5 детей в возрасте от 7 до 14 лет, в том числе один ребенок в 2020 г. и 4 пациента в 2021 г. Тогда как обращаемость за медицинской помощью пациентов из числа детей 14 лет и старше и потребовавшая их госпитализацию за годы наблюдения не регистрировалась вовсе.

В возрастной структуре 344 детей с инфекционными заболеваниями пневмококковой

этиологии, находившихся на стационарном лечении в допандемический период инфекции COVID-19 (в 2016–2017 гг.), также отмечалось

преобладание детей до 3 лет, на долю которых пришлось 270 человек или  $78,5 \pm 2,2$  % (таблица 1).

Таблица 1 — Возрастной состав детей с диагнозом пневмококковой инфекции, находившихся на стационарном лечении

Возраст, годы	Количество пациентов			
	2020–2021 гг.		2016–2017 гг.	
	абс.	$p \pm Sp, \%$	абс.	$p \pm Sp, \%$
0–1	61	$33,5 \pm 3,5$	86	$25,0 \pm 2,3$
1–3	60	$33,0 \pm 3,5$	184	$53,5 \pm 2,7$
3–7	56	$30,8 \pm 3,4$	67	$19,5 \pm 2,1$
7–14	5	$2,7 \pm 1,2$	6	$1,7 \pm 0,8$
14 и старше	0	0	1	$0,3 \pm 0,3$
Итого	182	100,0	344	100,0

В 2016–2017 гг. самой многочисленной (184 ребенка или  $53,5 \pm 2,7$  %), и, следовательно, самой уязвимой являлась возрастная группа детей от 1 года до 3 лет, превышая в 2,1 раза количество госпитализированных детей возрастной группы до 1 года ( $p < 0,05$ ), и в 2,7 раза — в возрасте 3–7 лет ( $p < 0,05$ ).

По мере взросления доля детей, госпитализированных в стационар с пневмококковой инфекцией, снижалась. Если за два года наблюдения в допандемический период COVID-19 из 344 детей с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, на долю лиц возрастной

группы от 3 до 7 лет приходилось 67 человек или  $19,5 \pm 2,1$  %, то количество госпитализированных детей от 7 до 14 лет составило 6 человек, а старше 14 лет — только один ребенок.

В гендерной структуре 344 детей с пневмококковыми инфекциями, госпитализированными в стационар в 2016–2017 гг. 198 человек или  $57,3 \pm 2,7$  % составили мальчики и 147 лиц или  $42,2 \pm 2,7$  % — девочки, т. е. доля лиц мужского пола оказалась статистически значимо большей в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) (таблица 2).

Таблица 2 — Доля мальчиков и девочек с пневмококковыми инфекциями в четырех возрастных группах, находившихся на стационарном лечении в 2016–2017 гг.

Возраст, годы	Количество пациентов				P
	абс.		$p \pm Sp, \%$		
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	
0–1	46	40	$53,5 \pm 5,4$	$46,5 \pm 5,4$	$>0,05$
1–3	112	72	$60,9 \pm 3,6$	$39,1 \pm 3,6$	$<0,05$
3–7	36	31	$53,7 \pm 6,1$	$46,3 \pm 6,1$	$>0,05$
7 и старше	3	4	$42,9 \pm 18,7$	$57,1 \pm 18,7$	$>0,05$
Итого	197	147	$57,3 \pm 2,7$	$42,7 \pm 2,7$	$<0,05$

Наибольшая доля пациентов мужского и женского пола с инфекционными заболеваниями пневмококковой этиологии, находившихся на стационарном лечении в допандемический период инфекции COVID-19 с 2016 по 2017 г., была в возрастной группе от 1 года до 3 лет. При этом из 184 детей с пневмококковой инфекцией возрастной группы 1–3 года доля мальчиков была в 1,6 раза больше по сравнению с девочками ( $p < 0,05$ ).

При сравнении доли детей мужского и женского пола из числа 182 пациентов с пнев-

мококковыми инфекциями, госпитализированными в стационар в 2020–2021 гг., установлено, что 105 человек ( $57,7 \pm 3,7$  %) составили мальчики и 77 ( $42,3 \pm 3,7$  %) — девочки, т. е. доля мальчиков была также статистически значимо большей в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с девочками (таблица 3).

Из 60 детей возрастной группы 1–3 года, госпитализированных с пневмококковой инфекцией в 2020–2021 гг., доля мальчиков была в 2,6 раза больше по сравнению с девочками ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3 — Доля мальчиков и девочек с пневмококковой инфекцией в четырех возрастных группах, находившихся на стационарном лечении в 2020–2021 гг.

Возраст, годы	Количество				p
	абс.		p ± Sp, %		
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	
0–1 год	31	30	50,8 ± 6,4	49,2 ± 6,4	>0,05
1–3 года	42	18	70,0 ± 5,9	30,0 ± 5,9	<0,05
3–7 лет	30	26	53,6 ± 6,7	46,4 ± 6,7	>0,05
7 лет и старше	2	3	40,0 ± 21,9	60,0 ± 21,9	>0,05
Итого	105	77	57,7 ± 3,7	42,3 ± 3,7	>0,05

С клинической точки зрения различают инвазивные и неинвазивные формы пневмококковой инфекции. К инвазивным относят заболевания, при которых пневмококк выделен из стерильных в норме локусов — ликворе, крови, плевральной, перикардальной, синовиальной жидкости. Инвазивная пневмококковая инфекция реализуется в тяжелые жизнеугрожающие состояния — пневмококковую пневмонию, гнойный пневмококковый менингит, эндокардиты, мастоидиты, плевриты, сепсис. К неинвазивным относятся локально-очаговые поражения, такие как острый средний отит, синусит и другие.

По результатам проведенного исследования установлено, что из 182 госпитализированных детей с пневмококковой инфекцией в условиях пандемического распространения COVID-19 в 2020–2021 гг., инвазивные, наиболее опасные, клинические формы заболевания диагностированы только у 9 пациентов или 4,9 ± 1,6 % случаев. Основное большинство госпитализаций было связано с острым средним отитом и другими неинвазивными клиническими формами пневмококковой инфекции, на долю которых суммарно пришлось 95,1 ± 1,6 % (173 пациента).

Из 344 детей с пневмококковой инфекцией, госпитализированных в инфекционный стационар в 2016–2017 гг., на долю лиц с неинвазивными клиническими формами заболевания пришлось 87,8 ± 1,8 % (302 пациента). У 42 пациентов из 344 (12,2 ± 1,8 %) диагностированы инвазивные клинические формы заболевания.

При оценке частоты встречаемости инвазивных и неинвазивных форм пневмококковой инфекции у госпитализированных детей разных возрастных групп установлено, что в 2016–2017 гг. доля пациентов с клиникой отита была наибольшей среди лиц до года, составив 82,6 ± 4,1 %, и несколько ниже — 65,8 ± 3,5 % случаев среди госпитализированных пациентов от года до 3 лет. В 2020–2021 гг. наблюдения среди этих же возрастных групп доля детей с отитами была практически одинаковой — 68,9 ± 5,9 % среди пациентов с пневмококковой инфекцией в возрасте до года и 61,7 ± 6,3 % — в возрасте от 1 года до 3 лет (P > 0,05). Среди детей в возрасте 3–7 лет, доля лиц с отитами пневмококковой этиологии в 2016–2017 гг. и 2020–2021 гг. сохранялась на одном уровне, составив 42,9 ± 6,6 % и 43,3 ± 6,1 % соответственно (таблица 4).

Таблица 4 — Частота встречаемости инвазивных и неинвазивных форм пневмококковой инфекции у госпитализированных детей, стратифицированных по возрасту

Возраст, годы	Период наблюдения	Неинвазивные клинические формы		Инвазивные клинические формы	Итого
		Отит	Другие		
		абс./p ± Sp, %			
0–1	2020–2021 гг.	42/ 68,9 ± 5,9	16/ 26,2 ± 5,6	3/ 4,9 ± 2,8	61/ 100,0
	2016–2017 гг.	71/ 82,6 ± 4,1	11/ 12,8 ± 3,6	4/ 4,7 ± 2,3	86/ 100,0
1–3	2020–2021 гг.	37/ 61,7 ± 6,3	19/ 31,7 ± 6,0	4/ 6,7 ± 3,2	60/ 100,0
	2016–2017 гг.	121/ 65,8 ± 3,5	43/ 23,4 ± 3,1	20/ 10,8 ± 2,3	184/ 100,0



Окончание табл. 4

Возраст, годы	Период наблюдения	Неинвазивные клинические формы		Инвазивные клинические формы	Итого
		Отит	Другие		
		абс./р ± Sp, %			
3–7	2020–2021 гг.	24/ 42,9 ± 6,6	30/ 53,6 ± 6,7	2/ 3,6 ± 2,5	56/ 100,0
	2016–2017 гг.	29/ 43,3 ± 6,1	21/ 31,3 ± 5,7	17/ 25,4 ± 5,3	67/ 100,0
7 и старше	2020–2021 гг.	1/ 20,0 ± 17,9	4/ 80,0 ± 17,9	0/ 0,0	5/ 100,0
	2016–2017 гг.	0/ 0	6/ 85,7 ± 13,2	1/ 14,3 ± 13,2	7/ 100,0

Таким образом, в периоды наблюдения 2020–2021 гг. и 2016–2017 гг. острый средний отит регистрировался как основная клиническая форма пневмококковой инфекции у госпитализированных детей всех возрастных групп.

Отит — это острое или хроническое (рецидивирующее) воспаление в различных отделах уха (наружном, среднем, внутреннем), возникающее преимущественно у детей, но может быть и у взрослых. Воспалительный процесс у детей может быть связан с анатомическими особенностями строения уха в детском возрасте (слуховой трубы, слизистой оболочки среднего уха), иногда с неправильными гигиеническими мероприятиями. Острый средний отит является одним из наиболее распространенных в мире заболеваний среди детей, ведущей причиной обращений за медицинской и хирургической помощью и назначения антибиотиков. К трехлетнему возрасту у 80 % детей уже наблюдался как минимум один эпизод отита, а у детей в возрасте 6–35 месяцев в среднем наблюдается 1,1–1,9 эпизодов заболевания в год [1, 5, 6]. Заболевание может перейти в хроническую форму и вызвать потерю слуха. Отмечаются также случаи развития менингита. У детей в возрасте до 3 лет в 68 % случаев основным патогеном, вызывающим отиты, является пневмококк. Единственным профилактическим средством является введение в национальные прививочные календари вакцинации против пневмококковой инфекции. Страны, имеющие такой опыт, неоднократно сообщали о выраженной эффективности вакцинопрофилактики. К сожалению, в нашей стране согласно Национальному прививочному календарю проводится вакцинация только среди детей, относящихся к группам риска, в связи с этим требуется осмысление необходимости расширения вакцинации против пневмококковой инфекции.

В клинике отитов, обусловленных *S. pneumoniae*, по результатам настоящего исследования, как 2020–2021 гг., так и в 2016–2017 гг. преобладали случаи заболеваний с двусторонним воспалительным процессом в области среднего уха. Так, в 2016–2017 гг. из числа 221 пациента с отитами, односторонний воспалительный процесс в области среднего уха диагностирован у 59 (26,7 ± 3,0 %) пациентов и двусторонний — у 162 (73,3 ± 3,0 %) пациентов. В 2020–2021 гг. из 104 детей, госпитализированных с диагнозом острого гнойного отита пневмококковой этиологии, односторонний воспалительный процесс отмечался у 38 пациентов или в 36,5 ± 4,7 % случаев, двусторонний — у 66 (63,5 ± 4,7 %) пациентов (таблица 5).

В 2020–2021 гг. наблюдения из 66 пациентов с двусторонним гнойным отитом на долю пациентов в возрасте до 1 года и от 1 года до 3 лет пришлось наибольшее число случаев — 43,9 ± 6,1 и 37,9 ± 6,0 % соответственно. Тогда как в 2016–2017 гг. в структуре госпитализированных детей с двусторонними отитами пациенты возрастной группы 1–3 года составили около половины случаев — 55,6 ± 3,9 % (90 из 162 пациентов) и несколько меньше в возрасте до 1 года — 35,8 ± 3,8 % (58 из 162 человек).

Среди детей с односторонними отитами, обусловленными *S. pneumoniae*, и госпитализированных в 2020–2021 гг., доля пациентов в возрасте 0–1 год, 1–3 года и 3–7 лет была практически одинаковой, составив 34,2 ± 7,7 %, 31,6 ± 7,5 % и 34,2 ± 7,7 % соответственно, тогда как из 59 детей с односторонними отитами пневмококковой этиологии, госпитализированных в 2016–2017 гг., на возрастную группу от года до 3 лет пришлось 52,5 ± 6,5 % случаев заболевания.

Таблица 5 — Доля детей с односторонними и двусторонними отитами пневмококковой этиологии в четырех возрастных группах, находившихся на стационарном лечении в 2020–2021 гг. и 2016–2017 гг.

Возраст, годы	Число (абс.; $p \pm Sp$ , %) пациентов с отитами			
	Односторонний отит		Двусторонний отит	
	2020–2021 гг.	2016–2017 гг.	2020–2021 гг.	2016–2017 гг.
0–1	13; $34,2 \pm 7,7$	13; $22,1 \pm 5,4$	29; $43,9 \pm 6,1$	58; $35,8 \pm 3,8$
1–3	12; $31,6 \pm 7,5$	31; $52,5 \pm 6,5$	25; $37,9 \pm 6,0$	90; $55,6 \pm 3,9$
3–7	13; $34,2 \pm 7,7$	15; $25,4 \pm 5,7$	11; $16,7 \pm 4,6$	14; $8,6 \pm 2,5$
7 и старше	0	0	1; $1,5 \pm 1,5$	0
Итого	38	59	66	162

**Заключение.** Из 182 госпитализированных детей с пневмококковой инфекцией в условиях пандемического распространения COVID-19 в 2020–2021 гг. и 344 пациента детского возраста с инфекционными заболеваниями пневмококковой этиологии, находившиеся на стационарном лечении допандемический период инфекции COVID-19 в 2016–2017 гг. отмечалось преобладание детей до 3 лет, на долю которых в различные периоды наблюдения пришлось  $66,5 \pm 3,5$  % и  $78,5 \pm 2,2$  % госпитализированных лиц соответственно. При этом, количество детей с пневмококковой инфекцией в возрастных группах 0–1 год, 1–3 года и 3–7 лет было практически одинаковым в 2020–2021 гг. наблюдения, составив  $33,5 \pm 3,5$  %,  $33,0 \pm 3,5$  % и  $30,8 \pm 3,4$  % соответственно ( $p > 0,05$ ). В 2016–2017 годы самой многочисленной (184 ребенка или  $53,5 \pm 2,7$  %), и, следовательно, самой уязвимой, являлась возрастная группа детей от года до 3 лет, превышая в 2,1 раза количество госпитализированных детей возрастной группы до года,  $p < 0,05$ , и 2,7 раза — в возрасте 3–7 лет,  $p < 0,05$ . По мере взросления детей, доля госпитализированных в стационар пациентов с пневмококковой инфекцией, снижалась, составив для детей возрастной группы от 3 до 7 лет  $30,8 \pm 3,4$  % в 2020–2021 гг. и  $19,5 \pm 2,1$  % — в 2016–2017 гг. наблюдения, и единичными регистрируемыми случаями заболеваний у детей в возрасте 7 лет и старше.

В гендерной структуре детей с пневмококковыми инфекциями, госпитализированными в стационар в 2020–2021 гг. и в 2016–2017 гг., доля мальчиков была статистически значимо большей в сравнении с девочками в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, а наибольшая доля пациентов мужского пола

отмечалась в возрастной группе от года до 3 лет. При этом из числа детей с пневмококковой инфекцией возрастной группы 1–3 года доля мальчиков была в 2,6 раза больше по сравнению с девочками ( $p < 0,05$ ) в 2020–2021 гг. и в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) в 2016–2017 гг. наблюдения.

В условиях распространения COVID-19 в 2020–2021 гг. инвазивные клинические формы пневмококковой инфекции у госпитализированных детей регистрировались в 2,5 реже ( $P < 0,05$ ), в сравнении с допандемическим периодом наблюдения с 2016 по 2017 г.

В предпандемический период наблюдения с 2016 по 2017 г. и в условиях эпидемического распространения COVID-19 с 2020 по 2021 г. развитие клиники острого среднего отита являлось основанием для оказания медицинской помощи в условиях инфекционного стационара для более половины детей с пневмококковой инфекцией, составив  $64,2 \pm 2,6$  % и  $57,1 \pm 3,7$  % госпитализированных пациентов соответственно.

Среди пациентов с отитами пневмококковой этиологии как 2020–2021 гг. наблюдения, так и в 2016–2017 гг. преобладали случаи заболеваний с двусторонним воспалительным процессом в области среднего уха. При этом установлено, что лица с двусторонним отитом госпитализировались в 2016–2017 гг. и в 2020–2021 гг. чаще по сравнению с пациентами с односторонним воспалительным процессом в 2,8 раза и 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости введения всеобщей вакцинации детей против пневмококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок.

### Список цитированных источников

1. Pneumococcal Infections [Electronic resource] / L. M. Bush, M. T. Vazquez-Pertejo. — MSD Manual Professional, 2022. — Mode of access: <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-positive-cocci/pneumococcal-infections>. — Date of access: 02.06.2022.
2. Epidemiology characteristics of Streptococcus pneumoniae from children with pneumonia in Shanghai: A retrospective study [Electronic resource] / W. Zhao [et al.]. — Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — Mode of access: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00258>. — Date of access: 02.06.2022.
3. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А. А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2015. — Вып. 12, № 5. — С. 550–558. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1457.
4. Pneumococcal superinfection in COVID-19 patients: A series of 5 case / D. Cucchiaria [et al.] // Medicina Clínica. — 2020. — Vol. 155, № 11. — P. 502–505. DOI:10.1016/j.medcle.2020.05.028.
5. Decline in pneumococcal disease in young children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Israel associated with suppression of seasonal respiratory viruses, despite persistent pneumococcal carriage: a prospective cohort study [Electronic resource] / D. Danino [et al.]. — Clinical Infectious Diseases. — Mode of access: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1014>. — Date of access: 02.06.2022.
6. Pneumococcal Infections [Electronic resource] / L.M. Bush. — MSD Manual Professional, 2022. — Mode of access: <https://www.msmanuals.com/home/infections/bacterial-infections-gram-positive-bacteria/pneumococcal-infections>. — Date of access: 02.06.2022.
7. Случай пневмококковой септицемии после перенесенной инфекции COVID-19 у подростка / В. В. Краснов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2021. — Вып. 18, № 4. — С. 292–297. DOI: 10.15690/pf.v18i4.2295.

## Prevalence of pneumococcal infection in hospitalized children

*Sokolova M. V.<sup>1</sup>, Hanenko O. N.<sup>2</sup>, Romanova O. N.<sup>3</sup>, Tonko O. V.<sup>2</sup>,  
Kolomiets N. D.<sup>2</sup>, Lazar M. A.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Healthcare Institution “Children’s City Infectious Diseases Clinical Hospital”,  
Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”,  
Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

One of the leading microorganisms causing a wide range of clinical forms of diseases in children is *Streptococcus pneumoniae*. The introduction of policies to contain the current COVID-19 pandemic and public awareness campaigns in the early stages have led to a reduction in life-threatening invasive diseases in many countries around the world. However, the real role of severe bacterial infections during the pandemic remains unexplored. This study covers two periods: pre-pandemic (2016–2017) and pandemic (2020–2021).

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal infection, epidemiology, children, invasive and non-invasive forms, COVID-19 pandemic.

*Поступила 23.06.2022*

УДК 616.98:578.834.1SARS-CoV-2-08-06: 616.14-005.6/.7

## РЕЗУЛЬТАТЫ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫМИ ТРОМБОТИЧЕСКИМИ СОБЫТИЯМИ

*Хрыщанович В. Я.<sup>1</sup>, Павлов А. Г.<sup>1</sup>, Роговой Н. А.<sup>1</sup>, Климчук И. П.<sup>2</sup>, Нелипович Е. В.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup> Учреждение здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Артериальные и венозные тромботические события являются частым осложнением COVID-инфекции. Развитие тромботических осложнений в различных сосудистых бассейнах значительно утяжеляет течение и прогноз основного заболевания и может служить конкурирующей причиной танатогенеза. Отсутствие достоверных предикторов тромботических событий требует детального изучения и анализа клинических и лабораторных факторов для разработки диагностических алгоритмов и профилактических подходов.

**Ключевые слова:** тромбоз глубоких вен, периферический артериальный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровоснабжения, COVID-19.

**Введение.** Вспышка нового коронавирусного заболевания в 2019 г. (COVID-19), причиной которого стала инфекция тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) и объявленного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией 11 марта 2020 г., несомненно, представляет собой глобальную угрозу здоровью во всем мире. Большинство инфицированных пациентов болеют бессимптомно либо имеют легкие или умеренные респираторные признаки, однако регулярно описываются новые клинические проявления и осложнения. Потенциально фатальными осложнениями являются артериальные и венозные тромботические события, встречающиеся у пациентов с COVID-19-инфекцией [1]. Причем развитие тромботических событий наблюдается как у пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии, так и у пациентов без клинически значимых респираторных проявлений COVID-19-инфекции [2, 3, 4, 5]. Среди причин, приводящих в тромботическим осложнениям, указываются как предрасполагающие факторы поражения сердечно-сосудистой системы, характерные для пациентов старших возрастных групп, так и факторы тяжелого течения инфекционной пневмонии в виде дегидратации, гиподинамии и гиперкоагуляционного синдрома на фоне развития цитокинового шторма [1, 6, 7], а также прямая тропность возбудителя

COVID-19 инфекции к клеткам эндотелия с развитием эндотелиита и разрушением эндотелиоцитов [8]. При этом, несмотря на единство патогенетических механизмов тромботических осложнений при коронавирусной инфекции, клиническая манифестация осложнений, обусловленная бассейном поражения, разделяет потоки пациентов ввиду необходимости специализированного лечения. Как следствие, это приводит к фрагментарной оценке влияния тромботических событий на течение и исходы коронавирусной инфекции. Учитывая глобальное влияние пандемии и отсутствие достоверных прогностических критериев тромботических осложнений, требуется детальное изучение клинических и лабораторных характеристик пациентов с тромботическими осложнениями в различных артериальных и венозных бассейнах с целью последующего выявления предикторов и разработки эффективных схем профилактики.

**Цель работы** — сравнение клинического течения, лабораторных данных и результатов лечения COVID-19-ассоциированных тромботических осложнений в различных артериальных и венозных бассейнах.

**Материалы и методы.** Проведен анализ медицинских карт стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV2, находившихся на стационарном лечении в отделениях УЗ «4-я городская клиническая боль-



ница им. Н. Е. Савченко» г. Минска в период с 1 марта 2020 г. по 31 марта 2022 г. За указанный период в различных отделениях стационара получали лечение 1074 пациента с COVID-19 инфекцией. В качестве COVID-19-ассоциированных тромботических осложнений учитывали тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), острые тромбозы периферических артерий, острый коронарный синдром (ОКС), острое нарушение мозгового кровообращения ишемического типа (иОНМК). Тромботические события рассценивали как COVID-19-ассоциированные в случае первичного обращения пациента в связи с клиникой тромботического события и клинико-лабораторного подтверждения инфекции SARS-CoV-2 на этапе поступления в стационар и в случае возникновения любого из указанных тромботических событий у пациентов, находившихся на лечении в стационаре в связи с подтвержденной коронавирусной инфекцией. Пациенты, поступившие в стационар в связи с тромботическими событиями, без клинических и лабораторных признаков коронавирусной инфекции на момент поступления, у которых коронавирусная инфекция возникла в течение нахождения в стационаре не ранее 3 суток от момента поступления, не учитывались как пациенты с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями. В итоге для анализа были отобраны истории медицинских карт 112 пациентов с коронавирусной инфекцией и COVID-19-ассоциированными тромботическими событиями, что составило 10,4 % от всех пациентов с коронавирусной инфекцией, госпитализированных в отделения клиники.

При проведении анализа учитывались демографические данные пациентов, объективный статус при поступлении, данные лабораторных методов исследований (общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, кардиомаркеров, глюкозы и лактата), результаты рентгенологического/томографического ис-

следования грудной клетки, локализацию и тяжесть тромботических осложнений, продолжительность стационарного этапа лечения и исход заболевания.

Статистический анализ проведен с использованием программного пакета Statistica 6.0 StatSoft, Inc. Применяли методы описательной статистики для нормально и ненормально распределенных величин. Сопоставляли нормально распределенные признаки с использованием  $t$ -критерия Стьюдента и критерия Манна — Уитни для сравнения показателей с ненормальным распределением. Сравнение процентных долей с исследуемых группах проводили при помощи критерия Пирсона. Количественные переменные представлены либо как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $m \pm SD$ ) для нормально распределенных данных, либо как медиана [Q1, Q3] для ненормально распределенных данных в обеих группах. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** За период наблюдения в стационаре находились на лечении 19/112 (17 %) пациентов с венозными COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями и 93/112 (83 %) пациента с артериальными тромботическими осложнениями. Среди пациентов с артериальными COVID-ассоциированными тромботическими событиями преобладали пациенты с ОКС — 61 пациент (50 % от общего числа COVID-ассоциированных тромбозов или 65,6 % всех артериальных). Острые ишемические нарушения мозгового кровообращения были отмечены у 27 пациентов с коронавирусной инфекцией (24,1 % всех тромботических событий или 29 % всех артериальных тромбозов). Доля периферических артериальных тромбозов составила 5,4 %. На долю ТГВ и ТЭЛА пришлось 17 % всех тромботических событий. Демографические характеристики пациентов с различными COVID-19-ассоциированными тромботическими событиями представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Демографические характеристики пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями

Показатель	ТГВ	ТЭЛА	Периферический артериальный тромбоз	иОНМК	ОКС
Встречаемость событий, $n$	12	7	5	27	61
Возраст, лет	56,92 $\pm$ 16,3	76,29 $\pm$ 9,64	69,8 $\pm$ 14,92	68,04 $\pm$ 12,86	70,93 $\pm$ 12,29
Мужчин, $n$ (%)	10 (83,3)	4 (57,14)	2 (40)	11 (44,4)	38 (62,3)

При кажущихся большими различиях в частоте тромботических осложнений различной локализации у мужчин и женщин, достоверным оказалось лишь более частое развитие у мужчин ТГВ в сравнении с более редким возникновением ишемического ОНМК ( $p < 0,05$ ). При попарном сопоставлении частоты развития различных тромботических осложнений других достоверных гендерных отличий выявлено не было.

Также было установлено, что развитие ТГВ характерно для относительно более молодых пациентов, причем это различие оказалось достоверным в сравнении со всеми остальными вариантами тромботических осложнений. В

то время как между пациентами с осложнениями COVID-19-инфекции в виде ТЭЛА, иОНМК, периферических артериальных тромбозов и ОКС достоверных возрастных отличий не установлено ( $p > 0,05$ ).

Для возможности сравнения подгрупп пациентов по тяжести пневмонии результаты описания рентгено-томографической картины лёгких были представлены в цифровом виде в баллах следующим образом: отсутствие данных за пневмонию — 0, пневмония легкой степени — 1, средней — 2, среднетяжелой — 3, тяжелой — 4. Данные анализа клинико-рентгенологических и лабораторных показателей приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Лабораторные и клинико-инструментальные характеристики пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями

Показатель	ТГВ ( $n = 12$ )	ТЭЛА ( $n = 7$ )	Периферический артериальный тромбоз ( $n = 5$ )	иОНМК ( $n = 27$ )	ОКС ( $n = 61$ )
Тяжесть пневмонии, балл	$1,5 \pm 0,86$ $n = 6$	$1,83 \pm 0,75$ $n = 6$	$2,66$ $n = 3$	$2,05 \pm 0,6$ $n = 20$	$2,38 \pm 0,63$ $n = 39$
Лейкоциты, $10^9/л$	$9,82 \pm 3,19$ $n = 12$	$9,26 \pm 3,39$ $n = 7$	$13,85 \pm 6,71$ $n = 5$	$8,81 \pm 4,56$ $n = 27$	$10,39 \pm 4,85$ $n = 59$
Тромбоциты, $10^9/л$	$199,08 \pm 84,72$ $n = 12$	$192,29 \pm 112,07$ $n = 7$	$284,2 \pm 182$ $n = 5$	$253 \pm 12,95$ $n = 27$	$211,1 \pm 86,03$ $n = 59$
С-реактивный белок, мг/л	$15,68$ [4,55; 25,43] $n = 9$	$30,78$ [11,38; 118,03] $n = 4$	$52,96$ [20,82; 76,39] $n = 3$	$65,68$ [8,7; 104,66] $n = 20$	$42,55$ [12,26; 109,85] $n = 49$
АЧТВ, с	$37,57 \pm 17,75$ $n = 12$	$35,9 \pm 7,07$ $n = 7$	$32,345 \pm 5,55$ $n = 5$	$32,77 \pm 5,99$ $n = 27$	$33,03 \pm 10,37$ $n = 34$
Протромбиновое время, сек	$12,24 \pm 1,66$ $n = 11$	$16,07 \pm 6,81$ $n = 7$	$12,46 \pm 2,16$ $n = 5$	$12,740 \pm 2,76$ $n = 27$	$12,76 \pm 2,19$ $n = 37$
Фибриноген, г/л	$5,10 \pm 1,12$ $n = 12$	$6,07 \pm 1,52$ $n = 7$	$4,89 \pm 1,61$ $n = 5$	$6,05 \pm 1,52$ $n = 27$	$5,86 \pm 1,48$ $n = 37$
D-димер, нг/мл	$746$ [338; 2950] $n = 6$	$2400$ [1574; 3300] $n = 4$	$1291$ [498; 2084] $n = 2$	$851$ [328; 1942] $n = 19$	$484$ [238; 670] $n = 23$

Изменения лабораторных показателей продемонстрировали разнородный рост в различных группах пациентов с COVID-19-ассоциированными тромботическими осложнениями, при этом в большинстве случаев различия оказались недостоверными между группами ( $p > 0,05$ ). В то же время статистически значимые различия выявлены в показателе тяжести пневмонии у пациентов с ТГВ и иОНМК ( $p = 0,019$ ) и ТГВ и ОКС ( $p = 0,0033$ ). Из стандартных лабораторных показателей воспалительной реакции достовер-

ных различий между группами не установлено. Среди гематологических показателей, отражающих функцию свертывающей системы, отмечен более высокий уровень фибриногена у пациентов с развившимся на фоне коронавирусной инфекции иОНМК в сравнении с пациентами с ТГВ ( $p = 0,019$ ), а также более высокий уровень D-димера у пациентов с ТЭЛА в сравнении с пациентами с иОНМК и ОКС ( $p = 0,028$  и  $p = 0,0095$  соответственно). Появление достоверных отличий по показателю D-димера в данном случае, вероятно, объяс-

няется массивностью тромботического процесса и бóльшим количеством продуктов деградации фибрина, тогда как при иОНМК и ОКС ишемическое состояние может развиваться на фоне минимального объема тромбообразования или даже без него. А поскольку D-димер является индикатором уже состоявшегося тромботического процесса, то его прогностическая ценность в данном случае минимальна. По остальным показателям лабораторные отличия между группами оказались не значимы.

Ввиду острого характера развивающихся на фоне тромботических событий изменений органов-мишеней, ряду пациентов потребовались хирургические вмешательства по сроч-

ным и экстренным показаниям. Так, хирургическое вмешательство для профилактики ТЭЛА было выполнено одному пациенту с ТГВ (8,3 %), чрескожные коронарные вмешательства выполнены у 21 пациента с ОКС (34,4 %), попытки хирургического восстановления периферического артериального кровоснабжения у 4 пациентов с артериальным тромбозом конечностей (80 %). Сочетание тяжелого течения коронавирусной инфекции, поражения органов-мишеней тромботическими осложнениями и хирургическая травма значимо утяжеляли течение основного заболевания и прогноз, нередко становясь фатальными. Клинические исходы стационарного лечения пациентов приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Клинические исходы стационарного этапа лечения пациентов с COVID-ассоциированными тромботическими осложнениями

Показатель	ТГВ (n = 12)	ТЭЛА (n = 7)	Периферический артериальный тромбоз (n = 5)	иОНМК (n = 27)	ОКС (n = 61)
Продолжительность лечения (койко-дней)	11,58 ± 9,34	10,14 ± 7,93	15,20 ± 8,67	13,85 ± 7,53	11,96 ± 6,83
Хирургические вмешательства, n (%)	1 (8,33)		4 (80)	2 (7,4)	21 (34,4)
Летальность (%)	8,33	42,6	40	33,3	44,3
Послеоперационная летальность (%)	0		50	100	57,1
Продолжительность лечения выживших (койко-дней)	12,27 ± 9,47	15,5 ± 5,8	20,0 ± 6,24	13,83 ± 7,48	15,82 ± 4,79

Прямое сравнение продолжительности лечения при различных тромботических осложнениях COVID-19 инфекции было бы некорректным, однако обращает на себя внимание низкая продолжительность лечения пациентов с ТЭЛА. К сожалению, указанное снижение продолжительности стационарного пребывания пациентов этой группы обусловлено высоким уровнем ранней летальности. При оценке продолжительности лечения выживших пациентов, этот эффект нивелируется. Следует отметить, что тенденция к относительно ранней летальности пациентов отмечена во всех группах COVID-19-ассоциированных тромботических осложнений, за исключением пациентов с иОНМК. При сравнении летальности в группах пациентов с различными COVID-19-ассоциированными тромботическими осложнениями, несмотря на кажущуюся низкую летальность пациентов с ТГВ, статистически

значимых различий установлено не было как между отдельными группами, так и при сравнении летальности в комбинированных группах артериальных и венозных тромботических осложнений ( $p > 0,05$  для всех вариантов).

**Заключение.** На основании проведенного анализа медицинских карт стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, находившихся на стационарном лечении, можно сделать следующие выводы:

1. Развитие COVID-ассоциированных тромботических осложнений значимо утяжеляет течение и прогноз вирусного заболевания, сопровождаясь высокой внутригоспитальной летальностью и в особенности послеоперационной летальностью.

2. Артериальные тромботические осложнения возникают в более старшей возрастной группе пациентов, что объясняется, среди

прочего, накопленным с возрастом артериальной патологии.

3. Стандартные клинические и лабораторные показатели не демонстрируют значимых различий между группами пациентов с тромботическими осложнениями артериального и венозного генеза и различной локализации, что

не позволяет использовать их в качестве прогностических или дифференциальных предикторов и требует более глубокого изучения гемореологических показателей крови и оценки более широкого спектра клинических факторов у пациентов с COVID-19 инфекцией.

### Список цитированных источников

1. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis/ F. A. Klok [et al.] // *Thromb. Res.* — 2020. — Jul., 191. — P. 148–150. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.

2. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up / B. Bikdeli [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2020. — Jun., 16; № 75(23). — P. 2950–2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

3. COVID-19 Infection and Arterial Thrombosis: Report of Three Cases / B. Singh [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* — 2021. — Jan., 70. — P. 314–317. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.08.115.

4. Acute limb ischemia as sole initial manifestation of SARS-CoV-2 infection. J / O. Thompson [et al.] // *J. Vasc. Surg. Cases. Innov. Tech.* — 2020. — Dec., 6(4). — P. 511–513. DOI: 10.1016/j.jvscit.2020.07.017.

5. Femoral Arterial Thrombosis in a Young Adult after Nonsevere COVID-19 / F. Veyre [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* — 2020. — Nov., 69. — P. 85–88. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.07.013.

6. Jose, R. J. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation / R. J. Jose, A. Manuel // *Lancet. Respir. Med.* — 2020. — Jun. 8(6). — e46-e47. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.

7. Ahmed, S. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad / S. Ahmed, O. Zimba, A. Y. Gasparyan // *Clin. Rheumatol.* — 2020. — Sep., 39(9). — P. 2529–2543. DOI: 10.1007/s10067-020-05275-1.

8. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga [et al.] // *Lancet.* — 2020. — May, 2; 395(10234). — P. 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

## In-hospital treatment outcomes of patients with COVID-19-related thrombotic events

*Khryshchanovich V.<sup>1</sup>, Pavlov A.<sup>1</sup>, Rogovoy N.<sup>1</sup>, Klimchuk I.<sup>2</sup>, Nelipovich E.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Health Care Institution 4<sup>th</sup> City Clinical Hospital named after N. E. Savchenko, Minsk, Republic of Belarus*

Arterial and venous thrombotic events are common complications of COVID infection. Thrombotic complications of various location severely exacerbates course of infection disease and it's prognosis and could be a competing cause of thanatogenesis. An absence of accurate predictors of thrombotic events necessitates comprehensive assessment and analysis of clinical and laboratory issues for development of diagnostic algorithms and prophylactic procedures.

**Keywords:** deep venous thrombosis, peripheral arterial thrombosis, pulmonary embolism, acute coronary syndrome, Acute Cerebrovascular Event, COVID-19.

*Постуила 21.06.2022*





УДК[618.179+618.3]-056.52

## РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ, ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Недосейкина М. С.<sup>1</sup>, Мартусевич В. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение «Гомельская областная клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь

**Реферат.** Ожирение ассоциировано с неблагоприятными последствиями для репродуктивной системы. Целью нашего исследования было изучение репродуктивной функции, особенностей течения беременности и родов у женщин с ожирением, а также влияния типа ожирения на репродуктивные процессы. Установлено, что ожирение матери ассоциировано с нарушением менструальной функции, осложненным течением беременности и родов. Наибольшая частота осложнений беременности отмечена среди женщин с андрогенным типом ожирения.

**Ключевые слова:** ожирение, беременность, роды, метаболический синдром.

**Введение.** Урбанизация и повышение уровня жизни привели мир к парадоксальной проблеме — к ожирению. Каждый пятнадцатый житель планеты Земля в своей медицинской документации имеет диагноз ожирения. Всемирная организация здравоохранения считает, что масштабы проблемы гораздо больше [1]. Пандемия COVID-19 в очередной раз доказала, что ожирение является значительным фактором тяжелого течения сопутствующей инфекции и неблагоприятного исхода [2].

Имеется прямая взаимосвязь между величиной массы тела и выраженностью нарушений репродуктивной системы, варьирующих от недостаточности лютеиновой фазы до ановуляции, что способствует бесплодию. При наступлении беременности у пациентов с ожирением развиваются осложнения: невынашивание беременности, многоводие, гипотрофия плода, преэклампсия и послеродовые кровотечения. Ожирение и осложненное течение беременности в свою очередь способствуют патологии родового процесса: аномалии родовой деятельности, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, а следовательно, и высокая частота оперативных вмешательств [3, 4].

Тем не менее, пациенты с ожирением представляют собой гетерогенную группу, в которой с разной частотой встречаются как физиологическая беременность, так и патология беременности и родов. Наиболее вероятным критерием прогноза нам представляется тип

ожирения, что требует проведения дальнейших исследований.

**Цель работы** — изучение функции репродуктивной системы и особенностей течения беременности у женщин с избыточной и нормальной массой тела, а также оценка влияния типа ожирения на развитие осложнений беременности и родов.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование медицинской документации (история родов, диспансерная карта беременной) 120 женщин с одноплодной беременностью, госпитализированных в родильное отделение Учреждения «Гомельская областная клиническая больница». Все пациенты включены в исследование после получения их добровольного согласия на обработку персональных данных и информации из медицинской документации.

Сформировано две группы: основная группа — 60 женщин с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) от 25,0 кг/м<sup>2</sup> и выше), группа сравнения — 60 беременных с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>.

В группах изучали следующие показатели: параметры репродуктивной функции, возраст на момент родоразрешения, ИМТ до наступления беременности и перед родами, наличие экстрагенитальной патологии, наличие осложнений беременности и родов, способ родоразрешения, кровопотерю после родов, вес новорожденного и его оценку по шкале Апгар на первой и пятой минутах. В беседе с пациенткой оценивали тип ожире-

ния (андрогенный, гинекоидный, смешанный).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программы MedCalc 10.2.0.0 (Maria Kerke, Бельгия). Для описания признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее значение признака (*M*), среднее квадратичное отклонение (*SD*). Для описания признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли следующие критерии — медиана (*Me*), 25 и 75 перцентили (25–75 %). Данные представлены *Me*; 25–75 %. Для описания качественных признаков применяли долю и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ), рассчитанный по методу Клопера — Пирсона (*p* %; 95% ДИ). Парное межгрупповое сравнение признаков, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали по критерию Манна — Уитни. Общее межгрупповое различие для качественных признаков рассчитывали с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса на непрерывность, для малых выборок использовали точный критерий Фишера (ТКФ). Исследование связи бинарного признака с количественными показателями

проведено с использованием метода логистической регрессии (рассчитан показатель  $\beta$ , ОР и 95% ДИ).

Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст беременных основной группы составил  $30,9 \pm 5,3$  года, а в группе сравнения —  $29,4 \pm 4,9$  лет. Тем не менее, в основной группе большинство женщин были старше 30 лет (67 %;  $n = 60$ ) против 13 (22 %; 12–34) беременных в группе сравнения ( $\chi^2 = 22,8$ ;  $p < 0,0001$ ).

Среди пациенток с избыточной массой тела в четверти случаев отмечены нарушения менструальной функции (15; 25 %; 15–38) против 3 (5 %; 1–14) случаев в группе сравнения ( $\chi^2 = 7,9$ ;  $p = 0,005$ ). Аномальное маточное кровотечение (АМК) у одной пациентки с избыточной массой тела сочеталось с вторичной дисменореей, в последующем у нее была диагностирована интерстициальная миома матки. Структура нарушений менструальной функции представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Структура нарушений менструальной функции в группах исследования, *n* (*p* %; 95% ДИ)

Нарушение менструальной функции	Основная группа ( <i>n</i> = 60)	Группа сравнения ( <i>n</i> = 60)
АМК	9 (15 %; 7–27)*	1 (2 %; 0–9)
Олигоменорея	6 (10 %; 4–21)**	0
Дисменорея	1 (2 %; 0–9)	2 (3 %; 0–12)

\* Статистически значимое различие по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ ( $\chi^2 = 5,3$ ;  $p = 0,02$ );

\*\* Статистически значимое различие по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ (ТКФ,  $p = 0,03$ ).

В группах исследования выявлено по одному случаю первичного бесплодия, которые потребовали использования вспомогательных репродуктивных технологий: у женщины с ожирением диагностировано ановуляторное бесплодие, а в группе сравнения причиной бесплодия был мужской фактор.

Большинство пациентов обеих групп были повторнобеременными (79 %;  $n = 120$ ;  $\chi^2 = 79,4$ ;  $p < 0,0001$ ). У наибольшей доли (36; 60 %; 47–72) женщин основной группы в анамнезе было 3 и более родов по сравнению с 15 (25 %; 15–38) пациентками с нормальной массой тела ( $\chi^2 = 13,6$ ;  $p = 0,0002$ ). Самопроизвольное прерывание предыдущей беременности выявлено в 8 (13 %; 6–25) случаев в основной группе и

в 9 (15 %; 7–27) в группе сравнения. Медицинское прерывание предыдущей беременности до 12 недель по желанию пациентов отмечено у 18 (30 %; 19–43) женщин с избыточной массой тела и у 6 (10 %; 4–21) при нормальной массе тела ( $\chi^2 = 6,3$ ;  $p = 0,01$ ).

До наступления данной беременности ИМТ в основной группе составил  $29,7 (25,9; 31,6)$  кг/м<sup>2</sup>, а в группе сравнения  $21,0 (19,6; 22,9)$  кг/м<sup>2</sup> ( $Z = -7,7$ ;  $p < 0,0001$ ). Данный тренд сохранялся на протяжении беременности и к моменту родов отмечены следующие значения ИМТ: у беременных с избыточной массой  $31,2 (28,6; 34,2)$  кг/м<sup>2</sup> по сравнению с пациентками с нормальной массой тела  $22,5 (21,2; 24,8)$  кг/м<sup>2</sup> ( $Z = -7,0$ ,  $p < 0,0001$ ).

Но медиана прибавки массы тела за беременность была меньше в основной группе 5 (2; 9) кг против 10 (7; 13) кг в группе сравнения ( $Z = 3,5$ ,  $p = 0,0004$ ). Это может быть связано с тем фактом, что у 7 (12 %;  $n = 60$ ) пациентов на протяжении беременности не было прибавки массы тела, отмечено снижение массы тела (максимально до 7 кг у одной из пациенток).

Типы ожирения в основной группе были представлены равномерно: гинекоидный тип диагностирован у 23 (38 %; 26–52) женщин, андрогенный — у 16 (27 %; 16–40) пациентов, смешанный тип встречался в 21 (35 %; 23–48) случае.

У большей доли женщин с избыточной массой тела беременность наступила на преморбидном фоне: у 37 (62 %; 48–74) пациентов имела экстрагенитальная патология (артериальная гипертензия, хронический пиелонеф-

рит, желчекаменная болезнь, эндокринные заболевания) по сравнению с 10 (17 %; 8–29) женщинами с нормальной массой тела ( $\chi^2 = 23,6$ ;  $p < 0,0001$ ). У 30 (81 %;  $n = 37$ ) беременных основной группы с экстрагенитальной патологией отмечен симптомокомплекс метаболического синдрома ( $\chi^2 = 26,2$ ;  $p < 0,0001$ ). В последующем у 11 (18 %; 10–30) из них во время беременности диагностировано нарушение толерантности к глюкозе. В группе сравнения гестационный сахарный диабет диагностирован у 3 (8 %; 3–18) беременных ( $\chi^2 = 3,9$ ;  $p = 0,046$ ).

В целом у женщин с избыточной массой тела беременность протекала с осложнениями, которые были отмечены у половины беременных (50 %) с ожирением против 17 (28 %; 18–41) пациентов в группе сравнения ( $\chi^2 = 5,1$ ;  $p = 0,03$ ). Основные осложнения периода гестации представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Основные осложнения беременности у женщин с ожирением и при нормальном ИМТ,  $n$  ( $p$  %; 95% ДИ)

Осложнение	Основная группа ( $n = 60$ )	Группа сравнения ( $n = 60$ )	Уровень статистической значимости
Рвота беременных	4 (7 %; 2–16)	6 (10 %; 4–21)	$\chi^2 = 0,5$ ; $p = 0,5$
Угроза прерывания беременности	23 (38 %; 26–52)	11 (18 %; 10–30)	$\chi^2 = 4,9$ ; $p = 0,03$
Задержка роста плода	20 (33 %; 22–47)	6 (10 %; 4–21)	$\chi^2 = 8,3$ ; $p = 0,004$
Гипертензивные расстройства	14 (23 %; 14–36)	3 (5 %; 1–14)	$\chi^2 = 6,8$ ; $p = 0,01$

Мы распределили количество осложнений беременности между группами и по типам ожирения. Из числа пациентов с осложненным течением на каждую беременную с ожирением приходилось 2,1 осложнение, а в группе сравнения — 1,5 осложнения. Наибольшая частота осложнений беременности была диагностирована у женщин с андрогенным типом ожирения (81 %;  $n = 16$ ) по сравнению со смешанным (43 %;  $n = 21$ ) и гинекоидным (35 %;  $n = 23$ ) типами ( $\chi^2 = 4,1$ ;  $p = 0,043$  и  $\chi^2 = 6,4$ ;  $p = 0,01$  соответственно).

Данная беременность завершилась преждевременными родами у 4 (7 %; 2–16) женщин с повышенным ИМТ и у 1 (2 %; 0–9) пациентки с нормальным ИМТ.

Накануне родов у беременных с избыточной массой тела в половине случаев (50 %) диагностирована «незрелость» родовых путей против 11 (18 %; 10–30) случаев у пациентов с нормальной массой тела ( $\chi^2 = 13,4$ ;  $p = 0,0003$ ), что потребовало проведение преиндукции. Этот феномен может быть связан как с эндо-

кринными нарушениями, так и с паритетом беременности и родов, что могло привести к рубцовым изменениям шейки матки. После преиндукции родовозбуждение путем амниотомии проведено 12 (20 %; 11–32) женщинам из основной группы и 4 (7 %; 2–16) из группы сравнения ( $\chi^2 = 4,6$ ;  $p = 0,03$ ). Всем беременным (100 %;  $n = 12$ ) основной группы после амниотомии потребовалась дальнейшая родоиндукция путем введения утеротоников, в группе сравнения только одной (25 %;  $n = 4$ ) пациентке (ТКФ,  $p = 0,007$ ).

Большинство пациентов обеих групп (73 %;  $n = 120$ ) были родоразрешены через естественные родовые пути. Осложненное течение родов отмечено у 32 (53 %; 40–66) рожениц основной группы и у 14 (23 %; 14–36) женщин группы сравнения ( $\chi^2 = 10,2$ ;  $p = 0,001$ ). Основными осложнениями родового процесса были аномалии родовой деятельности, острый дистресс плода, родовой травматизм матери. Дистоция плечевого пояса плода отмечена только у 5 рожениц основной группы (рисунок 1).

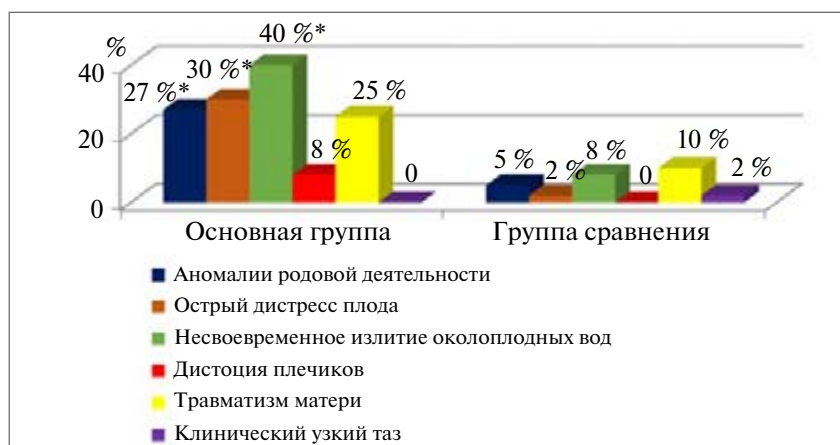


Рисунок 1 — Структура осложнений родов в группах исследования

(\* Статистически значимое различие по сравнению с женщинами на нормальном ИМТ (для аномалий родовой деятельности  $\chi^2 = 9,0$ ;  $p = 0,002$ ; для острого дистресса плода  $\chi^2 = 16,0$ ;  $p = 0,0001$ ; для несвоевременного разрыва плодных оболочек  $\chi^2 = 15,2$ ;  $p = 0,0001$ .)

Дистоция плечевого пояса диагностирована только у пациентов с андрогенным типом ожирения, что может быть связано с особенностями анатомии малого таза (уменьшение поперечных размеров). По данным наружной пельвиометрии у данных беременных размеры большого таза были в пределах нормы.

Наиболее частым осложнением родов у женщин с избыточной массой тела являлась вторичная слабость родовой деятельности и слабость потуг, которые были диагностированы у 15 (25 %; 15–38) рожениц основной группы против 2 (3 %; 0–12) случаев в группе сравнения ( $\chi^2 = 11,6$ ;  $p = 0,0007$ ). Вероятность слабости потуг была в 9 раз выше при сочетании избыточной массы тела матери с макросомией плода ( $\beta$  2,3; OR 9,0; 95% ДИ 1,5–56,0;  $p = 0,01$ ). Ожирение матери и крупные размеры плода также ассоциированы с родовым травматизмом матери, как при выполнении акушерских родоразрешающих операций, так и без них ( $\beta$  2,0; OR 7,4; 95% ДИ 2,5–21,9;  $p = 0,0001$ ). В 10 (44 %;  $n = 23$ ) случаях во время операции кесарева сечения отмечено затрудненное извлечение плода с травматизацией нижнего сегмента и выполнение пластики нижнего сегмента. В группе сравнения при выполнении абдоминального родоразрешения травм нижнего сегмента при извлечении не выявлено, в том числе при макросомии (ТКФ,  $p = 0,02$ ).

Родоразрешение путем операции кесарева сечения выполнено 23 (38 %; 26–52) женщинам из основной группы и 10 (17 %; 8–29) пациенткам группы сравнения ( $\chi^2 = 6,0$ ;  $p = 0,01$ ). Наиболее частым показанием для абдоминального родоразрешения в основной группе являлось изменение частоты сердеч-

ных сокращений плода (брадикардия), что было диагностировано у 12 (52 %;  $n = 23$ ) рожениц с избыточной массой тела и в 1 (10 %;  $n = 10$ ) случае в группе сравнения ( $\chi^2 = 5,2$ ;  $p = 0,02$ ).

У 4 (7 %; 2–16) пациентов с повышенным ИМТ ранний послеродовый период осложнился развитием гипотонического кровотечения, в группе сравнения патологии раннего послеродового периода не отмечено. Медиана кровопотери была больше в основной группе и составила 500 (400; 700) мл против 300 (250; 450) мл в группе сравнения ( $Z = -2,5$ ;  $p = 0,01$ ). Большой кровопотере после родов способствовали, как травмы родовых путей в процессе родоразрешения и перерастяжение матки, так и сопутствующая патология, приводящая к повреждению эндотелия и нарушениям в системе гемостаза (преэклампсия, сахарный диабет, артериальная гипертензия).

Значимых различий по массе доношенных новорожденных между группами не выявлено. Тем не менее, больший процент крупновесных к сроку гестации отмечен в основной группе (12; 20 %; 11–32), в группе сравнения 3 (8 %; 3–18) детей имели массу более 4000 грамм ( $\chi^2 = 4,8$ ;  $p = 0,02$ ). Асфиксия умеренной степени при рождении диагностирована у 4 (7 %; 2–16) новорожденных в основной группе и у одной (2 %; 0–9) в группе сравнения. Все случаи асфиксии выявлены у недоношенных новорожденных.

В послеродовом периоде у каждой третьей родильницы с ожирением (33 %;  $n = 60$ ) возникали осложнения (субинволюция матки, инфильтрация швов) по сравнению с 3 (8 %; 3–18) женщинами с нормальной массой тела



( $\chi^2 = 13,8$ ;  $p = 0,0002$ ). Среди пациенток основной группы наиболее часто диагностировали гипогалактию (40 %;  $n = 60$ ) против 7 (12 %; 9–23) случаев у родильниц группы сравнения ( $\chi^2 = 11,1$ ;  $p = 0,0008$ ). У всех женщин основной группы, имеющие признаки метаболического синдрома, выявлено осложненное течение послеродового периода.

**Заключение.** Если составить среднестатистический портрет пациентов с ожирением, то мы получим пациента старше 30 лет (67 %;  $p < 0,0001$ ), с медианой ИМТ 29,7 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ), с нарушением менструальной функции (25 %;  $p = 0,005$ ), повторнородящую с наличием в анамнезе 3 и более родов (60 %;  $p = 0,0002$ ), с артериальной гипертензией, хроническим пиелонефритом, желчекаменной болезнью и эндокринными заболеваниями (62 %;  $p < 0,0001$ ).

Беременность у половины всех женщин с ожирением ассоциирована с осложнениями: угроза прерывания беременности (38 %;  $p = 0,03$ ), гипотрофия плода (33 %;  $p = 0,004$ ), гипертензивные расстройства у беременных (23 %;  $p = 0,01$ ) и нарушение толерантности к глюкозе (18 %;  $p = 0,046$ ). У пациентов с андрогенным типом ожирения выявлена наибольшая частота осложненного течения беременности по сравнению с другими типами ожирения (81 %;  $p = 0,01$ ).

У половины беременных с ожирением в сроке 39–40 недель диагностируют «незрелость» родовых путей (50 %;  $p = 0,0003$ ). На-

более частыми осложнениями родового процесса у пациентов с ожирением являются аномалии родовой деятельности (27 %;  $p = 0,002$ ), острый дистресс плода (30 %;  $p = 0,0001$ ) и несвоевременный разрыв плодных оболочек (40 %;  $p = 0,0001$ ). У каждой пятой женщины с ожирением вес новорожденного ребенка составляет более 4000 грамм ( $p = 0,02$ ), у рожениц с ожирением крупные размеры плода увеличивают вероятность слабости потуг в 9 раз ( $p = 0,01$ ) и травм родового канала в 7,4 раза ( $p = 0,0001$ ). Абдоминальное родоразрешение, несмотря на технические сложности, наиболее часто выполняют пациентам с ожирением (38 %;  $p = 0,01$ ), основным показанием для операции является острый дистресс плода (52 %;  $p = 0,02$ ).

Достаточно частыми осложнениями послеродового периода у пациентов с ожирением являются субинволюция матки, инфильтрация швов (33 %;  $p = 0,0002$ ) и гипогалактия (40 %;  $p = 0,0008$ ).

Таким образом, ожирение, бесспорно, является значимым фактором, отягощающим течение беременности и родов. Однако наличие повторнобеременных с ожирением и отсутствием у них осложнений беременности и родов свидетельствует о гетерогенности патологии, а значит, требует дифференцированного подхода к сопровождению беременности и родов для уменьшения медикаментозной нагрузки на беременных и адекватных и своевременных мер при доказанном риске осложнений.

### Список цитированных источников

1. Фурсов, А. Б. Ожирение и COVID-19 — признаки конвергенции двух пандемий. Рекомендации по борьбе с ожирением, основанных на принципах «Roots» / А. Б. Фурсов, О. Б. Оспанов, Р. А. Фурсов // Ожирение и метаболизм. — 2021. — № 18(4). — С. 456–464.
2. Демидова, Т. Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь / Т. Ю. Демидова, Е. В. Волкова, Е. Ю. Грицкевич // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 9. — № 3. — Приложение. — С. 25–32.
3. Веселовская, Н. Г. Ожирение и беременность: сердечно-сосудистые и метаболические риски / Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова // Российский кардиологический журнал. — 2019. — № 24 (4). — С. 48–52.
4. Bogaerts, A. Obesity and pregnancy, an epidemiological and intervention study from a psychosocial perspective / A. Bogaerts // Facts, Views & Vision in ObGyn. — 2014. — № 6(2). — P. 81–95.

## Reproductive function, pregnancy and labor in obesity

*Nedoseikina M. S.<sup>1</sup>, Martusevich V. V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Institution “Gomel Regional Clinical Hospital”, Gomel, Republic of Belarus*

Obesity is associated with adverse reproductive outcomes. The aim of our study was to investigate the reproductive function, features of the course of the pregnancy and delivery, influence of the obesity's type on the development of complications. It has been established that maternal obesity is associated

with menstrual dysfunction, complications in the pregnancy and delivery. The highest frequency of complications was observed among women with androgenic type of obesity.

**Keywords:** obesity, pregnancy, labor, metabolic syndrome.

Поступила 9.06.2022

УДК 616.3-008.6-053.2-097.3:575

## СЕРОКОНВЕРСИЯ И СПОНТАННОЕ СНИЖЕНИЕ АНТИТЕЛ К ТКАНЕВОЙ ТРАНСГЛЮТАМИНАЗЕ У ПАЦИЕНТА С ГЕНЕТИЧЕСКИМ РИСКОМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЦЕЛИАКИИ

*Саванович И. И., Писарик Д. М.*

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

**Реферат.** В настоящее время диагностика целиакии в нашей стране основывается на данных клинической картины, результатах серологических исследований с определением антител к деамидированному или нативному глиадину, тканевой трансглутаминазе, морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, в качестве дополнительных исследований может проводиться молекулярно-генетическое тестирование на наличие характерных для целиакии гаплотипов HLA-DQ2/DQ8. Морфологическим критерием целиакии является повышенная инфильтрация эпителия ворсинок межэпителиальными лимфоцитами, гиперплазия крипт, повышение лимфоплазмодитарной инфильтрации собственной пластинки, различная степень выраженности атрофии ворсинок (Marsh II–III в соответствии с гистологической классификацией целиакии по Marsh-Oberhuber). Ни один из этих критериев сам по себе не достаточен для подтверждения диагноза целиакии.

Диагностические сложности вызывают клинические ситуации с повышенным уровнем антител к тканевой трансглутаминазе (сероконверсия) и нормальной структурой слизистой оболочки тонкой кишки по данным морфобиопсий (Marsh 0–I). Среди данной группы у некоторых пациентов в дальнейшем на фоне обычной глютенсодержащей диеты может наблюдаться спонтанное снижение до нормы ранее повышенных уровней антител к тканевой трансглутаминазе. С учетом международных рекомендаций по менеджменту целиакии этих пациентов возможно рассматривать как лиц с потенциальной целиакией, однако в настоящее время алгоритм наблюдения, маркеры прогноза трансформации патологии в активную целиакию с развитием энтеропатии и целесообразность назначения безглютеновой диеты остаются неясными.

В данной работе представлен клинический случай спонтанной отрицательной сероконверсии антител к тканевой трансглутаминазе у пациента с генетическим риском предрасположенности к целиакии.

**Ключевые слова:** сероконверсия, целиакия, тканевая трансглутаминаза, антитела к деамидированному глиадину.

**Введение.** Целиакия представляет собой системное заболевание, вызванное глютеном и характеризующееся наличием специфических антител, гаплотипов HLA-DQ2 или HLA-DQ8, энтеропатии и вариабельной комбинацией типичных и/или атипичных клинических проявлений [1]. По сравнению с активной целиакией случаи сероконверсии антител к тканевой трансглутаминазе (АТ к тТГ) характеризуют такие особенности, как более низкая распространенность DQ2 и более высокая распро-

страненность DQ8, нормальное строение слизистой оболочки кишечника или выявление минимальных ее изменений с повышенной инфильтрацией эпителия ворсинок межэпителиальными лимфоцитами (степень Marsh 0-I) при гистологическом исследовании [2]. Однако ложноположительные значения антител могут быть связаны с аналитическими или случайными ошибками при лабораторном анализе. Нормальные результаты гистологического исследования могут быть следствием ограниченного

количества биопсий, артефициальных изменений биоптатов, неправильной ориентации биопсии, недостаточного опыта патологоанатомов или низкое потребление глютена перед диагностикой. Оценка всех этих факторов, кроме генетики, должна проводиться на диете, содержащей глютен, поскольку безглютеновая диета меняет клиническую, серологическую и гистологическую картины, делая невозможным в дальнейшем распознавание характерных аспектов заболевания.

Термин «потенциальная целиакия» был впервые введен в 1993 г. С. J. Ferguson с соавт. [3]. Данное состояние наблюдается у лиц с генетической предрасположенностью, которые не соблюдают безглютеновую диету и имеют сывороточные антитела, специфичные к целиакии, но не демонстрируют каких-либо микроскопических изменений в архитектуре слизистой оболочки тонкой кишки (стадия Marsh 0) или демонстрируют только увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов в локальной области (стадия Marsh 1) [4]. До 2013 г. это состояние описывалось как латентная глютеновая болезнь; однако использование термина было прекращено с пересмотром номенклатуры глютензависимых заболеваний [1].

Алгоритм наблюдения за пациентами в случае сероконверсии АТ к тТГ с генетическим риском предрасположенности к целиакии и решение вопроса о назначении безглютеновой диеты, по данным научной литературы, окончательно не сформирован. Единственным общепринятым методом лечения целиакии на сегодняшний день является безглютеновая диета, однако лечение пациентов с потенциальной глютеновой болезнью до сих пор остается неясным. Точно так же для детского возраста нет консенсуса о последующем наблюдении за данной группой пациентов. Наличие сероконверсии АТ к тТГ как у взрослых, так и у детей является дискуссионным с точки зрения рекомендации безглютеновой диеты [1].

Привлекает внимание в аспекте проблематики нашей работы прогностическая модель для оценки риска развития атрофии ворсин при потенциальной целиакии, разработанная R. Auricchio с соавт. В соответствии с данной моделью назначение безглютеновой диеты рекомендовано при выявлении у пациента клинических симптомов заболевания [3]. Напротив, K. Kugra с соавт. рекомендуют бессимптомным пациентам с потенциальной целиакией начинать диетотерапию как можно раньше с целью снижения риска развития

осложнений целиакии [4]. Однако, в недавнем обзоре A. Itzlinger с соавт. безглютеновая диета рассматривалась как неадекватное лечение бессимптомных пациентов с потенциальной целиакией [5].

В работе R. Mandile с соавт. получены противоречивые результаты, согласно которым только 54 % пациентов с симптомами потенциальной целиакии имеют положительный клинический ответ в течение первых 12 месяцев безглютеновой диеты. Авторы предположили, что существенным фактором, влияющим на эффективность диетотерапии у данной группы пациентов, является синдром раздраженного кишечника [6]. В 2014 г. A. Auricchio с соавт. продемонстрировали, что у значительной части пациентов с потенциальной целиакией наблюдались колебания или снижение уровня АТ к тТГ, а в группе пациентов с устойчиво положительными АТ к тТГ в 66 % случаев на фоне глютенсодержащего питания повреждения слизистой оболочки не отмечалось до 9 лет наблюдения [3]. В 2019 г. E. Lionetti с соавт. пришли к аналогичным выводам: у детей с сероконверсией АТ к тТГ, находящихся на обычном питании, риск прогрессирования до явной целиакии незначителен [2].

О возможности спонтанного снижения уровня АТ к тТГ сообщено в исследовании, посвященном наблюдению за младенцами с генетической предрасположенностью к развитию сахарного диабета и целиакии, родившихся с 1993 по 2004 г. в больнице Св. Джозефа в Денвере (США). Лицам с генотипами предрасположенности периодически определяли аутоантитела к данным заболеваниям, в том числе к тканевой трансглутаминазе. Участники были протестированы в возрасте 9, 15 и 24 месяцев, а затем ежегодно. При наличии повышенных уровней АТ к тТГ исследование повторяли в течение 3–6 месяцев. Из 1339 обследованных субъектов у 66 развилась целиакия, что было подтверждено серологически и морфологически, а у 46 отмечалось только повышение АТ к тТГ (изолированная сероконверсия). При этом сероконверсия разрешилась спонтанно, без лечения, у 21 из 46 пациентов (46 %). О судьбе остальных пациентов, а также информации о других сопутствующих заболеваниях в данной публикации не сообщалось [7].

В 2016 г. исследовательская группа J. A. Silvester с соавт. указала, что бессимптомных пациентов необходимо наблюдать на предмет развития новых клинических симптомов и/или существенного повышения уровня АТ к тТГ в сыворотке крови [5].

**Цель работы** — описание клинического случая спонтанной отрицательной сероконверсии антител к тканевой трансглутаминазе у пациента с генетическим риском предрасположенности к целиакии на фоне глютенсодержащей диеты с целью привлечения внимания врачей к особенностям диагностики глютенной болезни в детском возрасте.

**Материалы и методы.** Для описания клинического случая брались данные из медицинских документов, анамнеза, медицинского осмотра, лабораторно-инструментальных методов диагностики; данные научной литературы о потенциальной целиакии, отрицательной сероконверсии антител к тканевой трансглутаминазе у пациентов с генетической предрасположенностью к развитию глютенной болезни.

**Результаты и их обсуждение.** Родители ребенка в возрасте четырех лет обратились за медицинской помощью к гастроэнтерологу с жалобами на периодическую боль в животе и неустойчивый стул в течение года на фоне диеты с исключением продуктов, содержащих белок коровьего молока и яйца.

**Анамнез жизни и заболевания:** ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений и с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Роды срочные, самостоятельные, масса тела при рождении составила 3200 г, длина тела 52 см. Ребенок был приложен к груди в первые сутки. Выписан из роддома на 4-е сутки. Период новорожденности протекал без особенностей. Получал грудное молоко до трех лет. Прикормы введены с возраста 5 месяцев. На первом году жизни отмечались кишечные колики, срыгивания. Физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту, вакцинация по индивидуальному календарю. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез отягощен. С полутора лет отмечались вздутие живота, абдоминальные боли, склонность к запорам, гиперемия перианальной зоны. Было проведено аллергологическое обследование и выявлена высокая степень сенсибилизации к белку коровьего молока, в том числе к казеину, яйцам. В связи с чем ребенку начата гипоаллергенная диета, отмечалось клиническое улучшение. На данной диете ребенок находился в течение двух лет. В последние шесть-восемь месяцев родителями предпринимались попытки расширения диеты с введением кисломолочных продуктов. Однако появление гастроинтестинальных жалоб родители напрямую с расширением диеты не связывали.

На момент обращения физическое и психомоторное развитие соответствует возрасту;

вес — 16,9 кг, рост — 103 см; величина Z-score в соответствии с антропометрическим калькулятором ВОЗ Anthro: вес/возраст — -0,32, вес/рост — 0,77, ИМТ к возрасту — 0,76. Кожные покровы чистые, со стороны органов сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой систем без патологии; живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, стул кашицеобразный 2–3 раза в день, иногда слизь. Данные гемограммы, общего анализа мочи, биохимические показатели (билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, амилаза, глюкоза, холестерин, IgG, IgA) в пределах нормы, при копрологическом обследовании яйца гельминтов не обнаружены, кал на скрытую кровь отрицателен; отмечено снижение уровня ферритина, повышен уровень общего IgE, снижен уровень витамина Д. В копрограмме: нейтральный жир — +, йодофильная флора — +, крахмал внеклеточный — ++, кальпротектин — 39 мкг/г (норма).

При проведении серологического скрининга на целиакию выявлено повышение антител IgA к тканевой трансглутаминазе (АТ тТГ IgA) в 8 раз (164 U/ml) при нормальном уровне антител к деамидированному глиадину IgG (АТ ДГА IgG). Повторное исследование через месяц данных показателей оказалось аналогичным. В этой связи для исключения целиакии была проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией из тела, антрального отдела желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки и постбульбарного отдела. При проведении эзофагогастродуоденоскопии — без видимой патологии. Согласно результатам патогистологического исследования изменений в структуре слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, антрального отдела и тела желудка не обнаружено, *Helicobacter pylori* отсутствует.

При УЗИ органов брюшной полости, УЗИ щитовидной железы видимых эхоструктурных изменений не обнаружено, 100 % от возрастной нормы. УЗИ-признаки подчелюстной лимфоаденопатии.

С учетом результатов обследования пациенту рекомендовано наблюдение педиатра, аллерголога, продолжить гипоаллергенную диету с исключением продуктов, содержащих белок коровьего молока, яйца, проведение повторного скрининга через 3 месяца.

Родители обследовали ребенка на наличие генов наследственной предрасположенности к целиакии, выявлено гетерозиготное носительство гаплотипа HLA-DQ2 trans, что представляет существенный риск развития заболевания.



Через 3 месяца проведен повторный серологический скрининг на целиакию на фоне глютенсодержащей диеты. Выявлено снижение уровня антител к тканевой трансглутаминазе АТ тТГ IgA до 1,5 нормы, АТ ДГА IgG и IgA оставались в пределах нормы. Следующее обследование через 3 месяца от первоначального выявило нормальные уровни АТ тТГ IgA и АТ ДГА IgG и IgA.

Таким образом, с учетом данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных обследований у ребенка с генетической предраспо-

ложенностью к развитию целиакии имела место на фоне глютенсодержащей диеты спонтанная отрицательная сероконверсия АТ к тТГ при нормальных уровнях антител к деамидированным пептидам глиадина.

В данном случае проблемой, требующей немедленного решения, является дальнейшая тактика ведения. Согласованного алгоритма действий пациентов с сероконверсией АТ к тТГ на данный момент не существует [5]. На рисунке представлен один из алгоритмов мониторинга пациентов с риском развития целиакии [7].



Рисунок — Алгоритм ведения пациентов с риском развития целиакии

**Заключение.** Диагноз целиакии верифицируется на основе интеграции типичных гистологических данных с клиническими, серологическими и иммунологическими признаками. Пациенты в случаях сероконверсии АТ к тТГ без патологических изменений в слизистой оболочке кишечника нуждаются в динамическом наблюдении. Следует помнить, что родители самостоятельно могут принимать решение об элиминации из питания ребенка глютена или ограничении продуктов, его содержащих. Данные особенности питания могут приводить

к ложноотрицательным серологическим показателям или колебаниям уровня диагностических антител.

Также научными данными продемонстрировано, что развитие атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки при наличии изолированной сероконверсии АТ к тТГ может занять годы, несмотря на постоянный прием глютена.

Кроме того, данные научной литературы свидетельствуют, что при динамическом наблюдении за пациентами с сероконверсией

АТ к тТГ может наблюдаться их спонтанное снижение на фоне глютенсодержащей диеты (т. е. примерно 10–15 г глютена в день), однако это не исключает развития полной картины заболевания в будущем. Следует учитывать, что даже низкие титры антител не могут автоматически считаться ложноположительным результатом. Помимо этого следует иметь в виду, что поражение слизистой оболочки тонкой кишки не является тотальным, что предрасполагает к ложноотрицательным результатам по данным биопсии, если их выполнено недостаточное количество. Таким образом, пациенты с положительными специфическими аутоантителами нуждаются в динамическом наблюдении, несмотря на изначально нормальную морфологию. Даже в случае исключения целиакии в детстве забо-

левание может проявляться позже во взрослом возрасте.

Безглютеновая диета может рассматриваться в случаях возникновения у пациентов выраженных клинических симптомов, особенно если присутствуют признаки осложнений, связанных с целиакией. Генетическое обследование этих субъектов также целесообразно, потому что при отрицательных результатах целиакия маловероятна.

Согласно современным исследованиям естественное течение глютенной болезни с положительной реакцией на специфические антитела сильно варьирует и временная отрицательная сероконверсия не исключает последующую явную глютенную болезнь, что необходимо учитывать при наблюдении за данной группой пациентов.

### Список цитированных источников

1. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 / S. Husby [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. and Nutr.* — 2020. — Vol. 70, № 1. — P. 141–156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497.
2. Intestinal anti-transglutaminase 2 immunoglobulin A deposits in children at risk for coeliac disease (CD): data from the prevent CD study / M. Borrelli [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology.* — 2018. — Vol. 191, № 3. — P. 311–317. DOI: 10.1111/cei.13078.
3. Spontaneous negative seroconversion of endomysial antibodies does not exclude subsequent celiac disease / K. Kurppa [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. and Nutr.* — 2011. — Vol. 53, № 5. — P. 576–579. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821c974f.
4. Progression of celiac disease in children with antibodies against tissue transglutaminase and normal duodenal architecture / R. Auricchio [et al.] // *Gastroenterology.* — 2019. — Vol. 157, № 2. — P. 413–420. — P. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.004.
5. Gluten-free diet in celiac disease-forever and for all? / A. Itzlinger [et al.] // *Nutrients.* — 2018. — Vol. 10, № 11. — P. 1796. DOI: 10.3390/nu10111796.
6. The effect of gluten-free diet on clinical symptoms and the intestinal mucosa of patients with potential celiac disease / R. Mandile [et al.] // *J. of Pediatr. Gastroenterol. and Nutr.* — 2018. — Vol. 66, № 4. — P. 654–656. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001745.
7. Szaflarska-Popławska, A. Wait-and-See Approach or Gluten-Free Diet Administration / A. Szaflarska-Popławska // *Nutrients.* — 2021. — Vol. 13. — P. 947.

## Seroconversion of antibodies to tissue transglutaminase in a patient with a genetic risk of predisposition to celiac disease

*Savanovich I. I., Pisarik D. M.*

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

In accordance with modern criteria for the final diagnosis of celiac disease, it is necessary to identify villous atrophy of the mucous membrane of the small intestine and crypt hyperplasia; however, some individuals may have positive serum transglutaminase and endomysial antibodies, while retaining normal intestinal villus morphology. These subjects are thought to have so-called potential celiac disease and may later develop mucosal atrophy or experience associated clinical symptoms, and early treatment is considered while the villous morphology remains normal.

**Keywords:** seroconversion, celiac disease, tissue transglutaminase, antibodies to deamidated gliadin peptide.

*Поступила 24.06.2022*

УДК 616.33/.34-073.43-018.1:[616.98:578.834.1]

## СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Юрковский А. М.<sup>1</sup>, Бойко М. А.<sup>1</sup>, Назаренко И. В.<sup>1</sup>, Ачинович С. Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,  
г. Гомель, Республика Беларусь

**Реферат.** Целью исследования было оценить возможность применения ультразвукового метода для диагностики COVID-19-ассоциированных изменений желудочно-кишечного тракта. Для достижения поставленной цели было выполнено секционное исследование желудка и кишечника у 11 пациентов (средний возраст  $64,6 \pm 10,1$  лет), умерших от инфекции COVID-19 и 11 пациентов, не имевших клинических и лабораторных признаков COVID-19 инфекции (средний возраст  $67,2 \pm 8,8$  лет). Ультразвуковой паттерн при COVID-19-ассоциированном поражении желудочно-кишечного тракта был одинаковым. Чаще всего в толще слизистой оболочки выявлялись фокусы пониженной эхогенности с нечеткими и неровными контурами (очаги лимфоидной инфильтрации). Наиболее часто встречающимся вариантом ультразвукового паттерна при COVID-19-ассоциированном поражении желудочно-кишечного тракта является наличие в толще слизистой оболочки фокусов пониженной эхогенности с нечеткими и неровными контурами.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, COVID-19 инфекция.

**Введение.** Ассоциированные с COVID-19 инфекцией поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечаются у 11,4–61,1 % пациентов [1–5]. При этом клинические проявления вовлечения ЖКТ в патологический процесс неспецифичны (рвота, боль в животе, диарея), а потому и возникает необходимость в проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости, поскольку указанные симптомы могут появляться не только в дебюте заболевания, но и после того, как исчезнут респираторные симптомы [5]. Но проблема в том, что ультразвуковых диагностических критериев COVID-19-ассоциированных поражений ЖКТ нет. Как, впрочем, нет и данных об инцидентности COVID-19-ассоциированных поражений в разных отделах ЖКТ. Отсюда и необходимость прояснения этих вопросов путем сопоставления данных морфологических и ультразвуковых исследований.

**Цель работы** — оценка возможности применения ультразвукового метода для диагностики COVID-19-ассоциированных изменений желудочно-кишечного тракта путем сопоставления данных ультразвуковых и морфологических исследований.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели было выполнено секционное

исследование желудка и кишечника у 11 пациентов группы контроля (средний возраст  $67,2 \pm 8,8$  лет), умерших от различных причин, не связанных с COVID-19 инфекцией, 11 субъектов опытной группы (средний возраст  $64,6 \pm 10,1$  лет), имевших клинические проявления и умерших от COVID-19 инфекции. Вскрытие и забор материала проводились не позже 3 ч с момента констатации биологической смерти.

Наличие COVID-19 инфекции у пациентов опытной группы было подтверждено методом ПЦР в режиме реального времени: на анализаторе Rotor Gene Q, Qigen (Германия) определялась РНК SARS-CoV-2 с использованием готовых наборов реагентов «АртБиоТех» (Республика Беларусь). Критерием отбора субъектов в опытную группу было отсутствие в медицинской карте стационарного пациента сведений о наличии у них заболеваний ЖКТ.

Все образцы тканей (желудка, тонкой и толстой кишок), изъятых у исследованных пациентов, помещались в латексный контейнер с стерильной звукопроводящей средой, обеспечивающей максимальный контакт между ультразвуковым преобразователем и исследуемым объектом. Каждому образцу присваивался идентификационный номер. Ультразвуковое



исследование проводилось параллельно (для оценки вероятности потери диагностически значимой информации) на аппарате высокого класса Mindray DC-7 и аппарате экспертного класса Mindray DC-80. Исследование проводилось в В-режиме двумя специалистами независимо друг от друга («ослепленное исследование») по единой методике.

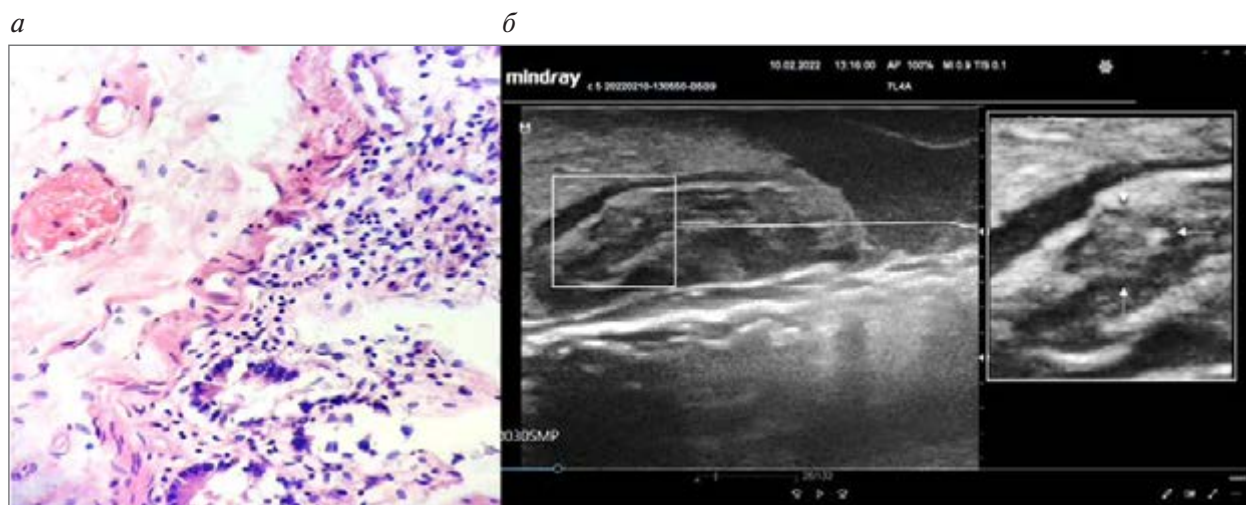
На заключительном этапе производилось приготовление гистологических препаратов: исследуемые кусочки тканей фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин; далее из парафиновых блоков готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и использовали для обзорной микроскопии. Также выполнялось иммуногистохимическое исследование препаратов желудка, при котором изучали экспрессию маркеров Т-лимфоцитов с использованием моноклональных антител производства Leica Biosystems Newcastle Ltd. (UK) CD3 (клон LN10), CD4 (клон 4B12), CD8 (клон 4B11); маркера В-лимфоцитов CD20 (клон L26), маркера NK-лимфоцитов CD57 (клон NK-1), маркера макрофагов CD68 (клон 514H12), маркера лаброцитов CD117 (клон EP10). Использовалась проявляющая система Novolink Polymer Detection Systems производства Leica Biosystems Newcastle Ltd. (UK). Оценка экспрессии ИГХ-маркеров проводилась в 6 случайных полях зрения (объектив 40), исходя из 1000 обследованных клеток.

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ

Statistica 10,0 (StatSoft, Inc., США, лицензия № AXXR012E839529FA). В случае распределения количественных показателей отличного от нормального данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей: Me [25; 75], при нормальном распределении признака — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического ( $M \pm SD$ ). Для оценки статистической значимости различий сравниваемых показателей использовался *t*-критерий Стьюдента и *U*-тест Манна – Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** У всех обследованных субъектов опытной группы в толще слизистой оболочки выявлялись фокусы пониженной эхогенности с нечеткими и неровными контурами. Инцидентность указанных изменений в разных отделах желудочно-кишечного тракта была следующей: в желудке — в 100 % случаев, в двенадцатиперстной кишке — в 25 %, в тощей кишке — в 55 %, в подвздошной кишке — в 35 %, в слепой кишке — в 18 %, в восходящей ободочной кишке — в 15 %, в поперечной ободочной кишке — в 15 %, в нисходящей ободочной кишке — в 41 %, в сигмовидной ободочной кишке — в 55 %, в прямой кишке — в 75 %. В отличие от опытной группы в группе контроля ни в одном случае описанные выше изменения в стенке желудка и кишечника не выявлялись.

При гистологическом исследовании материала, взятого из участков пониженной эхогенности, выяснилось, что их патоморфологическим субстратом являются зоны лимфоидной инфильтрации (рисунок 1).



**Рисунок 1 — COVID-19-ассоциированные изменения ЖКТ (толстая кишка):**

***a* — гистологический паттерн (микрофотография) слизистой с полнокровием сосудов и умеренной лимфоплазмочитарной инфильтрацией слизистой оболочки. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: объектив 60; *б* — ультразвуковой паттерн зоны лимфоплазмочитарной инфильтрации**



С целью получения более четкого представления о характере патоморфологических изменений в фокусах пониженной экзогенности, выявленных в стенке желудка и кишечника у пациентов с COVID-19 инфекцией была

проведена оценка экспрессии маркеров Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), В-лимфоцитов (CD20), NK-лимфоцитов (CD57), макрофагов (CD68) и лаброцитов (CD117). Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Экспрессия маркеров Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-лимфоцитов, макрофагов и лаброцитов в группе контроля и опытной группе

Фенотип лимфоцитов	Исследованные пациенты	Удельный вес различных типов лимфоцитов (%)	Критический уровень значимости различий
CD8+ Т-лимфоциты	Группа контроля	17,9 ± 0,8 17,9 [17,4; 18,8]	$p = 0,00001$
	Опытная группа	6,6 ± 0,6 6,8 [6,1; 6,8]	
CD117+ лаброциты и др.	Группа контроля	5,0 ± 0,6 4,9 [4,5; 5,5]	$p = 0,00001$
	Опытная группа	9,8 ± 0,9 9,9 [9,0; 10,0]	
CD68+ макрофаги	Группа контроля	7,3 ± 0,8 7,5 [6,5; 7,8]	$p = 0,00001$
	Опытная группа	9,8 ± 0,9 9,6 [9,1; 10,6]	
CD3+ Т-лимфоциты	Группа контроля	40,1 ± 4,3 39,9 [8,5; 42,5]	$p = 0,00001$
	Опытная группа	29,9 ± 1,3 30,3 [28,5; 31,0]	
CD20+ В-лимфоциты	Группа контроля	21,3 ± 3,6 21,8 [18,2; 24,1]	$p = 0,96$
	Опытная группа	21,2 ± 2,9 21,8 [18,6; 23,9]	
CD57+ NK-лимфоциты	Группа контроля	15,5 ± 1,0 15,8 [14,5; 16,4]	$p = 0,00001$
	Опытная группа	9,4 ± 0,9 9,4 [8,8; 10,0]	
CD4+ Т-лимфоциты	Группа контроля	15,6 ± 0,5 15,7 [15,2; 16,1]	$p = 0,00001$
	Опытная группа	1,9 ± 0,3 1,9 [1,6; 2,2]	
Соотношение CD4/CD8	Группа контроля	0,29 ± 0,5 0,29 [0,24; 0,33]	$p = 0,00001$
	Опытная группа	0,87 ± 0,4 0,86 [0,84; 0,91]	

Судя по данным, представленным в таблице 1, у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением желудка по сравнению с пациентами без инфекции Covid-19 в лимфоидном инфильтрате статистически значимо реже определялась гиперэкспрессия общего маркера Т-лимфоцитов CD3 ( $p = 0,00001$ ), маркера субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов CD4 ( $p = 0,00001$ ), маркера субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов CD8 ( $p = 0,00001$ ),

маркера NK-лимфоцитов CD57 ( $p = 0,00001$ ), маркера макрофагов CD68 ( $p = 0,00001$ ), маркера тучных клеток CD117 ( $p = 0,00001$ ). При этом не было выявлено значимых различий в показателях, отражающих экспрессию маркера В-лимфоцитов CD20 между группой контроля и опытной группой ( $p = 0,96$ ).

Отсюда и предположение, что снижение экспрессии CD8, CD3, CD57, CD4 и повышение экспрессии CD117, CD68 в сравнении с

показателями группы контроля является признаком функционального истощения Т-лимфоцитов и естественных киллеров (с неизбежным в таком случае подавлением эффективности как врожденного, так и адаптивного иммунитета) с параллельным повышением активности лаброцитов, макрофагов и смещением цитокинового баланса в сторону провоспалительного ответа.

Обратила также на себя внимание еще одна особенность, а именно, снижение в опытной группе (по сравнению с группой контроля) показателя CD4/CD8, являющегося биомаркером иммунной активации ( $p = 0,00001$ ).

Что касается изменений в сосудах микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка у пациентов опытной группы, то эти изменения (у 10 из 11) представляли собой множественные эритроцитарные сладжи, микротромбы, изменения эндотелиальных клеток венул (набухание ядер, хроматолиз, наличие увеличенных ядер неправильной формы). На ультразвуковых сканах описанным выше изменениям соответствовали разной протяженности участки неоднородного снижения эхогенности и прерывистость контуров слизистой (в местах эрозий). Наглядно это представлено на рисунке 2.

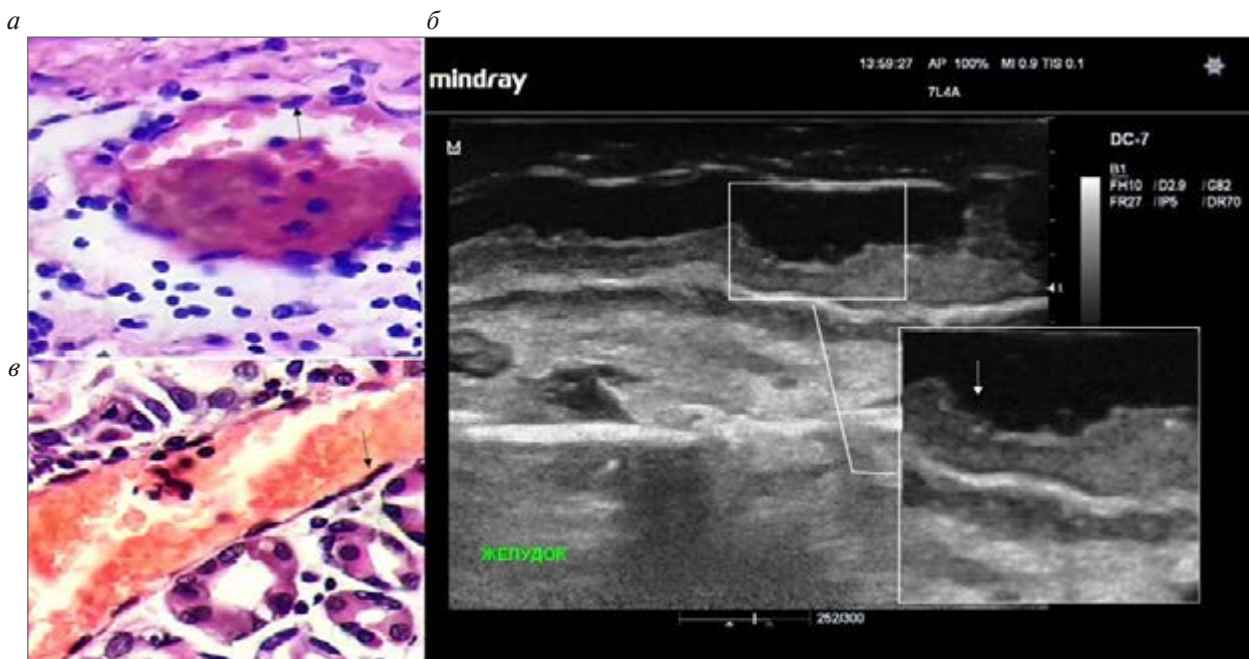


Рисунок 2 — Слизистая желудка:

**а** — гистологический паттерн (микрофотография, опытная группа): эндотелий, выстилающий венулу слизистой оболочки желудка, с полиморфными ядрами (указано стрелкой), в просвете сосуда эритроцитарные сладжи и пристеночные микротромбы (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 60$ ); **б** — гистологический паттерн (микрофотография): эндотелий, выстилающий венулу слизистой оболочки желудка, с вытянутыми ядрами обычного строения (указано стрелкой), в просвете сосуда скопления эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 60$ ; **в** — ультразвуковой паттерн: зона неоднородного понижения эхогенности с прерыванием (эрозия) контура слизистой (указано стрелкой)

В группе контроля ( $n = 11$ ) картина, подобная приведенной выше, была выявлена у 2 пациентов с пангастритом.

Подводя итог следует отметить, что ограничением исследования следует считать небольшое количество наблюдений — это, во-первых, а во-вторых, нет полной уверенности в том, что у пациентов опытной группы не было «фоновых» заболеваний ЖКТ, которые

не нашли своего отражения в картах стационарного пациента.

**Заключение.** Полученные в ходе исследования данные позволяют сделать определенные выводы:

1. Ультразвуковым признаком поражения желудка и кишечника при COVID-19 инфекции, судя по всему, являются гипоехогенные участки (локально расположенные или распро-

страненные) в толще слизистой оболочки (эпителиальной, собственной и мышечной пластинок) и подслизистой основы.

2. Патоморфологическим субстратом указанных гипоезогенных участков является лимфоидный инфильтрат, состоящий из скоплений Т лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), В-лимфоцитов (CD20), NK-лимфоцитов (CD57), макрофагов (CD68) и лаброцитов (CD117).

3. Основным отличием иммуногистохимического паттерна гипоезогенных участков

в толще слизистой оболочки и подслизистой основы является: снижение экспрессии CD8, CD3, CD57, CD4 и повышение экспрессии CD117, CD68 в сравнении с показателями группы контроля, что свидетельствует о функциональном истощении Т-лимфоцитов и естественных киллеров и подавлению эффективности как врожденного, так и адаптивного иммунитета с одновременным повышением активности лаброцитов, макрофагов.

### Список цитированных источников

1. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: results from a European centre/ T. Leal [et al.] // European J. Gastroenterology & Hepatology. — 2021. № 33 (5). — P. 691–694. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002152.
2. Gastrointestinal manifestations in COVID-19 / J. C. Kariyawasam [et al.] // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 2021. — № 115 (12). — P. 1362–1388. DOI:10.1093/trstmh/trab042
3. Gastrointestinal Manifestations of COVID-19: a review of what we know / A. Groff [et al.] // Ochsner J. — 2021. — № 21 (2). — P. 177–180. DOI: 10.31486/toj.20.0086.
4. Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19 / А. М. Щикота [и др.] // + Доказательная гастроэнтерология. — 2021. — № 10 (1). — С. 30–37. DOI: 10.17116/dokgastro2021100113.
5. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2020. — № 30 (3). — С. 7–13. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.

## COVID-19-associated changes in the gastrointestinal tract: a comparison of ultrasound and morphological data (a pilot study)

*Yurkovski A. M.<sup>1</sup>, Boyko M. A.<sup>1</sup>, Nazarenko I. V.<sup>1</sup>, Achinovich S. L.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus*

*<sup>2</sup>Institute “Gomel Regional Oncological Clinic”, Gomel, Republic of Belarus*

The research research the possibility of ultrasound techniques to diagnose COVID-19-associated changes in the gastrointestinal tract by comparing ultrasound and morphological data. To achieve this goal, a gastric and intestinal sectional study was performed in 11 patients (age  $64,6 \pm 10,1$  years) who died of COVID-19 infection and 11 patients who had no COVID-19 infection (age  $67,2 \pm 8,8$ ). Ultrasound pattern in COVID-19-associated lesions of the gastrointestinal tract was similar. Most often, foci of reduced echogenicity with indistinct and uneven contours were detected in the mucosa. The most frequently encountered variant of the ultrasound pattern in Cov19-associated lesions of the gastrointestinal tract is the presence of reduced echogenicity foci with indistinct and uneven contours in the mucosa.

**Keywords:** gastrointestinal tract, COVID-19 infection.

*Поступила 02.06.2022*

УДК 616.329-007.271-053.31

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С АТРЕЗИЕЙ ПИЩЕВОДА

Белоокая А. С.<sup>1</sup>, Аверин В. И.<sup>1</sup>, Мараховский К. Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение «РНПЦ детской хирургии», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Проблема лечения пациентов с атрезией пищевода (АП) не потеряла своей актуальности до настоящего времени. Хотя в настоящее время летальность снизилась до 4,4 %. Тем не менее при коррекции АП возникают сложности у детей с сочетанной и сопутствующей тяжелой соматической патологией, с большим диастазом между атрезированными сегментами пищевода, особенно при атрезии без свища и у недоношенных новорожденных. Все эти факторы ухудшают прогноз и результаты хирургического лечения.

Проанализирован и проведен сравнительный анализ частоты встречаемости анатомических вариантов АП, сочетанных пороков и в зависимости от этого дана оценка видам оперативных вмешательств.

В представленном исследовании изучены результаты обследования и лечения 252 новорожденных с различными формами АП, проходивших лечение в РНПЦ детской хирургии г. Минска.

Средний гестационный возраст при рождении ребенка, оперированного по поводу АП, составил — 36,23 недели. В сроке гестации до 38 недель родились 55,6 % детей. Средняя масса тела ребенка, оперированного по поводу АП при рождении, составила — 2561,7 г. При этом 7 детей родились с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Наиболее частой формой порока являлась АП с дистальным ТПС (тип С по Gross), она была у 226 (90 %) детей. Наиболее частым диастазом между отрезками пищевода было расстояние 0–2 см, (42,1 %). У 66 (26,2 %) диастаз составил 2–4 см. При АП, если диастаз между сегментами пищевода составлял до 2,5 см выполнялась торакотомия или торакоскопия с перевязкой ТПС и эзофаго-эзофагоанастомозом. С 2018 г. операция выбора при АП с небольшим диастазом является торакоскопическая пластика пищевода «конец в конец» с пластикой трахеи. Послеоперационная летальность при АП снизилась с 84,9 до 4,4 %.

**Ключевые слова:** новорожденные, атрезия пищевода, срок гестации, сопутствующие врожденные пороки.

**Введение.** Проблема лечения пациентов с атрезией пищевода (АП) не потеряла своей актуальности до настоящего времени. Хотя в настоящее время летальность снизилась до 4,4 %. Тем не менее при коррекции АП возникают сложности у детей с сочетанной и сопутствующей тяжелой соматической патологией, с большим диастазом между атрезированными сегментами пищевода, особенно при атрезии без свища и у недоношенных новорожденных. Все эти факторы ухудшают прогноз и результаты хирургического лечения. В Республике Беларусь первое хирургическое лечение ребенка с атрезией пищевода было выполнено в 1970 г. К 1994 г. в Детском хирургическом центре было прооперировано 426 детей с АП, из них выписано из стационара в удовлетворительном состоянии 64 ребенка, что составило лишь 15 % выживаемости [1, 2]. В. А. Катько и А. А. Сорока описали, что причинами высо-

кой летальности являлись: позднее поступление больных в стационар, нарушение правил транспортировки (большинство новорожденных поступило охлажденными и с признаками аспирации), высокая степень инфицированности новорожденных, отсутствие современной дыхательной аппаратуры, мониторинга и современных методик выхаживания. На сегодняшний день количество летальных исходов у детей, связанных с АП, снизилось в разы благодаря развитию медицинских технологий, улучшению работы в неонатологии, детской хирургии и интенсивной терапии новорожденных, но остаются актуальными вопросы послеоперационных осложнений и заболеваний пищевода [4, 5].

С 1970 по 1994 г. летальность была 84,9 % и в настоящее время снизилась до 4,4 % [1, 2]. Тем не менее при коррекции АП возникают сложности у детей с сочетанной и сопутствующей



щей тяжелой соматической патологией, с большим диастазом между атрезированными сегментами пищевода, особенно при атрезии без свища и у недоношенных новорожденных. Все эти факторы ухудшают прогноз и результаты хирургического лечения [3, 4, 5].

Тактика хирургического лечения АП включает: первичный анастомоз «конец в конец» и решение таких задач, как большой диастаз между атрезированными участками пищевода путем многоэтапного лечения: шейная эзофагостома, с дальнейшим выполнением отсроченного анастомоза или эзофагоколопластики [3, 4, 5]. Благодаря достижениям в области эндохирургических технологий для лечения заболеваний врожденного порока развития пищевода у детей стала применяться торакоскопия [5].

В Республике Беларусь впервые торакоскопическая пластика АП была выполнена в 2018 г. хирургами РНПЦ детской хирургии А. А. Свирским и Ю. М. Гриневичем

**Цель работы** — анализ и проведение сравнительного анализа частоты встречаемости анатомических вариантов АП, сочетанных пороков и в зависимости от этого оценка видов оперативных вмешательств.

**Материалы и методы.** В представленном исследовании изучены истории болезни детей, прооперированных с 2005 до 2022 г., проанализированы результаты обследования и лечения 252 новорожденных с различными формами АП.

Всем детям при поступлении проводилось общеклиническое обследование: анализы крови и мочи, ПЦР, ИФА, КОС, биохимический анализ крови, по показаниям определяли уро-

вень прокальцитонина и СРБ, выполнялась рентгенография грудной и брюшной полостей и исследование пищевода с водорастворимым контрастным веществом.

Для статистического анализа данных использовалась программа MedCalc® Statistical Software version 20.104 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022). В описательной статистике использовались следующие показатели средние значения с доверительным интервалом. Для определения параметрического/непараметрического распределения ряда значений использовался тест Шапиро — Уилка или Холмогорова — Смирнова. Значения медианы с ее доверительными интервалами указывались в случае значительного смещения от среднего значения. В части описательной статистики использовались гistogramмы относительных частот, полученных значений, которые обеспечивают визуальную интерпретацию числовых данных путем отображения количества точек данных, попадающих в указанный диапазон значений [7].

**Результаты и их обсуждение.** В основу настоящего анализа данных взято 252 ребенка, оперированных по поводу различной формы АП. Гендерное соотношение пациентов было следующим: девочек — 119 (47,2 %), мальчиков — 133 (52,8 %).

Средний срок гестации при рождении детей, оперированных по поводу АП, составил — 36,23 недели (95% ДИ  $35,68 \pm 36,79$ ), тест Шапиро — Уилка отрицает нормальность распределения. Из общего числа 55,6 % новорожденных родились в сроке гестации до 38 недель. Результаты представлены на рисунке 1.

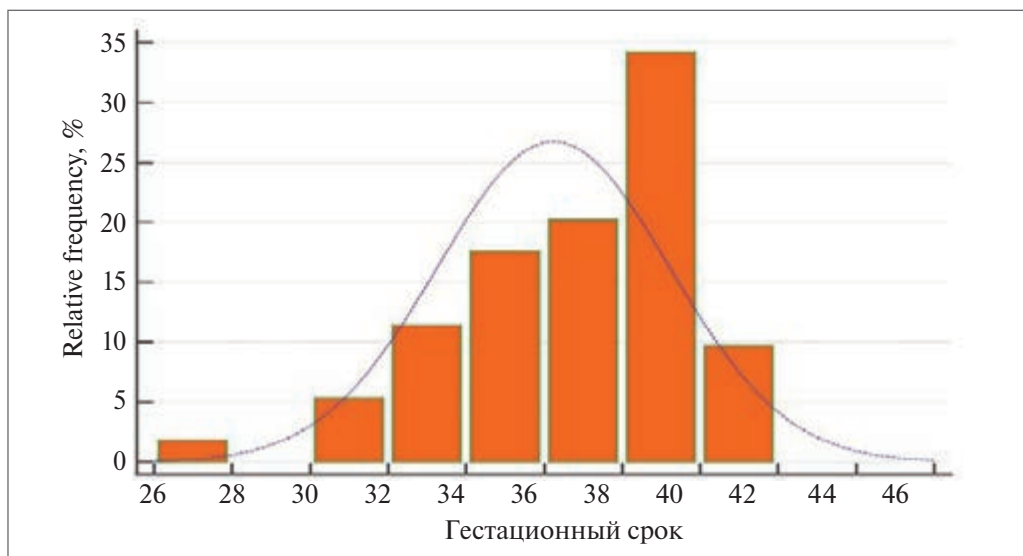


Рисунок 1 — Распределение новорожденных с АП по срокам гестации

Средняя масса тела ребенка, оперированного по поводу АП при рождении, составила — 2561,7 г (95% ДИ 2449,8 ± 2673,6), тест Шапиро — Уилка подтверждает нормальность распределения. С очень низкой и экстремально низкой массой тела родились

5 % детей. Результаты представлены на рисунке 2.

В настоящем анализе использовалась классификация АП по R. В. Gross (1953), согласно которой каждый тип порока обозначен буквами: А, В, С, D, Е, Н (таблица 1).

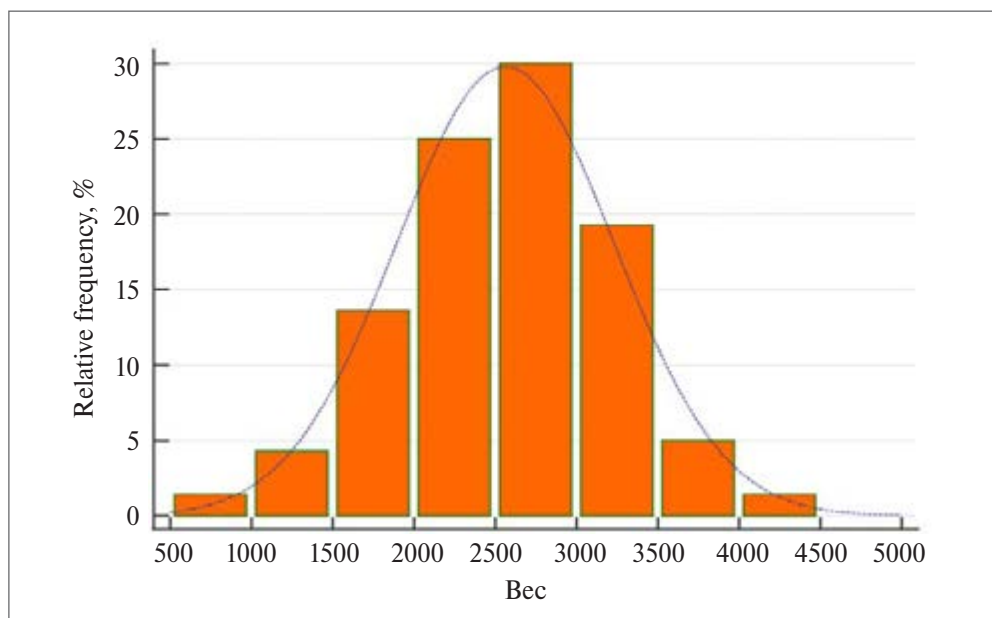


Рисунок 2 — Масса тела новорожденных с АП

Таблица 1 — Распределение пациентов в соответствии с типом АП

Тип атрезии	Анатомическая характеристика	Число случаев	Частота, %
А	АП без трахеопищеводного свища	12	4,8
В	АП с проксимальным трахеопищеводным свищом	0	0
С	АП с дистальным трахеопищеводным свищом	226	89,6
Д	АП с проксимальным и дистальным трахеопищеводным свищом	1	0,4
Е	Трахеопищеводный свищ без АП	13	5,2
Н	Трахеозофагеальная расщелина	0	0
Итого		252	100

Наиболее частой формой порока являлась АП с дистальным трахеопищеводным свищом (тип С по Gross) — 226 детей, что составляет 89,6 % случаев выявления врожденного порока развития.

Следует отметить, что тактика оперативного лечения напрямую зависела от диастаза между атрезированными концами пищевода (таблица 2).

Таблица 2 — Диастаз у новорожденных с АП

Диастаз	Количество пациентов	Частота, %
4 см и более	4	1,6
2–4 см	66	26,2
0–2 см	106	42,1
Отсутствие	28	11,1
Не указано	48	19
Итого	252	100

Наиболее частым диастазом между отрезками пищевода было расстояние 0–2 см, что составило 42,1 %. У 66 (26,2 %) диастаз составил 2–4 см, у 4 новорожденных (1,6 %) — 4 см и более. Отсутствие диастаза между атрезированными участками пищевода отмечалось у 28 пациентов (11,1 %).

Также следует отметить, что у 48 пациентов был наложен первичный анастомоз, но при описании протокола оперативного лечения диастаз не указывался, соответственно оценка процентного соотношения по данному признаку остается сомнительной.

За время периоперационного периода пациентам проводилось обследование на наличие или отсутствие сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на проведение оперативного лечения. Сочетанные пороки развития были выявлены у 175 новорожденных из 252, что составило 69,4 %. У 30 новорожденных (11,9 %) сопутствующей патологии не было.

Наиболее часто выявлялись ВПС. У 168 детей (66,7 %), среди которых отмечалось наличие более двух заболеваний, коррекция которых выполнялась в первую очередь. Так, к жизнеугрожающим заболеваниям среди ВПС выявили: стеноз аорты — у 2 новорожденных, атрезия легочной артерии — у 2, стеноз ветвей легочной артерии — у 2 и коарктация аорты — у 2 пациентов. К большим порокам развития относились дефект межпредсердной перегородки — у 28, дефект межжелудочковой перегородки — у 31, тетрада Фалло — у 2 и гипоплазия левых отделов сердца — у одного новорожденного. Часть пациентов имели малые ВПС, не требующие срочного хирургического лечения. К которым отнесли открытое овальное окно — у 83, открытый артериальный проток — у 42, двойная дуга аорты — у 2 и срединно расположенное сердце — у 2 новорожденных.

Аномалии развития костно-суставной системы были выявлены у 34 (13,5 %) новорож-

денных. К ним отнесли рудиментарные добавочные ребра, добавочные позвонки, полидактилию, клиновидные и расщепленные позвонки, аномалию развития крестца.

Пороки развития желудочно-кишечного тракта были отмечены у 31 (12,3 %) новорожденного, к которым отнесли атрезию ануса, атрезию прямой кишки, дивертикул Меккеля, пупочную и вентральную грыжи, омфалоцеле, диафрагмальную грыжу, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, кольцевидную поджелудочную железу, агенезию желчного пузыря.

Пороки развития мочеполовой системы отмечены в 10,3 % случаев. У 26 новорожденных диагностированы гипоспадия, агенезия и аплазия почек, пиелоектазия, кистозная трансформация почек.

VATER-ассоциация — акроним, составленный из первых букв английских названий врожденных пороков развития: V (*vertebral defect*) — дефекты позвоночника, A — *anal atresia*, T — *tracheoesophageal fistula*, E — *esophageal atresia*, R — *renal anomaly*. Некоторые авторы вводят в число основных признаков синдрома и пороки сердца (C — *cardial defect*) и конечностей (L — *limb defect*), поэтому название может меняться до VACTER-ассоциации и VACTERL-ассоциации. Так, VACTERL-ассоциация была диагностирована у 9 (3,6 %) новорожденных.

Пороки развития системы органов дыхания были отмечены у 9 (3,6 %) новорожденных, к которым отнесли агенезию легкого, бронхолегочную дисплазию и кистозную трансформацию легких.

Пороки развития органов слуха диагностированы у 7 (2,8 %), пороки развития языка, рта и глотки у 6 (2,4 %), центральной нервной системы у одного (0,4 %) новорожденного. Хромосомные аномалии выявлены у 4 пациентов (1,6 %) (таблица 3).

Таблица 3 — Частота выявленных сопутствующих ВПР

Характер сочетанных пороков развития	Число случаев	Частота, %
Сердечно-сосудистая система	168	56,9
Костно-мышечная система	34	11,5
Желудочно-кишечный тракт	31	10,5
Мочеполовая система	26	8,8
VACTERL-ассоциация	9	3,1
Система органов дыхания	9	3,1
Органы слуха	7	2,4
Пороки развития языка, рта и глотки	6	2,0
Хромосомные	4	1,4
Центральная нервная система	1	0,3
Итого	295	100

На основе полученных данных нами были выделены 3 группы оперативных вмешательств, выполняемых в РНПЦ детской хирургии (таблица 4).

В зависимости от тактики хирургического лечения мы разделили всех пациентов на две группы. К первой группе отнесли пациентов, которые нуждались в срочной операции в первые 24–72 ч. Им была выполнена торакотомия или торакоскопия с перевязкой

трахеопищеводного свища (ТПС), эзофаго-эзофагоанастомозом, следует отметить, что циркулярная миотомия по Ливадитис была выполнена 5 новорожденным ( $n = 180$ ; 70,3 %). Во вторую группу вошли пациенты с большим диастазом, которым были выполнены перевязка ТПС, шейная эзофагостомия и гастростомия ( $n = 60$ ; 23,4 %). В последующем этим пациентам было выполнена эзофагоколонопластика.

Таблица 4 — Виды выполненных операций у новорожденных с АП

Виды операций	Количество случаев
<b>Срочные операции</b>	
Торакотомия Перевязка ТПС Эзофаго-эзофагоанастомоз	130
Торакотомия Перевязка ТПС Циркуляторная миотомия Эзофаго-эзофагоанастомоз	7
Торакоскопия Перевязка ТПС Эзофаго-эзофагоанастомоз	43
<b>Этапные операции</b>	
Гастростомия Шейная эзофагостомия Перевязка ТПС Эзофагоколонопластика	60

Из описанных выше вариантов оперативных вмешательств наиболее распространенным был стандартный вариант: торакотомия с перевязкой трахеопищеводного свища и выполнением анастомоза пищевода «конец в конец» ( $n = 130$ ; 51,6 %), за которым следовало выполнение гастростомии, шейной эзофагостомии с перевязкой ТПС ( $n = 60$ ; 23,4 %). Торакоскопическую пластику трахеи и пищевода «конец в конец» следует вынести отдельно, так как данная эндоскопическая техника стала выполняться в РНПЦ детской хирургии с 2018 г. и к 2022 г. составила 17,1 % (43 ребенка) от общего числа выборки.

Также следует отметить 6 детей с изолированным ТПС без АП (тип Е), оперируемых в РНПЦ детской хирургии, было выполнено следующее хирургическое лечение: пластика трахеи заплатой из аутофасции (широкая фасция бедра) — 3 детям, цервикотомия и разобщение трахеопищеводного свища с последующей пластикой трахеи и пищевода — одному, лазерная абляция трахеопищеводного свища — 2 детям.

В связи с тяжестью общего состояния один ребенок с пороком развития по типу С не был прооперирован.

Осложнения во время хирургической коррекции в анализируемой выборке возникли из-за прорезывания швов во время выполнения анастомоза (5 случаев) и несостоятельности анастомоза (10 случаев), что привело к смене тактики хирургического лечения АП.

Процент летальных исходов в анализируемой группе детей с АП составил 4,4 % (11 пациентов).

**Заключение.** На основании проведённых исследований можно сделать следующие выводы:

1. Средний гестационный возраст при рождении ребенка, оперированного по поводу АП, составил — 36,23 недели. В сроке гестации до 38 недель родились 55,6 % детей.

2. Средняя масса тела ребенка, оперированного по поводу АП при рождении, составила — 2561,7 г. При этом 7 детей родились с очень низкой и экстремально низкой массой тела.



3. Наиболее частой формой порока являлась АП с дистальным ТПС (тип С по Gross), она была у 226 (90 %) детей.

4. Наиболее частым диастазом между отрезками пищевода было расстояние 0–2 см, (42,1 %). У 66 (26,2 %) диастаз составил 2–4 см.

5. При АП, если диастаз между сегментами пищевода составлял до 2,5 см, выполнялась

торакотомия или торакоскопия с перевязкой ТПС и эзофаго-эзофагоанастомозом.

6. С 2018 г. операция выбора при АП с небольшим диастазом является торакоскопическая пластика пищевода «конец-в-конец» с пластикой трахеи.

7. Послеоперационная летальность при АП снизилась с 84,9 до 4,4 %.

#### Список цитированных источников

1. Катько, В. А. Болезни новорожденных в хирургической практике / В. А. Катько. — Минск : Вышэйш. шк., 2012. — С. 303.
2. Аверин, В. И. Материалы XI съезда белорусских хирургов / В. И. Аверин, В. А. Катько, А. А. Сорока. — Гродно, 1995. — С. 181.
3. Баиров, Г. А. Хирургия пороков развития / Г. А. Баиров. — Л. : Медицина, 1968. — С. 687.
4. Козлов, Ю. А. Атрезия пищевода — торакоскопическое наложение анастомоза / Ю. А. Козлов, П. С. Юрков, В. А. Новожилов // Детская хирургия. — 2005. — № 3. — С. 54.
5. Thoracoscopic repair of esophageal atresia in an infant: a surgical first / T. E. Lobe [et al.] // *Pediatr. Endosurg. Innovative. Tech.* — Vol. 3. — P. 141–148.
6. Красовская, Т. В. Осложнения оперативного лечения атрезии пищевода / Т. В. Красовская, Ю. И. Кучеров // Детская хирургия — 2001. — № 3. — С. 44–46.
7. *Exploratory data analysis* / J. W. Tukey // Reading, Mass: Addison-Wesley Publishing Company. — 1977. — 711 p.

## Comparative analysis of clinical characteristics of patients with esophageal atresia

*Belookaya A. S.<sup>1</sup>, Averin V. I.<sup>1</sup>, Marakhovskiy K. Yu.<sup>2</sup>,*

*<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup> State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery”,  
Minsk, Republic of Belarus*

The problem of treating children with esophageal atresia (EA) has not lost its relevance to date. Although the mortality rate has now decreased to 4.4 %. Nevertheless, there are difficulties in the correction of EA in children with concomitant and concomitant severe somatic pathology, with large diastasis between the atretized segments of the esophagus, especially in atresia without a fistula and in premature newborns. All these factors worsen the prognosis and results of surgical treatment.

A comparative analysis of the occurrence of anatomical variants of EA, combined defects has been carried out, based on results the tures of syrgical interventios has been evanuated.

In the present study, the results of examination and treatment of 252 newborns with various forms of EA, who were treated at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery in Minsk, were studied.

The average gestational age at birth of a child operated on for EA was 36.23 weeks. 55.6 % of children were born at gestational age up to 38 weeks. The average body weight of a child operated on for EA at birth was 2561.7 g. At the same time, 7 children were born with very low and extremely low body weight. The most common form of malformation was EA with distal TPS (type C according to Gross), it was in 226 (90 %) children. The most frequent diastasis between the segments of the esophagus was a distance of 0–2 cm (42.1 %). In 66 (26.2 %) diastasis was 2–4 cm. In case of EA, if the diastasis between the segments of the esophagus was up to 2.5 cm, thoracotomy or thoracoscopy with TJ ligation and esophago-esophagoanastomosis was performed. Since 2018, the operation of choice for EA with small diastasis has been end-to-end thoracoscopic esophagoplasty with tracheal plasty. Postoperative mortality in EA decreased from 84.9 to 4.4 %.

**Keywords:** newborns, esophageal atresia, gestational age, concomitant congenital malformations.

*Поступила 22.06.2022*

УДК 618.14-006-073.75

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ТЕЛА МАТКИ

Жук Е. Г.

*Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В работе в сравнительном аспекте представлены данные диагностической информативности методов УЗИ, КТ и МРТ по оценке распространенности злокачественных новообразований тела матки (ЗНОТМ).

Степень распространенности гистологически подтвержденных ЗНОТМ у 54 пациентов, выявленную при УЗИ, КТ и МРТ, сравнивали с результатами послеоперационного морфологического исследования с вычислением диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС), точности (ДТ).

ДТ метода МРТ в разграничении глубины инвазии опухоли в миометрий статистически значимо ( $p < 0,05$ ) на 11,6 % превосходила ДТ КТ, в то же время ДТ МРТ превосходила ДТ УЗИ на 8,7 % ( $p = 0,268$ ), но разница была статистически незначима. ДЧ МРТ в выявлении метастазов в лимфатические узлы (ЛУ) значительно превосходила ДЧ УЗИ ( $p < 0,001$ ), но разница в показателях ДТ МРТ и ДТ УЗИ была незначима ( $p = 0,243$ ).

Из трех представленных методов визуализации МРТ обладал большей ДЧ и большей ДТ при выявлении метастатического поражения ЛУ. При оценке глубины инвазии миометрия ДТ МРТ и ДТ УЗИ сопоставимы.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования тела матки (ЗНОТМ), рак тела матки (РТМ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), лимфатический узел (ЛУ), метастатический лимфатический узел (МТЛУ).

**Введение.** В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения в Республике Беларусь рак тела матки (РТМ) находится на третьем месте и по данным белорусского канцер-регистра на 2020 г. составил 9,4 %. В структуре онкологической заболеваемости женщин трудоспособного возраста РТМ также занимает лидирующие позиции, и его доля составила 9,0 %. Причем прирост заболеваемости среди этого контингента населения за последние 10 лет (2011–2020 гг.) составил 4,7 % [1].

Рост заболеваемости среди женщин трудоспособного возраста вызывает необходимость поиска дополнительных возможностей различных методов визуализации с целью повышения эффективности лучевой диагностики ЗНОТМ.

Согласно рекомендациям Международной Федерации гинекологии и акушерства (FIGO-Federation International Gynecology and Obstetrics) стадирование ЗНОТМ проводится хирургическим путем [2]. Однако терапевтическая роль систематической лимфодиссекции все еще остается предметом дискуссий при РТМ с низким риском [3].

В то же время предварительная диагностическая оценка распространенности заболевания крайне важна для оптимального планирования, лечения и прогнозирования результатов. Она осуществляется с помощью методов лучевой диагностики, таких как трансабдоминальное и транвагинальное УЗИ, МРТ, значительно реже КТ и позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) [4].

Определение распространенности опухолевого процесса при РТМ заключается в оценке степени местной распространенности опухоли, состояния регионарных ЛУ, а также выявления отдаленных метастазов.

Вероятность риска МТЛУ связана гистологическим типом опухоли, степенью злокачественности и глубиной инвазии миометрия [5].

**Цель работы** — сравнение диагностической информативности методов УЗИ, КТ и МРТ в оценке степени распространенности злокачественных новообразований тела матки (ЗНОТМ).

**Материалы и методы.** Данные клинического стадирования 54 пациентов с впервые выявленным гистологически верифицированными ЗНОТМ сопоставлены с результатами по-

слеоперационного морфологического исследования.

Предоперационная оценка распространенности ЗНОТМ включала следующие методы лучевой диагностики: трансабдоминальное, трасвагинальное УЗИ (ТВУЗИ), трехмерное УЗИ, в том числе в ангиографическом режиме; КТ исследование и КТ с контрастным усиле-

нием (КУ); МРТ, МРТ с КУ и диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ).

Критериями включения пациентов в исследование явились: техническая возможность выполнения пациентам МРТ и ТВУЗИ и отсутствие противопоказаний к выполнению КТ с КУ.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение (%)
Число пациенток рак тела матки, саркома тела матки)	54 (100 %)
Медиана возраста (средний±σ, min–max), лет	59 [52,5–64,0; 28 – 82]
Гистологическая структура опухоли	54 (100,0 %)
Рак тела матки (эндометриальная карцинома)	49 (90,7 %)
В том числе:	
эндометриоидная карцинома	48 (88,7 %)
серозная (папиллярная) карцинома	1 (1,85 %)
Саркома тела матки	5 (9,3 %)
В том числе:	
карциносаркома тела матки (смешанная опухоль)	4 (7,4 %)
лейомиосаркома (мезенхимальная опухоль)	1 (1,85 %)

Для оценки диагностических возможностей методов лучевой диагностики в разграничении глубины инвазии миометрия вычисляли ДЧ, ДС, ДТ, позитивно предсказательное значение (ППЗ) и негативно предсказательное значение (НПЗ). Доверительный интервал представлен с 95%-й достоверностью (95% ДИ). Диагностическую информативность МРТ оценивали с помощью построения ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic curve — ROC), с расчетом площадей под ними (Area Under Curve — AUC). Для сравнения качественных параметров, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2,

применялся двухсторонний точный критерий Фишера. При сравнении частотных распределений в группах (долевых значений) рассчитывался критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Анализ результатов исследования выполнен с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 22.

**Результаты и их обсуждение.** Медиана возраста пациентов составила 59 лет (от 55 до 64). Всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство с лимфоаденэктомией.

Данные о степени распространенности РТМ и саркомы тела матки (СТМ) представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Степень распространенности злокачественных новообразований тела матки по международной системе TNM

Критерии pTNM	Количество пациентов, абс. (%)
Злокачественных новообразований тела матки	54 (100)
Рак тела матки	
pT1a	29 (53,7)
pT1b	14 (25,9)
pT2	3 (5,6)
pT3a	3 (5,6)
Саркома тела матки	
pT1a	1 (1,9)
pT1b	3 (5,6)
pT3a	1 (1,9)
pN1(подвздошные, парааортальные) и/или M1	6 (11,1)

Критериями включения пациентов в исследование явились: техническая возможность выполнения пациентам МРТ и ТВУЗИ, отсутствие противопоказаний к выполнению КТ с КУ, отсутствие противопоказаний к выполнению МРТ.

Данные о степени распространения ЗНОТМ по результатам УЗИ, КТ и МРТ сопоставлены с заключительными данными обследования (таблица 3).

Таблица 3 — Соотношение степени распространения ЗНОТМ по результатам УЗИ, КТ и МРТ при разграничении глубины инвазии миометрия (<50 % или ≥50 %) и данных морфологического исследования

Данные методов лучевой диагностики	Степень распространения опухоли		Всего, абс. (%)
	Данные морфологического исследования, абс (%)		
	T1a	T1b	
Результат УЗИ			
с T1a	17 (31,5)	3 (5,6)	20 (37,0)
с T1b	7 (12,9)	27 (50,0)	34 (63,0)
Итого, абс. (%)	24 (44,4)	30 (55,6)	54 (100)
Результат КТ			
сT1a	15 (35,7)	7 (16,7)	22 (52,4)
сT1b	2 (4,8)	18 (41,8)	20 (47,6)
Итого, абс. (%)	17 (40,5)	25 (59,5)	42 (100)
Результат МРТ			
сT1a	20 (39,2)	3 (5,9)	23 (45,1)
сT1b	2 (3,9)	26 (51,0)	28 (54,9)
Итого, абс. (%)	22 (43,1)	29 (56,9)	51 (100)

ДЧ УЗИ в оценке глубины инвазии миометрия составила — 70,8 % (95% ДИ 48,9–87,4), ДС — 90,0 % (95% ДИ 73,4–97,9), НПЗ — 79,4 % (95% ДИ 62,1–91,3), ППЗ — 85,0 % (95% ДИ 62,1–96,8), ДТ — 81,5 % (95% ДИ 68,6–90,7).

ДЧ КТ составила 88,2 % (95% ДИ 63,6–98,5), ДС — 72 % (95% ДИ 50,6–87,9), ППЗ — 65,2 % (95% ДИ 42,7–85,6), НПЗ — 90 % (95% ДИ 68,3–98,7), ДТ — 78,6 % (95% ДИ 61,3–89,7).

Для метода МРТ показатели были следующими ДЧ — 90,9 % (95% ДИ 70,8–98,9), ДС — 89,7 % (95% ДИ 72,6–97,8), НПЗ — 92,9 % (95% ДИ 76,5–99,1), ППЗ — 86,9 % (95% ДИ 66,4–97,2), ДТ — 90,2 % (95% ДИ 78,6–96,7).

ДЧ МРТ преобладала над ДЧ УЗИ на 20,1 %, а ДС МРТ — 89,7 % была сопоставима с ДС УЗИ 90 %.

После проведения ROC-анализа площади под операционными кривыми для УЗИ, КТ и МРТ составили  $0,835 \pm 0,072$ ;  $0,798 \pm 0,073$  и  $0,909 \pm 0,052$  соответственно.

Результаты сравнения AUC представлены на рисунке 1 и в таблице 4.

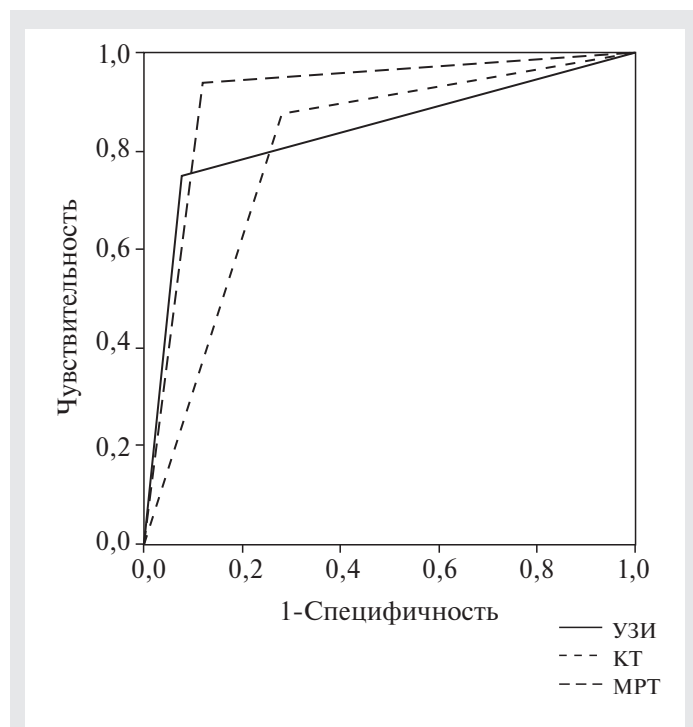


Рисунок 1 — ROC-кривые для методов УЗИ, КТ и МРТ



Таблица 4 — Сравнение площадей под операционными кривыми для метода УЗИ, КТ и МРТ в разграничении глубины инвазии миометрия (<50 % или ≥50 %) при злокачественных новообразованиях тела матки

Метод	AUC	Стандартная ошибка	<i>p</i>
УЗИ	0,835	0,072	<0,001
КТ	0,798	0,073	<0,001
МРТ	0,909	0,052	<0,001

AUC МРТ значимо превосходит AUC КТ, в то же время как AUC КТ и AUC УЗИ, а также AUC МРТ и AUC УЗИ сопоставимы.

При использовании метода МРТ было получено 46 (90,2 %) точных теста (истинно положительные + истинно отрицательные). Для

методов УЗИ и КТ число точных тестов составило 44 (81,5 %) и 33 (78,6 %) соответственно.

Результаты сравнения точности трех методов исследования в оценке глубины инвазии в миометрий ЗНОТМ представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Сравнение точности УЗИ, КТ и МРТ в оценке глубины инвазии в миометрий злокачественных новообразований тела матки

Схема	Число точных тестов, абс. (%)	<i>p</i> <sub>1</sub>	<i>p</i> <sub>2</sub>
УЗИ	44 (81,5 %)	0,268(МРТ-УЗИ)	0,799(КТ-УЗИ)
КТ	33 (78,6 %)	0,015(МРТ- КТ)	—
МРТ	46 (90,2 %)	—	—

*Примечание* — По сравнению с МРТ 1; по сравнению с КТ 2.

Согласно представленным данным точность МРТ на 8,7 % превосходила данный показатель для УЗИ ( $p = 0,268$ ), но не имела значимых различий, и превосходила точность КТ на 11,6 %, при этом разница была статистически значима ( $p < 0,05$ ).

В то же время важнейшим прогностическим фактором, влияющим на частоту рецидивов и выживаемость, является состояние тазовых и забрюшинных ЛУ, в связи с чем их оценка является важной клинической и диагностической задачей [6].

Оценку состояния тазовых и забрюшинных ЛУ проводили с помощью методов лучевой диагностики УЗИ, КТ и МРТ. Критерием наличия метастазов в ЛУ для методов УЗИ и КТ являлись: размер ЛУ по короткой оси более 1 см или диаметр при округлой форме более 0,8 см, а также неровный и нечеткий контур капсулы ЛУ [7].

Критерии МТЛУ по данным МРТ были следующие: размер ЛУ по короткой оси 0,65 см, соотношение размера ЛУ по длинной и короткой оси (индекс конфигурации) — 1,65, отсутствие сигнала от жировой ткани ворот ЛУ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани, наличие шиповатости контура ЛУ, наличие перинодулярного отека, субкапсулярного отека, наличие центрального отека ЛУ, наличие некроза, наличие неоднородности МР-сигнала ЛУ, коэффициент интенсивности МР-сигнала (ИС) ЛУ, который рассматривается в соотношении с интенсивностью сигнала опухоли (ИСлу/ИСопух) (медиана этого значения для МТЛУ (N1) составила 1,16 (1,02–1,3) ( $p < 0,001$ ) и значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) меньше  $0,885 \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

Данные результатов исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Соотношение оценки состояния лимфатических узлов таза по результатам УЗИ, КТ и МРТ и данных послеоперационного морфологического исследования

Данные методов лучевой диагностики	Данные морфологического исследования, абс. (%)		Всего, абс. (%)
	pN1	pN0	
Результат УЗИ			
N1	1 (1,9)	0	1 (1,9)
N0	3 (5,6)	50 (92,6)	53 (98,1)
Итого, абс. (%)	4 (7,4)	50 (92,6)	54(100)

Окончание табл. 6

Данные методов лучевой диагностики	Данные морфологического исследования, абс. (%)		Всего, абс. (%)
	pN1	pN0	
Результат КТ			
N1	2 (4,9)	1 (2,4)	3 (7,3)
N0	1 (2,4)	37 (90,3)	38 (92,7)
Итого, абс. (%)	3 (7,3)	38 (92,7)	41(100)
Результат МРТ			
N1	4 (7,8)	0	4 (7,8)
N0	0	47 (92,2)	47 (92,2)
Итого, абс. (%)	4 (7,8)	47 (92,2)	51(100)

ДЧ метода УЗИ в выявлении метастазов в регионарных ЛУ составила 25,0 % (95% ДИ 0,6–80,6), ДС – 100 %, ППЗ – 100 %, НПЗ – 94,3 % (95% ДИ 84,3–98,8), ДТ – 94,4 % (95% ДИ 84,6–98,8).

ДЧ КТ – 66,7 % (95% ДИ 9,4–99,2) ДС – 97,4 % (95% ДИ 86,2–99,9) ППЗ – 66,7 % (95% ДИ 9,4–99,2), НПЗ – 97,4 % (95% ДИ 86,2–99,9), ДТ – 95,1 % (95% ДИ 83,4–99,4).

Для метода МРТ показатели диагностической эффективности составили 100 % по всем параметрам.

Наибольшей ДЧ в выявлении метастазов в регионарные ЛУ обладал, по данным нашего исследования, метод МРТ – 100 %.

После проведения ROC-анализа площади под операционными кривыми для УЗИ, КТ и МРТ составили  $0,50 \pm 0,175$ ,  $0,82 \pm 0,168$  и  $1,0 \pm 0,000$  соответственно (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение площадей под операционными кривыми для метода УЗИ, КТ и МРТ в выявлении метастазов в тазовые ЛУ при РТМ

Метод	AUC	Стандартная ошибка	<i>p</i>
УЗИ	0,50	0,175	1,000
КТ	0,82	0,168	0,068
МРТ	1,0	0,000	0,040

Результаты сравнения AUC представлены на рисунке 2 и в таблице 7.

При использовании метода МРТ было получено 51 (100 %) точных теста (истинно положительные + истинно отрицательные). Для методов УЗИ и КТ число точных тестов составило 51 (94,4 %) и 39 (95,1 %) соответственно.

Результаты сравнения точности трех методов исследования в выявлении МТЛУ при злокачественных новообразованиях тела матки представлены в таблице 8.

Согласно представленным данным точность метода УЗИ уступает точности метода МРТ на 5,6 % ( $p = 0,243$ ), а точность метода КТ уступает точности метода МРТ на 4,9 % ( $p = 0,196$ ) и данные отличия статистической значимости на представленной выборке не показали. Из трех представленных методов визуализации МРТ обладал большей ДЧ и большей ДТ.

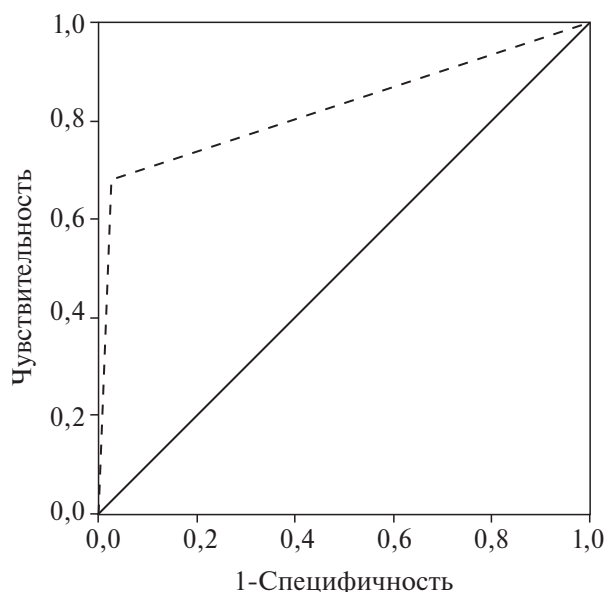


Рисунок 2 — ROC-кривые для методов УЗИ, КТ и МРТ в оценке метастатического поражения ЛУ

Таблица 8 — Сравнение точности УЗИ, КТ и МРТ в выявлении метастазов в регионарные ЛУ при злокачественных новообразованиях тела матки

Схема	Число точных тестов, абс. (%)	$p_1$	$p_2$
УЗИ	51 (94,4 %)	0,243 (УЗИ–МРТ)	
КТ	39 (95,1 %)	0,196 (КТ–МРТ)	1,0 (КТ–УЗИ)
МРТ	54 (100 %)	–	–

Примечание — По сравнению с МРТ 1; по сравнению с КТ 2.

**Заключение.** МРТ является высокоинформативным методом в оценке степени распространенности злокачественных новообразований тела матки.

Сравнение диагностической информативности методов УЗИ, КТ и МРТ показало, что точность метода МРТ при оценке глубины ин-

вазии статистически значимо ( $p < 0,05$ ) на 11,6 %, превосходила точность КТ и не имела значимых различий с методом УЗИ ( $p = 0,268$ ).

ДЧ МРТ в выявлении метастазов в ЛУ значительно превосходила ДЧ УЗИ ( $p < 0,001$ ), однако разница в показателях ДТ МРТ и ДТ УЗИ была незначимой ( $p = 0,243$ ).

### Список цитированных источников

1. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2011–2020 гг. / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. С. Л. Полякова. — Минск : Национальная библиотека Беларуси, 2021. — 302 с.
2. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? / L. Bertero [et al.] // *Virchows Arch.* — 2018. — Vol. 472, № 4 — P. 519–531.
3. Controversies in surgical staging of endometrial cancer. / R. Seracchioli [et al.] // *Obstet Gynecol Int.* — 2010. — 2010: 181963. DOI: 10.1155/2010/181963.
4. Дифференцированное лечение рака эндометрия I стадии : монография / С. А. Мавричев [и др.]. — Минск : Национальная библиотека Беларуси, 2018. — 287 с.
5. Применение позитронно-эмиссионной томографии у больных раком шейки матки / О. В. Мухортова [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* — 2009. — Т. 54, № 5 — С. 62–74.
6. Risk and Pattern of Pelvic and Para Aortic Lymph Nodal Metastasis in Patients with Intermediate and High Risk Endometrial Cancer / P. S. Rathod [et al.] // *Indian Association of Surgical Oncology.* — 2014. — Vol. 5, № 2 — P. 109–114.
7. Different imaging techniques for the detection of pelvic lymph nodes metastasis from gynecological malignancies: a systematic review and meta-analysis / Y. Gong [et al.] // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8, № 8 — P. 14107–14125. DOI: 10.18632/oncotarg et.12959.

## Comparative evaluation of diagnostic efficiency of radiation diagnostic methods for malignant neoplasms of uterus

*Zhuk E. G.*

*State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”,  
Minsk, Republic of Belarus;*

The paper presents in a comparative analysis of the diagnostic information value of US, CT and MRI in assessing the degree of spread of malignant neoplasms of uterus (MNU).

The spread of MNU, established by US, CT and MRI, of 54 patients with histologically verified diagnosis was compared with the results of postoperative morphological examination with the calculation of diagnostic sensitivity, specificity and accuracy.

The accuracy of MRI in distinguishing the depth of myometrial invasion significantly exceeded the accuracy of CT by 11,6 % ( $p < 0,05$ ), and the accuracy of MRI exceeded the accuracy of US by 8.7 % ( $p = 0.268$ ), but the difference was not statistically significant.

Of the three imaging modalities presented, MRI was more sensitive and more accurate in detecting MLN. The accuracy of MRI and US in distinguishing the depth of myometrial invasion were comparable.

**Keywords:** malignant neoplasms of uterus (MNU), endometrial carcinoma (EC), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound (US), lymph nodes (LN), metastatic lymph nodes (MLN).

Поступила 01.09.2022

УДК 616.1-089

## УРОВЕНЬ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДОЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Гарипов А. С.<sup>1</sup>, Патейок И. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр детской хирургии»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Государственное учреждение образования  
«Белорусская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В работе изучены показатели тревоги и депрессии у пациентов с послеоперационными атриовентрикулярными блокадами (АВ-блокадами), потребовавшие имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС), в отдаленном периоде. Обследован 41 пациент в возрасте от 18 до 33 лет. Основную группу составил 21 пациент с постоянным ЭКС, имплантированным по поводу возникшей послеоперационной АВ-блокады после хирургической коррекции врожденного порока сердца (ВПС).

Проведенный анализ показал наличие тревожно-депрессивных расстройств разной степени выраженности. Так, 85 и 95 % исследуемых имеют повышенные уровни реактивной и личностной тревоги соответственно. А у 8 (40 %) пациентов с послеоперационными АВ-блокадами обнаружены признаки субклинической депрессии.

**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, послеоперационная атриовентрикулярная блокада, электрокардиостимулятор, тревога, депрессия.

**Введение.** В настоящее время ВПС продолжают оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. По данным статистики, ежегодно рождаются примерно 1,5 млн детей с ВПС. При этом около 90 % всех пациентов с пороками сердца доживают до 18 лет [1]. Своевременная диагностика и хирургическое лечение ВПС позволяют увеличить продолжительность жизни таких пациентов до 75 лет. Следует отметить, что количество взрослых пациентов с ВПС постоянно растет и в настоящее время составляет примерно 50 % от общей популяции. Несмотря на достижения в хирургическом лечении ВПС, у ряда пациентов развиваются послеоперационные нарушения ритма и проводимости. Примерно до 3 % прооперированных пациентов в связи с появлением полной АВ-блокады потребуют имплантации постоянного ЭКС [2].

В последние несколько десятилетий отмечено выявление высокой распространенности тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с коморбидной патологией, в том числе среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и ВПС. Так, S. Singh с соавт. (2018) сообщают, что среди 255 тыс. обследованных пациентов с ВПС в США, почти у четверти (23,5 %) имелись тревожно-депрессивные расстройства [3]. По данным V. J. Gonzalez с соавт. (2021), почти в 3 раза чаще у пациентов с ВПС встречались тревожно-депрессивные расстройства требующие наблюдения и медикаментозного лечения по сравнению с пациентами без пороков. И диагностический скрининг, по данным авторов, на выявление тревоги и депрессии следует проводить всем пациентам данного контингента [4].



Следует отметить, что в ряде исследований отмечено, что пациенты с электрокардиостимуляцией также подвержены тревожно-депрессивным расстройствам. По данным М. Rafsanjani с соавт. (2021), у 24 % обследованных пациентов с ЭКС отмечена повышенная тревога и у 7,1 % обследованных выявлены признаки депрессии [5].

В связи с этим изучение психологического статуса у пациентов с ВПС и имплантированным ЭКС является малоизученным и представляется весьма актуальным.

**Цель работы** — изучение показателей тревоги и депрессии у пациентов с послеоперационными АВ-блокадами, потребовавшими имплантации постоянного ЭКС в отдаленном периоде.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное когортное исследование. Обследован 41 пациент в возрасте от 18 до 33 лет. Основную группу составил 21 пациент с постоянным ЭКС, имплантированным по поводу возникшей послеоперационной АВ-блокады после хирургической коррекции ВПС. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование,

электрокардиография, эхокардиография, психологическое тестирование, ретроспективно изучена медицинская документация. Группу сравнения составили 20 молодых здоровых людей сопоставимого возраста.

Причиной развития АВ-блокады, потребовавшей имплантации ЭКС, было послеоперационное нарушение атриовентрикулярной проводимости (таблица 1). Основным механизмом развития послеоперационных брадиаритмий в виде полной АВ-блокады у исследуемых пациентов основной группы являлась коррекция ВПС, при которой выполнялось закрытие дефекта межжелудочковой перегородки. Так, из общего числа пациентов 11 (52 %) были прооперированы по поводу дефекта межжелудочковой перегородки, 3 (14 %) — по поводу тетрады Фалло и 3 (14 %) — атриовентрикулярной коммуникации, один (5 %) — субаортального стеноза, один (5 %) — двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка, один (5 %) — корригированной транспозиции магистральных сосудов, один (5 %) — синдромом гипоплазии левых отделов сердца (таблица 1).

Таблица 1 — Причины развития послеоперационной атриовентрикулярной блокады

Врожденный порок сердца	Основная группа (n = 21)
Дефект межжелудочковой перегородки	11
Тетрада Фалло	3
Атриовентрикулярная коммуникация	3
Субаортальный стеноз	1
Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка	1
Корригированная транспозиция магистральных сосудов	1
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	1

Всем пациентам основной группы на момент исследования были имплантированы двухкамерные электрокардиостимуляторы. Длительность электрокардиостимуляции составила 16,5 (12,3–18,2) лет.

С целью определения возможных тревожно-депрессивных расстройств всем пациентам проводили психологическое тестирование с использованием валидизированных опросников, адаптированных на русский язык. Для определения уровня тревоги использовали психологический опросник Спилбергера — Ханина. Опросник состоит: из 20 высказываний — для определения реактивной (ситуативной) тревожности и из 20 высказываний — для определения личностной тревожности. При этом низкий уровень тревожности оценивали

до 30 баллов, умеренный — 31–44 балла, высокий — 45 и более [6].

Для определения наличия депрессивных симптомов использовали психологический опросник Бека как метод первичного скрининга. Шкала содержит 21 категорию симптомов и жалоб из числа наиболее часто встречающихся у пациентов с депрессией. Каждая категория состоит из нескольких (4–5) утверждений, соответствующих специфическим признакам депрессии. Согласно опроснику наличие у пациента 0 до 9 баллов соответствовало отсутствию депрессивных симптомов; от 10 до 15 баллов — легкой депрессии (субдепрессии); от 16 до 19 — умеренной депрессии; от 20 до 29 — выраженной депрессии (средней тяжести); от 30 до 63 — тяжелой депрессии [7].

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ Statistica 10.0. Количественные показатели представляли в виде медианного значения показателя (Me) и межквартильного разброса (Q25–Q75). Анализ достоверности различий проводили с использованием непараметрических критериев, так как распределение исследуемых признаков не подчинялось закону нормального распределения. Нормальность распределения признаков исследовали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Достоверность различий количественных признаков проверяли при помощи U-критерия Манна — Уитни (сравнение попарно независимых групп данных). Анализ взаимосвязи между количественными признаками проводился с исполь-

зованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** При анализе показателей опросника Спилбергера — Ханина в основной группе исследуемых пациентов выявлены высокие общие балльные показатели тревожности (таблица 2). Так, уровень реактивной тревожности (как реакции на ситуацию в данный момент) составил 40,0 (33,5–43) баллов, в группе сравнения — 42,5 (37,5–46,3) балла. Уровень личностной тревожности (как устойчивое свойство личности) у пациентов основной группы составил 43,0 (42–48) баллов, что значимо выше, чем у пациентов в группе сравнения ( $p = 0,008$ ).

Таблица 2 — Уровень тревожности и депрессии исследуемых пациентов

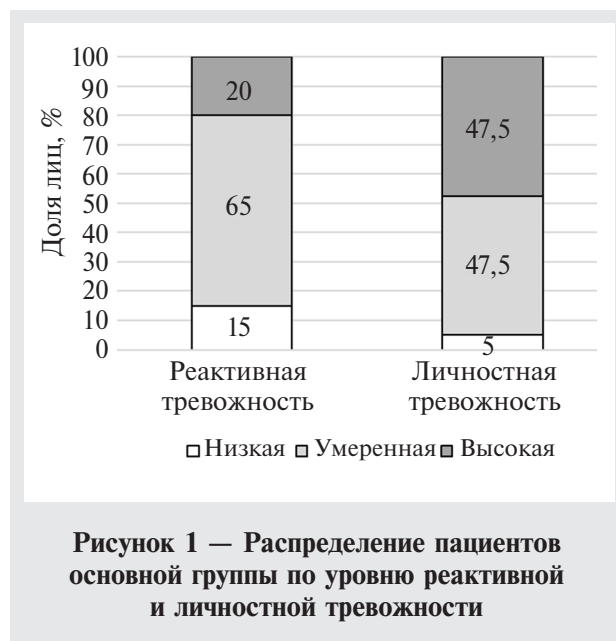
Показатель, Me (Q25–Q75)	Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 20)	p
Реактивная тревожность, баллы	40,0 (33,5–43,0)	42,5 (37,5–46,3)	$p = 0,34$
Личностная тревожность, баллы	44,0 (42,0–48,0)	40,0 (33,0–44,3)	$p = 0,008$
Депрессия	6,0 (4,5–12,0)	4,0 (3,0–4,3)	$p = 0,027$

Следует отметить, что повышенные уровни реактивной тревожности выявили у 18 человек (85 % от общего числа исследуемых пациентов основной группы). Низкий уровень реактивной тревожности в основной группе выявили у 3 (15 %) пациентов, умеренный уровень — у 14 (65 %) лиц, высокий уровень — у 4 (20 %) человек (рисунок 1).

У 20 пациентов основной группы (95 %) были выявлены высокие уровни (более 30 баллов) личностной тревожности; при этом высокий уровень личностной тревожности выявлен у 10 (47,5 %) пациентов, умеренный уровень — у 10 (47,5 %) лиц, низкий — у одного (5 %) человека (рисунок 1).

Для определения наличия депрессивной симптоматики использовали шкалу Бека. При анализе данных, у пациентов основной группы выявили более высокий общий балльный уровень депрессии, чем в группе контроля. Уровень депрессии составил 6,0 (4,5–12,0) и 4,0 (3,0–4,3) баллов соответственно (таблица 2).

Следует отметить, что в группе пациентов с послеоперационными АВ-блокадами субклинический уровень депрессии (10–19 баллов) был выявлен у 7 (35 %) лиц и клинически выраженный (более 19 баллов) — у одного (5 %) пациента. В группе контроля пациентов с де-



**Рисунок 1 — Распределение пациентов основной группы по уровню реактивной и личностной тревожности**

прессивной симптоматикой выявлено не было (таблица 3).

В группе пациентов основной группы с депрессивной симптоматикой определялись и высокие уровни тревоги. Общий балльный уровень реактивной и личностной тревожно-

сти составил 45,0 (39,3–54,4) и 46,5 (44,0–50,5) соответственно. А высокий уровень реактивной тревожности определялся у 4 (50 %) и личностной — у 5 (55 %) из 8 пациентов

с субклинической депрессией, что, возможно, предполагает развитие психологической дезадаптации и может потребовать коррекции.

Таблица 3 — Распределение пациентов групп наблюдения по уровню депрессии

Уровень депрессии	Основная группа ( $n = 21$ )	Группа сравнения ( $n = 20$ )
Нет	13 (60 %)	21 (100 %)
Легкая	6 (30 %)	—
Умеренная	1 (5 %)	—
Выраженная	1 (5 %)	—

**Заключение.** Таким образом, у пациентов после хирургической коррекции ВПС с АВ-блокадами, потребовавшими имплантации постоянного ЭКС в отдаленном послеоперационном периоде, выявлено наличие тревожно-депрессивных расстройств разной степени выраженности. Повышенные уровни

реактивной и личностной тревоги (у 85 и 95 % пациентов соответственно), а также признаки субклинической депрессии 8 (40 %) лиц позволяют предположить развитие психологической дезадаптации у данного контингента, что определяет необходимость их коррекции.

#### Список цитированных источников

1. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies / Y. Liu [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* — 2019. — Vol. 48, № 2. — P. 455–463. DOI: 10.1093/ije/dyz009.
2. Atrioventricular block after congenital heart surgery: analysis from the pediatric cardiac critical care consortium / A. J. Romer [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2019. — Vol. 157. — P. 1168–1177.
3. Extra-cardiac comorbidities or complications in adults with congenital heart disease: a nationwide inpatient experience in the United States / S. Singh [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* — 2018. — Vol. 8, № 6. — P. 814–819. DOI: 10.21037/cdt.2018.09.12.
4. Mental Health Disorders in Children With Congenital Heart Disease / V. J. Gonzalez [et al.] // *Pediatrics.* — 2021. — Vol. 147, № 2. — P. e20201693. DOI: 10.1542/peds.2020-1693.
5. Comparison of depression and anxiety among pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator recipients: A cross-sectional study / M. H. Rafsanjani [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology.* — 2021. — Vol. 44, № 2. — P. 235–239. DOI:10.1111/pace.14152.
6. Ханин, Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера / Ю. Л. Ханин. — Л. : ЛНИ-ИТЕК, 1976. — 40 с.
7. An inventory for measuring depression / A. T. Beck [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1961. — Vol. 4. — P. 561–71.

## The anxiety and depression level in patients with postoperative atrioventricular block in the long-term period

*Harypau A. S.<sup>1</sup>, Pateyuk I. V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery”,  
Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”,  
Minsk, Republic of Belarus*

The paper studied the indicators of anxiety and depression in patients with postoperative atrioventricular blockades, requiring the implantation of a permanent pacemaker, in the long-term period.

The analysis of depression and anxiety indicators in patients with postoperative atrioventricular block with permanent pacemaker in the late postoperative period revealed the presence of anxiety and depressive

disorders of varying severity. In 85 % and 95 % of the subjects, respectively, elevated levels of reactive and personal anxiety were revealed. Signs of subclinical depression were detected in 8 (40 %) patients with postoperative atrioventricular block.

**Keywords:** congenital heart defects, postoperative atrioventricular block, pacemaker, anxiety, depression.

*Поступила 27.06.2022*

УДК 616.348-008.87-02:616.348-007.64-06

## УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОФЛОРА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ЧЕЛОВЕКА КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

*Полуян О. С., Хаджи Исмаил И. А., Костюк С. А., Воробей А. В.*

*Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В настоящее время дивертикулярная болезнь ободочной кишки является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Местная воспалительная реакция стенки дивертикула обусловлена в первую очередь непосредственным патогенным воздействием микрофлоры кишечника с различной вирулентности. В статье представлен анализ данных молекулярно-генетических исследований по выявлению ДНК условно-патогенной флоры аэробной этиологии в интраоперационных биоптатах у пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки с целью установления возможных микробиологических факторов риска формирования данной патологии.

**Ключевые слова:** дивертикулярная болезнь ободочной кишки, осложнения, предикторы, микрофлора.

**Введение.** В последние десятилетия дивертикулярная болезнь ободочной кишки является серьезной нерешенной медицинской проблемой, при этом патогенез данного заболевания до конца не изучен. В 90–95 % случаев развития дивертикулярной болезни ободочной кишки доминирует левосторонняя локализация (сигмовидная и нисходящая кишка), так называемый западный тип дивертикулов [1]. Также имеются научные данные, подтверждающие, что в 20–25 % случаев дивертикулярная болезнь ободочной кишки осложняется появлением воспалительных процессов, таких как инфильтрат стенки кишки, перфорация дивертикула с абсцессом, стриктура с непроходимостью или перитонит, которые часто угрожают жизни пациента и создают определенные сложности в диагностике и лечении [2].

Традиционные теории постулируют, что дивертикулы стенки ободочной кишки появляются как следствие потребления малого количества клетчатки, большого количества рафи-

нированных продуктов растительного и животного происхождения, гиподинамии, ожирения, курения и употребления алкоголя или врожденных патологий соединительной ткани генетического характера [3].

В различных отделах желудочно-кишечного тракта, в том числе в сегментах ободочной кишки, обитают многочисленные микроорганизмы (вирусы, бактерии, простейшие и др.). Их постоянный сбалансированный состав является гарантией нормального функционирования не только желудочно-кишечного тракта, но и организма в целом. Тесная взаимосвязь микроорганизмов (микробиота) со стенкой кишки (микробно-тканевый комплекс) выполняет такие функции, как барьерная (защита от транслокации микрофлоры в стенку кишки и мезентериальные лимфоузлы), регуляции перистальтики и регенерации эпителия слизистой оболочки [4].

Дисбаланс микробиоты обусловлен многими причинами экзогенного и эндогенного



происхождения и приводит к развитию острых и хронических воспалительных процессов и кишечных расстройств (запоры, поносы) [5]. Это вдохновило многих исследователей, в том числе и нас, выдвинуть ее как современную теорию развития дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее осложнений [6].

**Цель работы** — установление микробиологических предикторов риска развития дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее осложнений на основании данных проведенных молекулярно-генетических исследований.

**Материалы и методы.** В исследование включено 180 образцов биологического материала, взятого интраоперационно. Основная группа включала 172 образца пациентов, оперированных по поводу осложненных форм дивертикулярной болезни ободочной кишки, в качестве биологического материала использовали биоптаты слизистой оболочки ободочной кишки из области осложненного дивертикула, неосложненного дивертикула, стенки кишки без дивертикулов, инфильтратов брыжейки, наружного свищевого хода (при наличии), лимфоузлов (параколические, мезоколические, апикальные) ободочной кишки, а также биологическую жидкость из стенок осложненного, неосложненного дивертикула и стенки ободочной кишки без дивертикулов. Контрольная группа включила 8 образцов пациентов, оперированных по поводу рака ободочной кишки без признаков непроходимости и долихоколон. В качестве биологического материала использовали биоптаты слизистой оболочки и биологическую жидкость стенки ободочной кишки.

Выделение ДНК из биологического материала проводили с использованием фенол-хлороформной экстракции (набор реагентов «TRIzol» («Invitrogen», США). Предварительно проводили этап гомогенизации образцов биологического материала с использованием гомогенизатора TissueLyser II (Qiagen) в течение 3 мин (частота 10/с).

Оценку качества и количества выделенной ДНК оценивали спектрофотометрически. Для оценки степени чистоты образцов ДНК использовали отношение между оптической плотностью при 260 и 280 нм. Концентрацию нуклеиновых кислот в растворе рассчитывали после измерения его оптической плотности при 260 нм по формуле

$$C = A_{260}/0,020,$$

где  $C$  — концентрация нуклеиновых кислот, мкг/мл;  $A_{260}$  — величина оптической плотности при 260 нм.

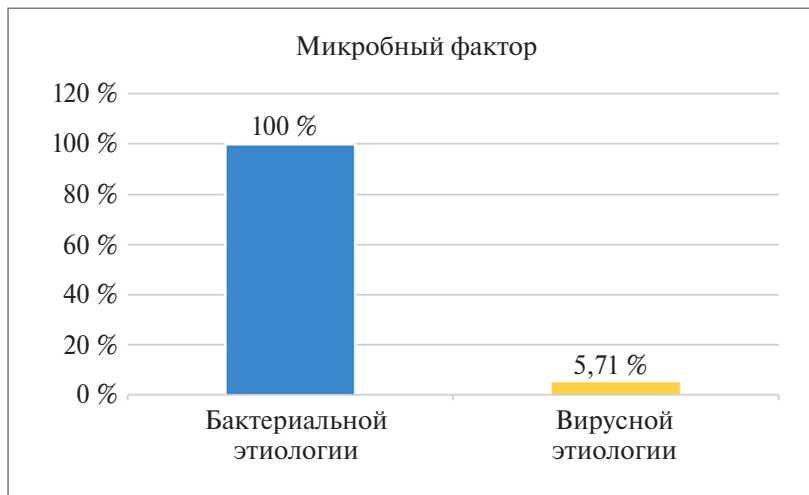
Молекулярно-генетические исследования с использованием тест-систем «АмплиСенс» (РФ) по выявлению ДНК условно-патогенной флоры аэробной этиологии семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Staphylococcus species*, рода *Streptococcus species*; ДНК метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus species* проводились как в качественном, так и количественном формате; ДНК *Herpes simplex virus I, II* типов, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*; ДНК *Human papilloma virus* высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 типов) и низкого (6, 11 типов) канцерогенного риска — в качественном формате. Детекцию результатов проводили в режиме реального времени с использованием программного обеспечения прибора Rotor-Gene-6000 (Corbett research, Австралия). Для качественных исследований результаты интерпретировали на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции с пороговой линией, установленной на уровне экспоненциального подъема кривой, что определяло наличие (или отсутствие) для искомой ДНК-мишени значения порогового цикла  $C_t$  в соответствующей графе таблицы результатов программного обеспечения прибора. При проведении количественных исследований определяли концентрацию ДНК искомым возбудителям относительно входящих в состав тест-систем стандартов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS версия 16 (SPSS Inc.) [7]. Все количественные данные имели непараметрическое распределение (проверку на нормальность проводили с использованием критерия Колмогорова — Смирнова) и были представлены в виде значений медианы и квартилей ( $Me$  ( $Q_{25/75}$ )). Для характеристики частоты изучаемых признаков использовали абсолютные и относительные (%) показатели. Для относительных показателей определяли 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Для решения задачи сравнения двух независимых групп количественных переменных применялся критерий Манна — Уитни с целью сравнения величин измерений признака. Для определения степени сопряженности исследуемых факторов с риском развития дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее осложнений использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят уровень

$p < 0,05$ . Оценку предсказательной ценности предикторов и выбор их пороговых значений проводили с применением ROC-анализа с вычислением площади под кривой — AUC (*area under the curve*). Для сравнения вероятности развития осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки зависимости от наличия фактора риска использовали расчет относительного риска (ОР). Для сравнения исследуемых подгрупп по частоте выявления факторов риска использовали расчет отношения шансов (ОШ). Данные сводились в таблицу сопряженности 2×2. Расчет показателей проводили с использованием онлайн-калькулятора medstatistic.ru.

**Результаты и их обсуждение.** На основании проведенных молекулярно-генетических исследований нами были установлены микробиологические характеристики различного биологического материала пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки (основная группа) и пациентов с раком ободочной кишки и долихоколон (контрольная группа).

В биологическом материале из неосложненных дивертикул (n = 35) частота выявления микробного фактора бактериальной этиологии составила 100 %, возбудители вирусной этиологии были выявлены в  $5,71 \pm 2,37$  % (n = 2) случаев (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Частота микробного инфицирования биологического материала неосложненных дивертикул**

При изучении видового состава выявленной флоры было установлено, что частота выявления условно-патогенной флоры аэробной этиологии семейства *Enterobacteriaceae* составила  $54,28 \pm 6,63$  % (n = 19), рода *Streptococcus species* —  $48,57 \pm 6,35$  % (n = 17), рода *Staphylococcus species* —  $40,00 \pm 5,86$  % (n = 14). При этом в 18 образцах указанные возбудители присутствовали в виде моноинфекции: ДНК *Enterobacteriaceae* была выявлена в 6 образцах ( $17,14 \pm 4,01$  %), ДНК *Streptococcus species* — в 6 образцах ( $17,14 \pm 4,01$  %), ДНК *Staphylococcus species* — в 6 образцах ( $17,14 \pm 4,01$  %). Дифференциальная диагностика выявленных возбудителей рода *Staphylococcus species*: метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* ( $33,33 \pm 5,71$  %, n = 2) и метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* ( $66,67 \pm 8,00$  %, n = 4). В 1 образце ( $2,86 \pm 1,68$  %) была выявлена ассоциация ДНК *Enterobacteri-*

*aceae* + *Herpes simplex virus* I, II, еще в 1 ( $2,86 \pm 1,68$  %) — ДНК *Streptococcus species* + *Epstein-Barr virus*. ДНК *Human papilloma virus* высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 типов) и низкого (6, 11 типов) канцерогенного риска не была выявлена ни в одном из образцов исследуемого биологического материала.

В 15 образцах биологического материала из неосложненных дивертикул выявленные возбудители присутствовали в составе микстинфекций: ДНК *Enterobacteriaceae* + *Staphylococcus species* была выявлена в 5 образцах ( $16,13 \pm 3,91$  %), ДНК *Enterobacteriaceae* + *Streptococcus species* — в 4 образцах ( $12,90 \pm 3,51$  %), ДНК *Staphylococcus species* + *Streptococcus species* — в 3 образцах ( $9,68 \pm 3,06$  %), ДНК *Enterobacteriaceae* + *Staphylococcus species* + *Streptococcus species* — в 3 образцах ( $9,68 \pm 3,06$  %); дифференциальная диагностика представите-

лей рода *Staphylococcus*: метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus species* ( $35,48 \pm 5,62 \%$ ,  $n = 11$ ).

Проведенные молекулярно-генетические исследования позволили установить наличие ассоциаций возбудителей бактериальной и вирусной этиологии в биоптатах осложненных

дивертикулов ( $n = 19$ ) во всех (100 %) анализируемых образцах. При этом ДНК *Human papilloma virus* высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 типов) и низкого (6, 11 типов) канцерогенного риска не была выявлена ни в одном из образцов исследуемого биологического материала (таблица 1).

Таблица 1 — Выявленные микробные ассоциации в биологическом материале из осложненных дивертикулов

Ассоциации возбудителей	Частота встречаемости, $n$ (%)
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Streptococcus species</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	1 ( $5,00 \pm 2,22$ )
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Streptococcus species</i> + <i>Epstein-Barr virus</i>	2 ( $10,00 \pm 6,71$ )
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Streptococcus species</i>	2 ( $10,00 \pm 6,71$ )
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Herpes simplex virus I, II</i>	4 ( $20,00 \pm 4,38$ )
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	1 ( $5,00 \pm 2,22$ )
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Epstein-Barr virus</i>	1 ( $5,00 \pm 2,22$ )
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Herpes simplex virus I, II</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	1 ( $5,00 \pm 2,22$ )
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Herpes simplex virus I, II</i>	1 ( $5,00 \pm 2,22$ )
<i>Streptococcus species</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Herpes simplex virus I, II</i>	1 ( $5,00 \pm 2,22$ )
<i>Streptococcus species</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	2 ( $10,00 \pm 6,71$ )
<i>Streptococcus species</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Epstein-Barr virus</i>	1 ( $5,00 \pm 2,22$ )
<i>Streptococcus species</i> + <i>Herpes simplex virus I, II</i>	1 ( $5,00 \pm 2,22$ )
<i>Streptococcus species</i> + <i>Epstein-Barr virus</i>	1 ( $5,00 \pm 2,22$ )

При изучении видового состава выявленной флоры установлено, что ДНК условно-патогенных микроорганизмов аэробной этиологии семейства *Enterobacteriaceae* детектировалась в 13 образцах ( $68,42 \pm 7,71 \%$ ); рода *Streptococcus species* — в 12 образцах ( $63,16 \pm 7,45 \%$ ), рода *Staphylococcus species* — в 11 образцах ( $57,89 \pm 7,18 \%$ ) исследуемого биологического материала. Дифференциальная диагностика выявленных возбудителей рода *Staphylococcus species* была представлена следующим распределением: метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* —  $n = 1$  ( $9,09 \pm 3,00 \%$ ), метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* —  $n = 2$  ( $18,18 \pm 4,22 \%$ ), метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus species* —  $n = 8$  ( $72,73 \pm 8,18 \%$ ).

В 1 образце биоптата края наружного свища была выявлена ассоциация возбудителей ДНК *Enterobacteriaceae* + *Streptococcus species*.

При проведении молекулярно-генетических исследований в биоптатах инфильтратов брыжейки ( $n = 25$ ) микробный фактор вирусной этиологии выявлен не был ни в одном из образцов. Бактериальный микробный фактор был детектирован в 20 образцах ( $80,00 \pm 8,00 \%$ ) исследуемого биологического материала. При

этом возбудители выявлялись как в состоянии моноинфекции, так и в виде ассоциаций (рисунков 2).

При проведении дифференциальной диагностики выявленных возбудителей рода *Staphylococcus species* установлено, что все выявленные микроорганизмы ( $n = 5$ ) принадлежали к метициллин-резистентным коагулазонегативным *Staphylococcus species*.

При исследовании биоптатов лимфоузлов было установлено отсутствие микроорганизмов бактериальной этиологии во всех 55 образцах биологического материала. При этом вирусное инфицирование было подтверждено для 24 ( $43,64 \pm 5,76 \%$ ) образцов, при этом для 20 ( $36,36 \pm 5,39 \%$ ) образцов было характерно моноинфицирование: ДНК *Herpes simplex virus I, II* была выявлена в 9 ( $16,36 \pm 3,86 \%$ ) образцах, ДНК *Cytomegalovirus* — в 4 ( $7,27 \pm 2,64 \%$ ) образцах, ДНК *Epstein-Barr virus* — в 8 ( $14,55 \pm 3,66 \%$ ) образцах. В 3-х образцах ( $5,45 \pm 2,30 \%$ ) была выявлена ассоциация ДНК *Herpes simplex virus I, II* + *Cytomegalovirus*. ДНК *Human papilloma virus* высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 типов) и низкого (6, 11 типов) не детектировалась ни в одном из образцов исследуемого биологического материала.

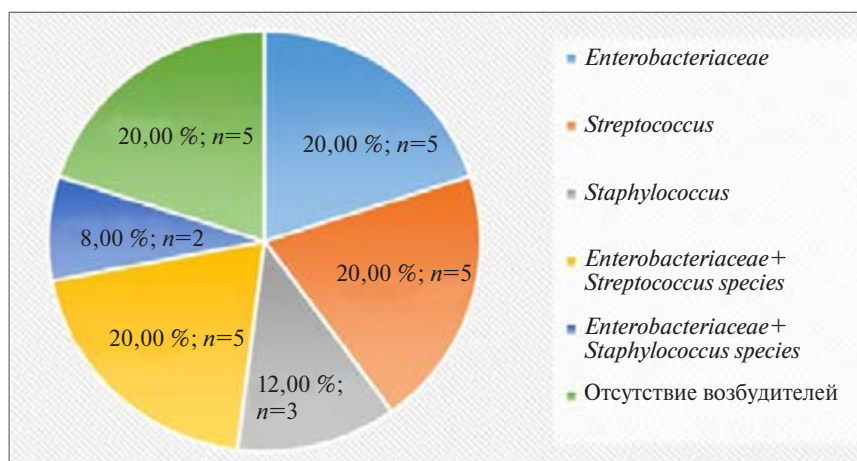


Рисунок 2 — Спектр микробной обсемененности биоптатов инфильтратов брыжейки

При проведении аналогичных исследований в биоптатах стенки и биологической жидкости здоровой кишки без дивертикулов ( $n = 37$ ), а также в биологическом материале контрольной группы ( $n = 8$ ), патогенные микроорганизмы бактериальной и вирусной этиологии выявлены не были. В ходе проведенных молекулярно-генетических исследований по определению микробного спектра инфицирования тканей ободочной кишки было установлено, что бактериальные возбудители в виде моноинфекции выявлялись в биологическом материале из неосложненных

дивертикулов, тогда при в биоптатах из осложненных дивертикулов детектировалось сочетанное бактериально-вирусное инфицирование. На основании указанного факта нами было выдвинуто предположение о возможном влиянии микст-инфицирования бактериально-вирусной этиологии стенки кишки на риск развития осложнений дивертикулярной болезни.

Анализ значимости различий по частоте встречаемости признака оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  в таблице сопряженности  $2 \times 2$  (таблица 2).

Таблица 2 — Таблица данных для расчета статистических показателей по признаку «вид инфицирования ткани кишки»

Развитие осложнений	Бактериально-вирусное инфицирование	Бактериальное инфицирование	Всего
Есть	17	2	19
Нет	2	33	35
Всего	19	35	54

Относительный риск развития осложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки составил  $OR = 15,658$  (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 4,041–60,675) при  $p < 0,05$ .

Критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса составил 34,301 при  $p < 0,001$ , что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий  $\phi$  составил 0,838, что свидетельствует об очень сильной связи между фактором риска и исходом.

Отношение шансов для формирования осложнений дивертикулярной болезни при микст-инфицировании бактериально-вирусными патогенами в виде ассоциаций составило

140,250 (нижняя-верхняя границы 95 % ДИ 18,137–1084,535) при  $p < 0,05$ .

Показатель диагностической чувствительности теста составил 85,00 %, диагностической специфичности — 94,28 %, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов — 89,47 % и 94,28 % соответственно.

На следующем этапе нами были проведены молекулярно-генетические исследования по определению количественных уровней (концентраций) (рисунок 3) ДНК семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Streptococcus species*, рода *Staphylococcus species* (таблица 3) во всех образцах биологического материала, в которых при проведении качественных исследований детектировалась ДНК указанных возбудителей.



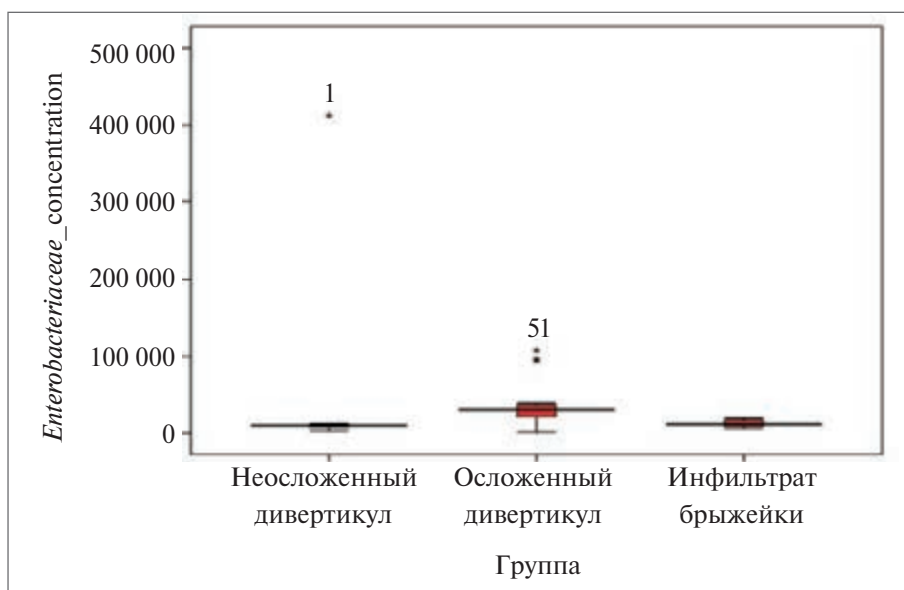


Рисунок 3 — Значения концентраций ДНК *Enterobacteriaceae* в различном биологическом материале

Таблица 3 — Количественные данные определения концентраций ДНК *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus species*, *Streptococcus species* в биоптатах тканей ободочной кишки

Биологический материал	Концентрация ДНК <i>Enterobacteriaceae</i> Ме (Q25/75) копий/мл	Концентрация ДНК <i>Streptococcus species</i> Ме (Q25/75) копий/мл	Концентрация ДНК <i>Staphylococcus species</i> Ме (Q25/75) копий/мл
Неосложненный дивертикул	9232 (7341/10761)	9296 (7671/11159)	8438 (6804/10908)
Осложненный дивертикул	30678 (18996/37073)	9413 (8460/11074)	10601 (9289/11171)
Инфильтрат брыжейки	11577 (8266,5/17274,5)	10404 (6995/13069)	10999 (7036/12827)

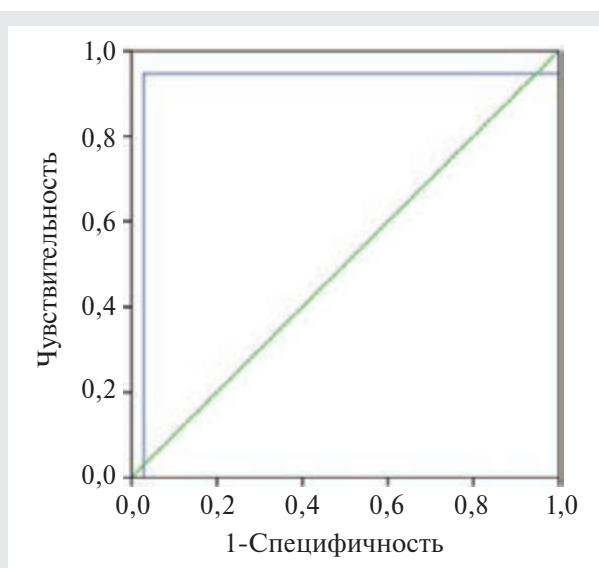


Рисунок 4 — ROC-кривая соотношения диагностической чувствительности и диагностической специфичности в зависимости от величины точки разделения

Использование непараметрического критерия Манна — Уитни позволило сделать вывод о наличии статистически достоверных различий для исследуемых групп:  $Z = -5,063$  при  $p < 0,001$  (для групп «неосложненный дивертикул-осложненный дивертикул»);  $Z = -2,332$  при  $p=0,020$  (для групп «неосложненный дивертикул-инфильтрат брыжейки»);  $Z = -4,656$  при  $p < 0,001$  (для групп «осложненный дивертикул-инфильтрат брыжейки»). Затем были произведены статистические расчеты по установлению влияния пороговых уровней концентраций ДНК семейства *Enterobacteriaceae* на риск формирования осложненных дивертикулов ободочной кишки.

Для установления порогового значения количественного предиктора «концентрация ДНК *Enterobacteriaceae*» был проведен ROC-анализ с определением AUC (рисунок 4).

Установлено, что концентрация ДНК *Enterobacteriaceae*  $7,4 \cdot 10^3$  копий/мл (т. е. точка отсечения) разделяет с чувствительностью

94,7 % и специфичностью 74,3 % (AUC = 0,920 (95% ДИ 0,810–1,031),  $p < 0,001$ ) пациентов с дивертикулярной болезнью на две подгруппы: без осложненных дивертикулов и с осложненными дивертикулами.

Анализ значимости различий по частоте встречаемости признака оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  в таблице сопряженности 2×2 (таблица 4).

Таблица 4 — Таблица данных для расчета статистических показателей по признаку «Концентрация ДНК *Enterobacteriaceae*»

Формирование осложненного дивертикула	Концентрация ДНК <i>Enterobacteriaceae</i> $> 7,4 \cdot 10^3$ копий/мл	Концентрация ДНК <i>Enterobacteriaceae</i> $\leq 7,4 \cdot 10^3$ копий/мл	Всего
Есть	18	17	35
Нет	1	18	19
Всего	19	35	54

Относительный риск формирования осложненных дивертикулов составил ОР = 9,771 (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 1,412–67,638) при  $p < 0,05$ .

Критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса составил 9,573 при  $p = 0,002$ , что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий  $\phi$  составил 0,462, что свидетельствует об относительно сильной связи между фактором риска и исходом.

Отношение шансов для формирования осложненных дивертикулов в зависимости от концентрации ДНК *Enterobacteriaceae* составило 19,059 (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 2,288–158,782) при  $p < 0,05$ .

Затем проведены исследования по определению концентраций ДНК *Streptococcus species* во всех образцах биологического материала, в которых при проведении качественных исследований детектировалась ДНК данного возбудителя (рисунок 5).

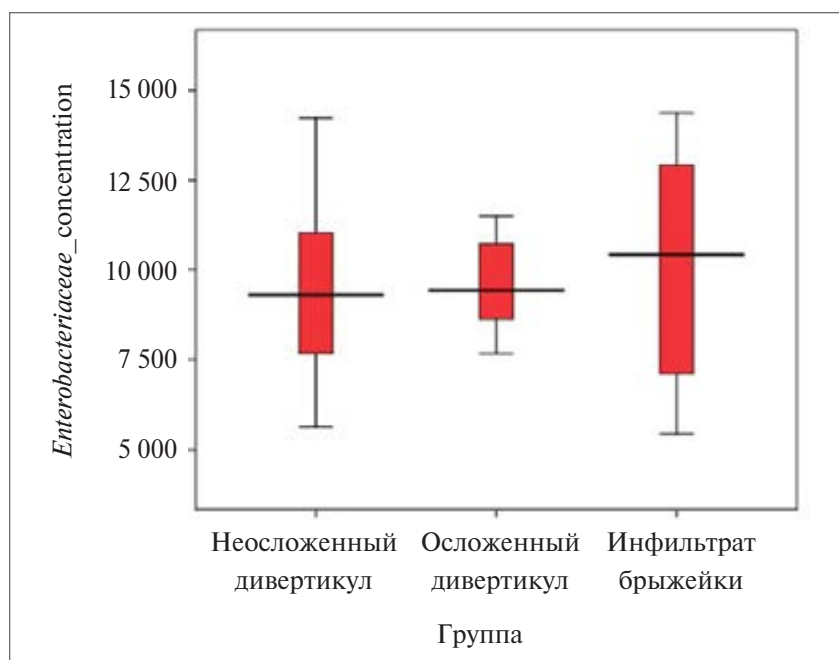


Рисунок 5 — Значения концентраций ДНК *Streptococcus species* в различном биологическом материале

Использование непараметрического критерия Манна — Уитни позволило сделать вывод об отсутствии статистически достоверных различий для исследуемых групп: для групп

«неосложненный дивертикул-осложненный дивертикул»  $Z = -0,408$ ,  $p = 0,684$ ; для групп «неосложненный дивертикул-инфильтрат брыжейки»  $Z = -0,937$ ,  $p = 0,349$ ; для групп «ослож-

ненный дивертикул-инфильтрат брыжейки»  $Z = -0,865, p = 0,387$ .

Аналогичные данные, свидетельствующие об отсутствии статистически значимых досто-

верных различий, были получены при определении концентраций ДНК *Staphylococcus species* в различном биологическом материале (рисунок 6).

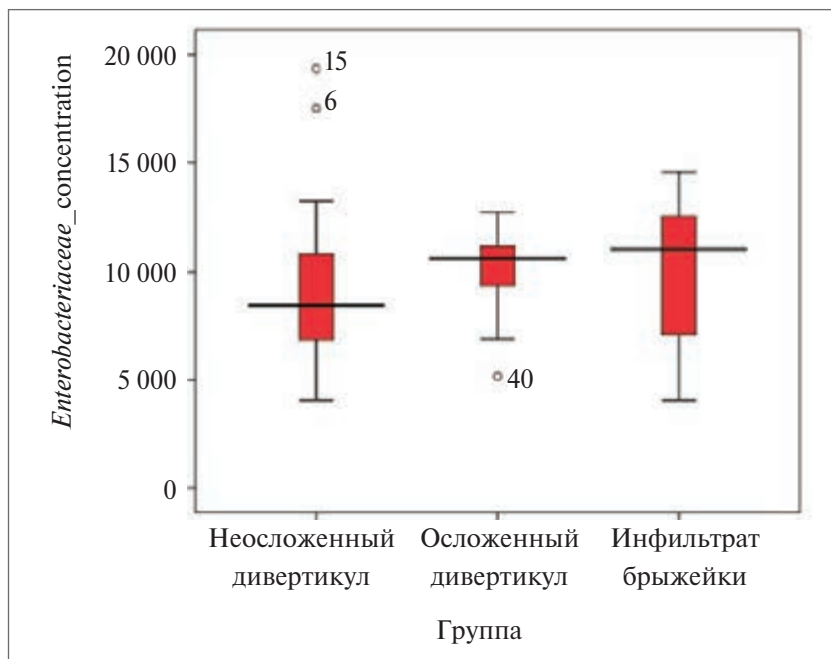


Рисунок 6 — Значения концентраций ДНК *Staphylococcus species* в различном биологическом материале

Критерий Манна-Уитни составил: для групп «неосложненный дивертикул-осложненный дивертикул»  $Z = -1,784, p = 0,074$ ; для групп «неосложненный дивертикул-инфильтрат брыжейки»  $Z = -1,672, p = 0,095$ ; для групп «осложненный дивертикул-инфильтрат брыжейки»  $Z = -0,628, p = 0,530$ .

**Заключение.** Проведение молекулярно-генетических исследований показало: в биоптатах из неосложненных дивертикулов и инфильтратов брыжейки бактериальные агенты выявляются как в моно-, так и в микст-состоянии; тогда как в биоптатах из осложненных дивертикулов возбудители выявляются только в виде ассоциаций. Микробный фактор вирусной этиологии был выявлен в биоптатах лимфоузлов (как в виде моноинфекции, так и в составе ассоциаций), а также в биоптатах неосложненных дивертикулов в ассоциации с бактериальным микробным фактором; в биоптатах стенки и биологической жидкости здоровой кишки без дивертикулов и в контрольной группе патогенные микроорганизмы выявлены не были.

Молекулярно-генетические исследования дали возможность оценить транслокацию ми-

крофлоры в слизистую оболочку, брыжеечные лимфоузлы и установить, что присутствие в стенке кишки ДНК условно-патогенной флоры аэробной этиологии семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Staphylococcus species*, рода *Streptococcus species* является микробиологическим фактором риска развития дивертикулярной болезни; а микст-инфицирование стенки кишки возбудителями бактериальной и вирусной (ДНК *Herpes simplex virus* I, II типов, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*) этиологии является микробиологическим фактором риска развития осложнений дивертикулярной болезни.

Относительный риск развития осложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки при микст-инфицировании стенки кишки возбудителями бактериально-вирусной этиологии составил  $OR = 15,658$  (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 4,041–60,675) при  $p < 0,05$ . Критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса составил 34,301 при  $p < 0,001$ , что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий  $\phi$  составил 0,838, что свидетельствует об очень сильной связи между фактором риска и исходом. Отношение шансов

для формирования осложнений дивертикулярной болезни при микст-инфицировании бактериально-вирусными патогенами в виде ассоциаций составило 140,250 (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 18,137–1084,535) при  $p < 0,05$ . Показатель диагностической чувствительности теста составил 85,00 %, диагностической специфичности — 94,28 %, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов — 89,47 % и 94,28 % соответственно.

С использованием ROC-анализа установлено, что концентрация ДНК *Enterobacteriaceae*  $7,4 \cdot 10^3$  копий/мл (т. е. точка отсечения) разделяет с чувствительностью 94,7 % и специфичностью 74,3 % (AUC = 0,920 (95% ДИ 0,810–1,031),  $p < 0,001$ ) пациентов с дивертикулярной болезнью на две подгруппы: без

осложненных дивертикулосов и с осложненными дивертикулами. Относительный риск формирования осложненных дивертикулосов при наличии в стенке кишки ДНК *Enterobacteriaceae* в концентрации более  $7,4 \cdot 10^3$  копий/мл составил ОР = 9,771 (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 1,412–67,638) при  $p < 0,05$ . Критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса составил 9,573 при  $p = 0,002$ , что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий ф составил 0,462, что свидетельствует об относительно сильной связи между фактором риска и исходом. Отношение шансов для формирования осложненных дивертикулосов в зависимости от концентрации ДНК *Enterobacteriaceae* составило 19,059 (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 2,288–158,782) при  $p < 0,05$ .

#### Список цитированных источников

1. Long-term outcome of mesocolic and pelvic diverticular abscesses of the left colon: a prospective study of 73 cases / P. Ambrosetti [et al.] // *Terrier. Dis. Colon. Rectum.* — 2005. — Vol. 48 (4). — P. 787–791. DOI: 10.1007/s10350-004-0853-z.
2. Baker, M. E. Imaging and interventional techniques in acute left-sided diverticulitis / M. E. Baker // *J. Gastrointest Surg.* — 2008. — Vol. 12(8). — P. 1314–1317. URK: <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0490-2>.
3. Water enema multidetector CT technique and imaging of diverticulitis and chronic inflammatory bowel diseases / A. H. Norsa [et al.] // *Insights. Imaging.* — 2013. — Vol. 4 (3). — P. 309–320. DOI: 10.1007/s13244-013-0239-7.
4. Colonic diverticular disease / A. Tursi [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* — 2020. — Vol. 6 (1). — P. 20. DOI: 10.1038/s41572-020-0153-5.
5. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease / G. Barbara [et al.] // *Gut.* — 2016. — Vol. 66 (7). — P. 1252–1261. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312377.
6. An Aberrant Microbiota is not Strongly Associated with Incidental Colonic Diverticulosis / R. B. Jones [et al.] // *Scientific Reports.* — 2018. — Vol. 8 (1). DOI: 10.1038/s41598-018-23023-z.
7. Наследов, А. Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. — СПб. : Питер, 2008. — 416 с.

## Conditionally pathogenic microflora of the human colon as a predictor of the diverticular disease and its complications formation

*Poluyan O. S., Hadji-Ismail I. A., Kostiuk S. A., Vorobej A. V.*

*State Educational Establishment “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”,  
Minsk, Republic of Belarus*

Currently, diverticular disease of the colon is one of the most common gastrointestinal tract diseases. The local inflammatory reaction of the diverticulum wall is caused, first of all, by the direct pathogenic effect of the intestinal microflora with different virulence. The article presents an analysis of the data of molecular genetic studies on the aerobic etiology opportunistic flora DNA detection in intraoperative biopsy specimens from patients with diverticular disease of the colon in order to establish possible microbiological risk factors for this pathology formation.

**Keywords:** diverticular disease of the colon, complications, predictors, microflora.

*Поступила 10.06.2022*





УДК 616.132.13-007.6-007.253-053.81

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА СРЕДНЕЙ ОБОЛОЧКИ АОРТЫ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАСШИРЕНИЕМ/РАССЛОЕНИЕМ ВОСХОДЯЩЕГО (ГРУДНОГО) ОТДЕЛА АОРТЫ

Валюженич Я. И.<sup>1</sup>, Юдина О. А.<sup>2</sup>, Рудой А. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В статье рассмотрены изменения экстрацеллюлярного матрикса средней оболочки аорты у пациентов с расширением/расслоением восходящего (грудного) отдела аорты. Отмечен ряд факторов, инициирующих образование аневризмы. Изменения внеклеточного матрикса определяют физиологическое или патологическое ремоделирование стенки аорты.

**Ключевые слова:** аневризма аорты, экстрацеллюлярный матрикс, эластические волокна, средней оболочки аорты.

**Введение.** Аневризма аорты характеризуется локализованным необратимым расширением просвета аорты на  $\geq 50\%$  от его первоначального диаметра. Расширение индуцируется аберрантным и неблагоприятным ремоделированием стенки аорты. Формирование и прогрессирование развития аневризмы аорты обусловлено нарушением регуляции клеточных и внеклеточных событий. Средний слой стенки аорты (медиа) является наиболее изменчивой оболочкой артерий. Медиа состоит из concentрических эластических ламелей и гладкомышечных клеток, окруженных экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ). ЭЦМ является ключевым компонентом сосудистой стенки. Артериальный ЭЦМ в основном состоит из эластина, коллагена, протеогликанов (ПГ) и гликопротеинов. Эластические волокна и фибриллярный коллаген, составляющие до 50% сухого веса крупных артерий, являются преобладающими компонентами ЭЦМ в стенке аорты и почти полностью определяют ее механические свойства. Эластические волокна обеспечивают свойства растяжимости и отдачи, в то время как фибриллярные коллагены (преимущественно коллагены типа I и типа III) отвечают за прочность на растяжение стенки аорты, чтобы противостоять высокому давлению крови.

Состав и целостность внеклеточного матрикса являются ключевыми факторами, опре-

деляющими физические характеристики стенки аорты. Сосудистый ЭЦМ подвергается непрерывному физиологическому ремоделированию, в результате чего существующие белки ЭЦМ подвергаются протеолитической деградации с последующей заменой вновь синтезированными белками. В процессе утилизации белков ЭЦМ участвуют несколько семейств протеиназ. Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются наиболее изученными протеиназами, разрушающими ЭЦМ [1], в то время как другие металлопротеиназы, такие как ADAM, ADAM-TS или сериновые/цистеиновые протеазы, также способствуют этому процессу. На сегодняшний день идентифицировано 23 ММП человека, которые подразделяются на шесть групп в зависимости от их субстратной специфичности: коллагеназа, желатиназа, стромелизин, матрилизин, ММП мембранного типа и др. Протеолитическая активность ММП строго регулируется *in vivo* их эндогенными ингибиторами, тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Устойчивый баланс в протеолитическом обмене белков ЭЦМ имеет решающее значение для поддержания структурной и функциональной целостности стенки аорты. Катепсины, семейство сериновых, цистеиновых и аспартилпротеаз, являются лизосомальными протеазами, которые могут расщеплять множественные компоненты ЭЦМ, включая фибронектин, ламинин и эла-

стин, и ряд компонентов, не входящих в ЭЦМ [2].

ЭЦМ включает в себя фибриллярную и нефибриллярную фракцию. К белкам ЭЦМ, которые играют центральную роль в формировании аневризмы относят эластин и колаген. Эластин является одной из основных молекул ЭЦМ, синтезируемых ГМК в аорте в ответ на механический стресс или давление, и формируется в виде комплекса белка эластина, собранного на платформе микрофибрилл. Эластические волокна придают стенке аорты уникальную способность расширяться и сжиматься, что необходимо для оптимальной перфузии крови по всему телу. Фрагментация эластических волокон является общим признаком развития аневризмы аорты.

Фибриллярные коллагены типа I и типа III составляют 80–90 % общего количества коллагена, присутствующего в аорте, в то время как коллагены типа IV, V, VI и VII представляют собой оставшуюся фракцию коллагенов. Обмен коллагена имеет решающее значение в регенерации сосудистой стенки. Помимо своего вклада в сосудистую структуру и прочность на растяжение, он может регулировать пролиферацию клеток посредством взаимодействия с интегринами. Снижение содержания коллагена и образование поперечных связей могут ослабить стенку аорты, что приведет к образованию аневризмы и/или расслоению аорты. Несоответствие содержания коллагена может отражать различные фазы ремоделирования аорты. Все это подчеркивает важность поддержания баланса содержания коллагена для нормального функционирования стенки аорты.

Протеогликаны и гликопротеины составляют нефибриллярную фракцию ЭЦМ, которая заполняет внеклеточное пространство, не занятое фибриллярным ЭЦМ, и взаимодействует с различными молекулами (факторами роста, цитокинами и др.), опосредуя их секвестрацию внутри ЭЦМ. Протеогликаны в стенке аорты в основном включают крупные протеогликаны, такие как версиканы и агреканы. Эти белки участвуют в развитии перичеллюлярного матрикса и способствуют пролиферации и миграции ГМК. Версиканы выявляются в интиме и меди, активно экспрессируются во время сосудистого воспаления. Отмечено массивное накопление агрекана и версикана при развитии аневризмы/расслоения грудного отдела аорты (АРГА) [3].

Тромбоспондины, семейство секретиремых гликопротеинов с антиангиогенными

функциями, в высокой степени экспрессируются в стенке аорты при воспалительных состояниях и являются антиангиогенными факторами, такими как и трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

Фибронектин является преобладающим гликопротеином в стенке аорты и его экспрессия повышена в аневризматической аорте у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и стенозом трехстворчатого аортального клапана [4].

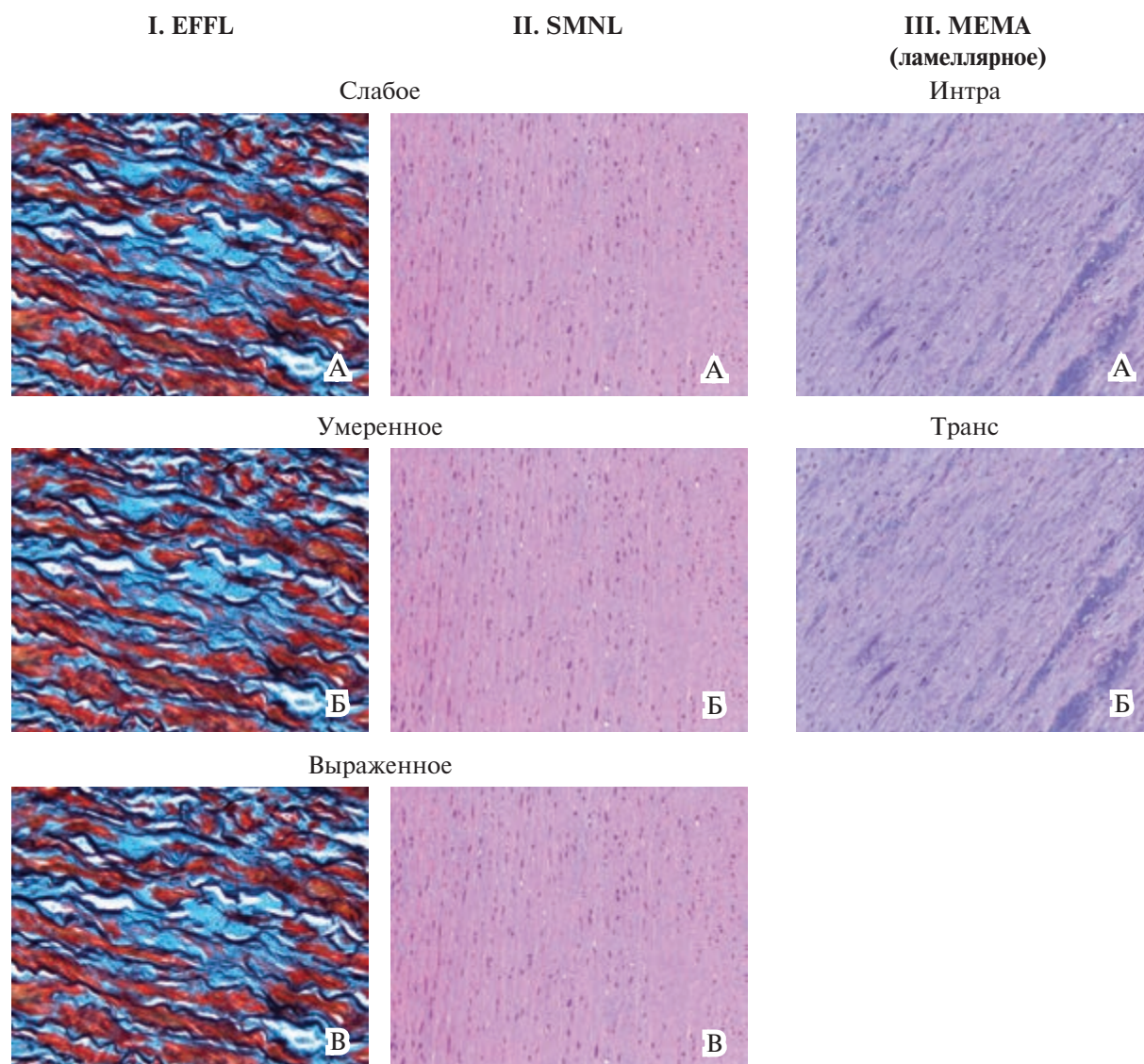
Впервые изменения ЭЦМ в 1928 г. были описаны швейцарским терапевтом О. Гзель. В 1929 г. австрийский патологоанатом Я. Эрдгейм описал клинический случай спонтанного разрыва аневризмы аорты, при гистологическом исследовании которой он обнаружил в медийном слое кистообразные пространства, заполненные полужидким серомукоидом. Так, в клиническую практику впервые был введен термин «идиопатический кистозный медионекроз Гзеля — Эрдгейма», который просуществовал до 2016 г. В 2016 г. Обществом сердечно-сосудистой патологии и Ассоциацией европейской сердечно-сосудистой патологии были разработаны два консенсусных документа относительно воспалительных заболеваний и невоспалительных дегенеративных заболеваний восходящей аорты, после чего был введен новый термин «мукоидное накопление внеклеточного матрикса» (МЕМА). МЕМА заменил множество терминов, в том числе и кистомедионекроз Эрдгейма. МЕМА включает в себя интраламеллярный процесс, происходящий внутри пластинки, и/или трансламеллярный процесс, распространяющийся на несколько пластинок.

**Цель работы** — установление особенности изменений экстрацеллюлярного матрикса средней оболочки аорты у лиц молодого возраста с расширением/расслоением восходящего (грудного) отдела аорты.

**Материалы и методы.** В работе использованы послеоперационные фрагменты аневризмы грудной аорты, полученные во время протезирования аневризм грудной аорты в РНПЦ «Кардиология». Фрагменты аорты были взяты на границе расслоения и неизменной части, а также проксимальных и дистальных отделах резекции (не менее 6 фрагментов). Подготовленные образцы аорт обрабатывали по общепринятой методике. Исследование включало световую микроскопию с окраской гематоксилином и эозином, пентахромом по Мовату. При световой микроскопии оценивали следующие параметры: наличие фрагментации

и/или потери эластических волокон (EFFL) и мукоидное накопление внеклеточного матрикса (МЕМА), которое в свою очередь подразделялось на интраламеллярное (МЕМА-И) (накопление внеклеточного матрикса существенно не изменяет расположение ламеллярных единиц) и трансламеллярное (МЕМА-Т) (увеличение внеклеточного матрикса изменяет расположение ламеллярных единиц в разной степени), потерю ядер гладкомышечных

клеток (SMNL). Данные представлены на рисунке 1. Использовали разработанную нами систему оценки изменений, включающую степень тяжести: легкая —  $\leq 3$  ламеллярных единицы, умеренная — 4–10 ламеллярных единиц и тяжелая —  $\geq 10$  ламеллярных единиц. Также оценивали и распространенность патологического процесса: очаговое —  $< 10\%$ ; мультифокальное — 10–30 %; и обширное —  $> 30\%$ .



**Рисунок 1 — Микроскопическая картина изменений меди аорты при наследственных нарушениях соединительной ткани:**

I.A–B — окраска пентахромом по Мовату,  $\times 400$ ; II.A — окраска Г и Э,  $\times 200$ ;  
II.B — окраска Г и Э,  $\times 400$ ; II.C — окраска Г и Э,  $\times 100$ ; III.A–B — окраска Г и Э,  $\times 200$

Патоморфологическое исследование выполняли «вслепую», без учета клинической информации о пациенте, двумя наблюдателями и одним экспертом. По совокупности полученных

морфологических и клинических данных образцы были разделены на группы. Статистическая обработка проведена в программе Statistica применением, *U*-критерия Манна — Уитни.



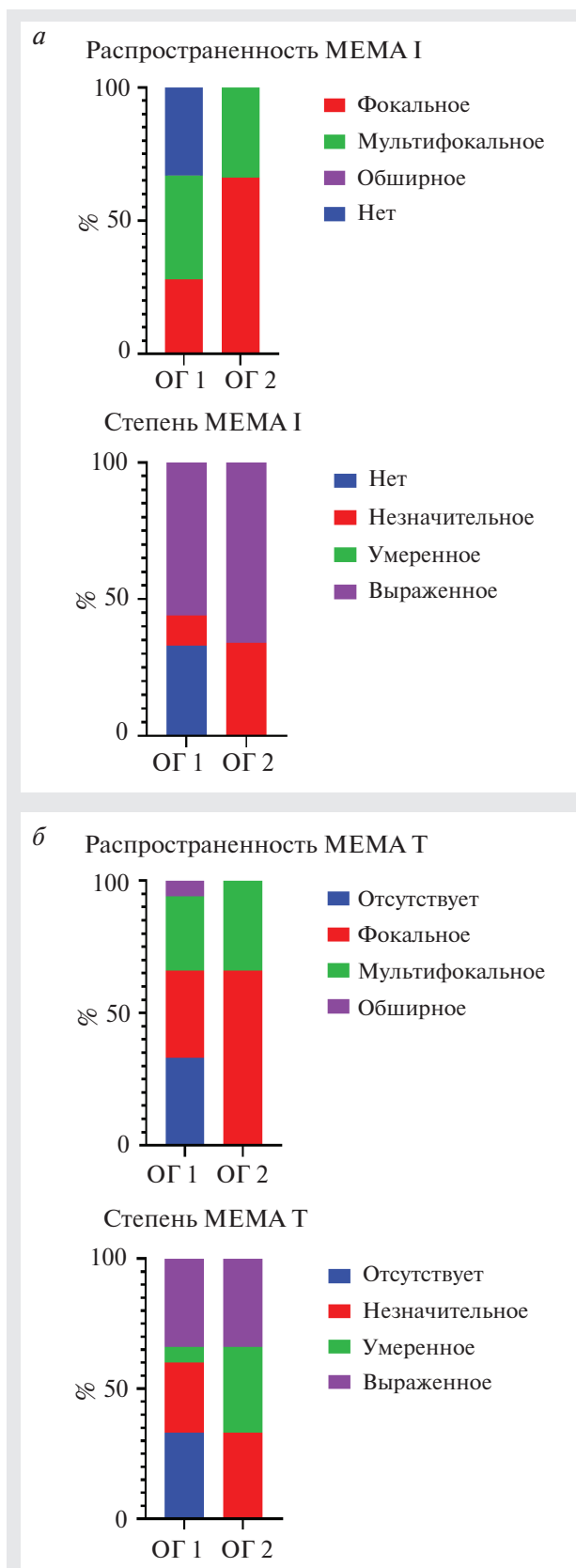
**Результаты и их обсуждение.** В исследование был включен 21 пациент (20 мужчин и одна женщина). После проведения морфологической оценки выделены две группы: ОГ 1 — 18 (86 %) пациентов с генетически детерминированными наследственными заболеваниями и ОГ 2—3 пациента, у которых основным патологическим фактором развития аневризмы восходящей аорты являлась артериальная гипертензия. Группы не различались по возрасту 32,5 [22; 40] и 41 [30; 43] соответственно

( $p = 0,26$ ). При сравнительной оценке размеров восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы и в восходящем отделе в исследуемых группах не выявлено статистических различий ( $p = 0,36$  и  $p = 0,52$ ). Отмечено, что диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы был больше в ОГ 2, чем в ОГ 1 (59,5 [51; 68] мм и 51 [47; 63] мм соответственно,  $p < 0,05$ ). Накопление мукоидного внеклеточного матрикса в группах выявлено у 15 (71 %) пациентов, а у 6 (29 %) пациентов не отмечено (таблица 1).

Таблица 1 — Сравнительная характеристика исследуемых групп

Параметр	ОГ 1 ( $n = 18$ ; 86,0 %)	$p$	ОГ 2 ( $n = 3$ ; 14,0 %)	$p$
Возраст Ме (межквартильный размер)	32,5 [22; 40]	$p > 0,02$	41 [30; 43]	$p > 0,05$
Пол м/ж, $n$ (%)	17/1 (94 %)	$p < 0,01$	3 (100 %)	$p > 0,05$
Размер аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм Ме (межквартильный размер)	49,5 [43; 54,5]	$p > 0,02$	59,5 [51; 68]	$p > 0,05$
Размер аорты в восходящем отделе, мм Ме (межквартильный размер)	51 [47; 63]	$p > 0,02$	48,5 [46; 51]	$p > 0,05$
<b>МЕМА I распространенность</b>				
Нет	6 (33 %)	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
Фокальное	5 (28 %)	$p > 0,05$	2 (67 %)	$p > 0,05$
Мультифокальное	7 (39 %)	$p > 0,05$	1 (33 %)	$p > 0,05$
Обширное	—	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
<b>МЕМА I степень</b>				
Нет	6 (33 %)	$p < 0,05$	—	$p > 0,05$
Незначительное	2 (11 %)	$p < 0,05$	1 (33 %)	$p > 0,05$
Умеренное	—	$p < 0,05$	—	$p > 0,05$
Выраженное	10 (56 %)	$p < 0,05$	2 (67 %)	$p > 0,05$
<b>МЕМА T распространенность</b>				
Нет	6 (33 %)	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
Фокальное	6 (33 %)	$p > 0,05$	2 (67 %)	$p > 0,05$
Мультифокальное	5 (28)	$p > 0,05$	1 (33 %)	$p > 0,05$
Обширное	1 (6 %)	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
<b>МЕМА T степень</b>				
Нет	6 (33 %)	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
Незначительное	5 (28 %)	$p > 0,05$	1 (33 %)	$p > 0,05$
Умеренное	1 (6 %)	$p > 0,05$	1 (33 %)	$p > 0,05$
Выраженное	6 (33 %)	$p > 0,05$	1 (33 %)	$p > 0,05$
<b>Фрагментация и/или потеря эластических волокон, распространенность</b>				
Нет	7 (39 %)	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
Фокальная	8 (44 %)	$p > 0,05$	2(67 %)	$p > 0,05$
Мультифокальная	3 (17 %)	$p > 0,05$	1(33 %)	$p > 0,05$
Обширная	—	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
<b>Фрагментация и/или потеря эластических волокон, степень</b>				
Нет	7 (38 %)	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
Незначительная	3 (17 %)	$p > 0,05$	2 (67 %)	$p > 0,05$
Умеренная	3 (17 %)	$p > 0,05$	—	$p > 0,05$
Выраженная	5 (28 %)	$p > 0,05$	1 (33 %)	$p > 0,05$





**Рисунок 2 — Сравнительная характеристика:**  
**а — МЕМА-I по распространенности;**  
**б — МЕМА-T по степени выраженности**

На рисунке 2 представлена характеристика по распространенности и степени выраженности МЕМА-I и МЕМА-T в ОГ 1 и ОГ 2. В ОГ 1 преобладало фокальное 5 (28 %) и мультифокальное 7 (39 %) выраженное 10 (56 %) МЕМА-I, изменения в ОГ 2 носили фокальный 2 (67 %) выраженный характер 2 (67 %). МЕМА-T в ОГ 1 чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдали фокальное 6 (33 %) и мультифокальное 5 (28 %) незначительной 5 (28 %) и выраженной 6 (33 %) степени, в ОГ 2 установлена фокальная 2 (67 %) распространенность процесса, которая варьировала от незначительной до выраженной. Фрагментация эластических волокон была выраженной 5 (28 %) в ОГ 1 и характеризовалась фокальной 8 (44 %) распространенностью, в ОГ 2 фрагментация эластических волокон была незначительной 2 (67 %).

Клинические исследования последних десятилетий выявили растущую связь между мутациями в белках ЭЦМ и аневризмой аорты. Многие из этих мутаций хорошо известны, поскольку они лежат в основе наследственных синдромальных форм заболеваний, таких как синдром Марфана, синдром Лойса — Дитца и синдром Элерса — Данлоса, другие в основном ответственны за несиндромальные расстройства, связанные с аневризмой [5]. В нашем исследовании были выявлены изменения не только ЭЦМ в ОГ 1, но и установлены различные паттерны изменений эластических волокон и внеклеточного матрикса. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что выраженное МЕМА-T может наблюдаться не только при аортите, как указывают доступные литературные источники [6], но и в группе пациентов с генетическими аортопатиями в сочетании с выраженным поражением эластических волокон (высокие баллы EFL). Полученные нами данные согласуются с данными корреляционного анализа между воспалительными и дегенеративными аортопатиями: изменения МЕМА-T и МЕМА-I были связаны с низкими показателями воспаления, их изменения рассматривали как стадийность воспалительного повреждения.

«Старение» структурных составляющих стенки аорты является основным звеном в морфогенезе медийной дегенерации независимо от наличия сопутствующей патологии у пациента. В медиі стареющих аорт обнаруживается снижение количества эластических волокон и гладкомышечных клеток, а также

увеличение объема внеклеточного матрикса. При анализе патогистологических изменений установлено несоответствие «сосудистого возраста» аорты паспортному: во всех случаях отмечалось раннее «сосудистое» старение.

Авторами исследования было установлено, что более высокие показатели EFFL, и МЕМА-Т выявлялись у пациентов ОАС [7]. Нами же установлено, что показатели МЕМА-І не различались во всех подгруппах независимо от диаметра восходящей аорты ( $p > 0,05$ ). Показатели МЕМА-І также не демонстрировали статистически значимых различий в группах ( $p > 0,05$ ).

Авторами доступных публикаций К. М. Waters с соавт. было высказано предположение, что гистологический профиль этих двух образований может различаться: MFS вызывает преимущественно МЕМА-Т, а LDS демонстрирует больше МЕМА-І [8]. Пациенты с СМ в нашем исследовании с равной вероятностью проявляли трансламеллярную МД, как и интраламеллярную МД.

Изменения эластических волокон в равной степени выявлены в ОГ 2 и смешанной группе ОГ 1 ( $p < 0,05$ ). По нашему мнению, это может быть объяснено гетерогенностью различных причинных состояний.

**Заключение.** Понимание клеточных и молекулярных событий, приводящих к развитию аневризмы восходящей аорты у человека, является ключом к идентификации патологических процессов, которые имеют ре-

шающее значение в патогенезе этого заболевания.

Гистологические образцы аневризмы аорты, доступные для оценки, характеризуют лишь поздние стадии заболевания и мало пригодны для выявления иницирующих факторов.

Наличие множества генетически детерминированных заболеваний накладывает ряд ограничений с точки зрения возможности обобщения результатов.

Учитывая региональную гетерогенность структуры аорты и внеклеточного матрикса, события, нарушающие синтез внеклеточного матрикса или сборку белков внеклеточного матрикса, могут лежать в основе формирования аневризмы грудной аорты.

Генетические нарушения, приводящие к нарушению сборки коллагена или эластина, в основном ассоциированы с АРГА.

Выявление факторов, иницирующих образование аневризмы, является ключевым в разработке стратегии лечения, поскольку на более поздних стадиях для восстановления серьезного повреждения стенки аорты, если это возможно, потребуется эффективное пополнение клеток, продуцирующих ЭЦМ, и обеспечение оптимальной сборки и организации вновь образовавшихся аневризм.

Изменения внеклеточного матрикса в конечном итоге определяют физиологическое или патологическое ремоделирование стенки аорты.

### Список цитированных источников

1. Wang, X. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease / X. Wang, R. A. Khalil // *Advances in pharmacology*. — 2018. — Т. 81. — С. 241–330.
2. Specialized roles for cysteine cathepsins in health and disease / J. Reiser [et al.] // *J. of clinical investigation*. — 2010. — Т. 120. — № 10. — С. 3421–3431.
3. Massive aggrecan and versican accumulation in thoracic aortic aneurysm and dissection / F. S. Cikach [et al.] // *J. CI. insight*. — 2018. — Т. 3, № 5. DOI: 10.1172/jci.insight.97167.
4. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell–matrix signaling / A. Della Corte [et al.] // *J. of thoracic and cardiovascular surgery*. — 2008. — Т. 135, № 1. — С. 8–18.
5. Lindsay, M. E. Lessons on the pathogenesis of aneurysm from heritable conditions / M. E. Lindsay, H. C. Dietz // *Nature*. — 2011. — Т. 473, № 7347. — С. 308–316.
6. Comparison of the damage to aorta wall in aortitis versus noninflammatory degenerative aortic diseases / K. Amemiya [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. — 2021. — Т. 52. — P. e107329.
7. Redefining the histopathologic profile of acute aortic syndromes: clinical and prognostic implications / O. Leone [et al.] // *J. of thoracic and Cardiovascular Surgery*. — 2018. — Т. 156, № 5. — С. 1776–1785.
8. Histopathologic differences partially distinguish syndromic aortic diseases / K. M. Waters [et al.] // *Cardiovascular pathology*. — 2017. — Т. 30. — С. 6–11.

## Characteristics of changes in the extracellular matrix media of the aorta in young people with ascending (thoracic) aortic aneurysm

*Valiuzhenich Y. I.<sup>1</sup>, Udina O. A.<sup>2</sup>, Rudoy A. S.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution "Republican Clinical Medical Center" of the Administrative Department of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

The article considers changes in the extracellular matrix of the aortic media in patients with an aneurysm of the ascending (thoracic) aorta. A number of factors initiating aneurysm formation have been noted. Changes in the extracellular matrix determine the physiological or pathological remodeling of the aortic wall.

**Keywords:** aortic aneurysms, extracellular matrix, elastic fibers, media.

*Поступила 09.06.2022*

УДК 617.735-089

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИРЕТИНАЛЬНЫХ МЕМБРАН

*Далидович, А. А.<sup>1</sup>, Марченко, Л. Н.<sup>1</sup>, Гудиевская, И. Г.<sup>2</sup>, Стальмашко, Т. С.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Идиопатическая эпиретинальная мембрана (ИЭРМ), распространенная у пожилых людей, способна вызывать снижение остроты зрения, метаморфопсии, микропсию, макропсию, аномалию и монокулярную диплопию. Все большему числу пациентов устанавливается диагноз ИЭРМ и назначается операция по ее удалению. Однако остается актуальной проблема определения предоперационных факторов, которые предсказывают положительные результаты хирургического лечения и возможные причины неудач.

В статье приведены результаты оценки динамики остроты зрения (ОЗ) после витреоретинальных вмешательств в 79 глазах с ИЭРМ, прооперированных в отделениях микрохирургии № 1 и 2 УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» г. Минска с января 2019 по март 2022 г. Срок наблюдения за пациентами варьировал от 3 до 25 месяцев. Острота зрения до операции ниже 0.1 была в 29 (36,7 %) глазах пациентов. После витрэктомии число глаз с таким визусом сократилось до 5 (6,3 %). А ОЗ выше 0.3 зарегистрирована в 58 (73,4 %) глазах пациентов против 31 (39,2 %) до хирургического вмешательства.

Установлено, что ОЗ продолжает пролонгировано улучшаться в сроки до 15 месяцев после внутриглазного вмешательства. Наибольшее восстановление зрительных функций и ликвидация метаморфопсий наблюдались в глазах пациентов при длительности заболевания до 1,5 лет и отсутствии деформации наружных слоев сетчатки.

**Ключевые слова:** эпиретинальная мембрана, острота зрения, витреоретинальная операция, оптическая когерентная томография.

**Введение.** Идиопатическая эпиретинальная мембрана (ИЭРМ) является относительно распространенным заболеванием макулы, которое угрожает зрительным функциям у пожилых людей. В зависимости от возрастного распределения исследуемой популяции ИЭРМ диагностируется у 5,3–28,9 % населения [1].

Заболевание характеризуется наличием аваскулярной фиброцеллюлярной мембраны на внутренней поверхности сетчатки макулярной области, которая состоит из двух основных компонентов: клеток ретинального и экстраретинального происхождения (глиоцитов, фибробластов и гиалоцитов) и белков внекле-

точного матрикса (ВКМ) (в основном коллагена и фибриногена) [2]. Сокращения ИЭРМ приводят к тангенциальной тракции внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и сосудов сетчатки, что вызывает снижение остроты зрения, метаморфозии, микропсию, макропсию, аномалию и монокулярную диплопию. С ростом численности пожилого населения и достижениями в диагностических и хирургических методах лечения все большему числу пациентов устанавливается диагноз ИЭРМ и назначается операция по ее удалению. Однако функциональные результаты данного вмешательства далеко не всегда положительно оцениваются пациентами, несмотря на анатомический успех экстирпации эпиретинальной мембраны [3]. Поэтому остается актуальной проблема определения предоперационных факторов, которые предсказывают положительные результаты и возможные причины неудач хирургического лечения ИЭРМ.

**Цель работы** — оценка функциональных результатов хирургического удаления идиопатической эпиретинальной мембраны.

**Материалы и методы.** Выполнен анализ медицинских карт 79 пациентов с диагнозом «идиопатическая эпиретинальная мембрана», находившихся на лечении в отделениях микрохирургии № 1 и 2 с последующим наблюдением в кабинетах ретинальной патологии городского офтальмологического консультативного диагностического центра (ГОКДЦ) УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» г. Минска с января 2019 по март 2022 г. В эти сроки по причине пандемии Covid 19 в течение 5,5 месяцев операции не выполнялись. Из 79 пациентов мужчин было 29 (36,7 %), женщин — 50 (63,3 %). Средний возраст пациентов равнялся  $70,1 \pm 7,2$  года.

Критериями включения в исследование было наличие ИЭРМ с показаниями к операции: метаморфозии со снижением остроты зрения.

Критериями исключения были наличие в анамнезе офтальмологических заболеваний, таких как отслойка сетчатки, воспалительные заболевания глаз, синдром витреомакулярной тракции, полное макулярное отверстие, окклюзия сосудов сетчатки, глаукома, катаракта, влияющая на остроту зрения, и предшествующие внутриглазные операции, за исключением экстракции катаракты. Также были исключены пациенты, прооперированные по поводу вторичной ЭРМ при миопии, диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации, ламеллярном макулярном отверстии.

Предоперационные обследования включали в дополнение к выяснению истории болезни

пациентов определение продолжительности «искаженного» зрения, данные о наилучшей корригированной остроте зрения (НКОЗ), о наличии искривления линий на сетке Амслера, внутриглазное давление (БТМ, Non-Contact Tonometer, K0039, Huvitz Co.), В-сканирование (Ultrasonic B Scanner UD-8000, Tomey Corporation), автоматическую сканирующую компьютерную периметрию (АСКП, Humphrey Field Analyzer, Model 745, Zeiss), результаты осмотра глазного дна фундус-линзой, фотоснимки заднего полюса глаза на фундус камере (Visucam 524, Zeiss), данные оптической когерентной томографии (REVO 80, Optopol Technology).

В представленной работе оценка эффективности хирургического лечения проводилась по динамике функциональных результатов — данным визометрии и выравниванию линий на сетке Амслера.

Прооперированные 79 глаз, в зависимости от степени нарушения зрительных функций, были разделены на две опытные группы —  $O_1$  и  $O_2$ . В группу  $O_1$  вошли 48 (60,8 %) глаз с остротой зрения от 0.03 до 0.2; группу  $O_2$  составили 31 (39,2 %) глаз с остротой зрения от 0.3 до 0.6. В группе  $O_1$  визус 0.03 имелся у 5 пациентов (10,4 %), 0.04 — у 6 (12,5 %), 0.08 — у 12 (25,0 %), 0.09 — у 8 (16,6 %), 0.1 — у 14 (29,2 %) и 0.2 — у 3 (6,3 %) пациентов. В группе  $O_2$  в глазах 14 (45,2 %) пациентов острота зрения равнялась 0.3, 0.4 — в 9 (29,0 %), 0.5 — в 5 (16,1 %) и 0.6 — в 3 (9,7 %) глазах пациентов.

Всем пациентам была выполнена микроинвазивная трехпортовая 25G-витректомиа через плоскую часть цилиарного тела на Alcon Constellation Vision System. Три канюли троакара вводились трансконъюнктивально в 4 мм от лимба в инфратемпоральном квадранте (4:30 или 7:30) для инфузионной линии, а затем в супратемпоральном и супраназальном квадрантах (10:30 и 2:30 соответственно).

Хирургические параметры были следующими: 6000–7000 рез/мин; вакуум 500–600 мм рт. ст. при перфузионном давлении 25–30 мм рт. ст. После этого проводили окрашивание макулярной области смесью 0,15%-го трипанового синего и 0,025%-го бриллиантового синего G (Membrane-Blue Dual®, DORC) в течение минуты. Применялась техника частичной резекции эпимакулярной задней коры стекловидного тела. После создания задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ) и удаления центрального стекловидного тела с кольцом Вейсса проводили пилинг ЭРМ и внутренней пограничной мембраны (ВПМ).



Данная методика была использована для решения проблемы высокого уровня послеоперационных рецидивов ИЭРМ при сохранении ВПМ [4]. Эти мембраны в пределах макулярной области отслаивали с помощью пинцета 25G™ Grieshaber Revolution® DSP; Alcon. Их удаление начинали с наружной парафовеальной области, охватывая зону в 4–6 мм от центра фовеа.

Периферия сетчатки была осмотрена с помощью склеральной депрессии для поиска разрывов сетчатки и при их обнаружении проводили эндолазеркоагуляцию и витреальную полость кратковременно тампонируют воздухом или газом SF<sub>6</sub> в 14 глазах (17,7 %).

Артифакция среди пациентов была в 19 (24,1 %) глазах. Комбинированные операции с заменой хрусталика на искусственную интраокулярную линзу выполнены в 39 (49,4 %) глазах. Таким образом, артифакция в послеоперационном периоде была в 58 (73,4 %) глазах. Все хирургические вмешательства были выполнены одним хирургом.

После операции следовали одному терапевтическому протоколу, который включал локальное применение капель левофлоксацина 5 мг/мл (5 раз в день в течение 2 недель), дексаметазона натрия фосфат 1 мг/мл (5 раз в день в течение 3 недель).

*Статистический анализ.* Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 10.0. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Данные визометрии пациентов до и после оперативного вмешательства широко варьировали в зависимости от длительности наличия идиопатической эпиретинальной мембраны, степени ее сокращения с воздействием на наружные слои сетчатой оболочки. Это потребовало разделения пациентов на две опытных группы в зависимости от степени снижения остроты зрения.

В группе O<sub>1</sub>, в которой визус был снижен от 0.03 до 0.2, длительность возникновения ИЭРМ составляла от 2 до 7 лет. В группе O<sub>2</sub> с остротой зрения от 0.3 до 0.6 сроки возникновения заболевания колебались от 4 месяцев до 1,5 лет. Это различие в продолжительности разрастания фиброзной мембраны на поверхности сетчатки оказывало существенное влияние на степень повреждения эллипсоидной и миоидной зон в фоторецепторном слое сетчатой оболочки по данным оптической когерентной томографии.

Внутриглазное давление в обеих опытных группах не превышало нормальные показатели.

При осмотре с фундус-линзой периферии сетчатки в 10 глазах (12,7 %) обнаружены периферические дистрофические ретинальные изменения с разрывами. Они были идентифицированы при выполнении закрытой витрэктомии и заблокированы эндолазеркоагуляцией. Дополнительно в четырех глазах во время хирургического вмешательства выявлены дырчатые разрывы сетчатки, которые не офтальмоскопировались до хирургического вмешательства.

В макулярной области пациентов до операции при фоторегистрации глазного дна определялись идиопатические эпиретинальные мембраны различных параметров по вертикали и горизонтали, а также степени сокращения сетчатки с натяжением крупных сосудов в слое нервных волокон. Все они вовлекали фовеальную область, влияя на остроту зрения пациентов.

Через три месяца после оперативного вмешательства в группе O<sub>1</sub> степень восстановления остроты зрения была следующей: визус с 0.03 повысился до 0.06, 0.07, 0.09, 0.1 и 0.2; с 0.04 — до 0.08, 0.09, 0.1 (у 3 пациентов) и 0.3; с 0.08 — до 0.1 (у 5 пациентов), 0.2 (у 4 пациентов), 0.3 (у 3 пациентов); с 0.09 — до 0.3 (у 4 пациентов), 0.5 (у 2 пациентов), 0.6 (у 2 пациентов); с 0.1 до 0.3 (у 5 пациентов), 0.4 (у 5 пациентов), 0.5 (у одного пациента) и 0.6 (у 3 пациентов); с 0.2 до 0.4 (у одного пациента), 0.6 (у 2 пациентов).

В группе O<sub>2</sub> было установлено следующее изменение остроты зрения: с 0.3 до 0.5 (у 4 пациентов), 0.6 (у 5 пациентов), 0.7 (у 4 пациентов), 0.8 (у одного пациента); с 0.4 до 0.6 (у 3 пациентов), 0.7 (у 3 пациентов), 0.8 (у 3 пациентов); с 0.5 до 0.7 (у 2 пациентов), 0.8 (у 3 пациентов) с 0.6 до 0.8 (у 2 пациентов), 0.9 (у одного пациента).

Иначе говоря, острота зрения до операции ниже 0.1 была в 29 (36,7 %) глазах пациентов. После витрэктомии число глаз с таким визусом сократилось до 5 (6,3 %) ( $p < 0,001$ ). А НКОЗ выше 0.3 зарегистрирована в 58 (73,4 %) глазах пациентов против 31 (39,2 %) ( $p < 0,001$ ) до хирургического вмешательства.

Таким образом, зрительные нарушения, обусловленные ИЭРМ, поддаются коррекции с положительной динамикой при своевременном обращении пациентов. Проведенное исследование показало, что восстановление остроты зрения является медленным процессом, который может продолжаться месяцами после витреоретинальной операции по удалению идиопатической эпиретинальной мембраны. Анализ кинетики раннего послеоперационного периода показал улучшение НКОЗ с

течением времени, которое следовало за снижением центральной толщины сетчатки (ЦТС) по данным оптической когерентной томографии. Только около 20 % пациентов отмечали улучшение остроты зрения со снижением степени выраженности метаморфозов в течение первой недели, около 30 % — к 1 месяцу и все — к 3 месяцу. При этом отмечено дальнейшее восстановление зрения в сроки до 15 месяцев. Ранние (менее 30 дней) послеоперационные анатомические и функциональные изменения являются прогностическими для долгосрочных результатов.

В качестве иллюстрации результативности хирургического лечения идиопатических ретинальных мембран приводим клинический пример. На рисунке 1, *а* в макулярной области у пациентки Г. видна ИЭРМ, сокращение которой привело к натяжению ткани сетчатки, понижению остроты зрения до 0.09 и выраженным метаморфозиям. После удаления идиопатической эпиретинальной мембраны острота зрения в течение года повысилась до 0.4 с минимальной степенью выраженности метаморфозий (рисунок 1, *б*).

На рисунке 2 представлена оптическая когерентная томограмма макулярной области данной пациентки с ИЭРМ до и после хирургического лечения. В дооперационный период видны деформации структуры слоев сетчатки с отеком тканей (рисунок 2*а*). На ОКТ после операции (рисунок 2*б*) видно восстановление фовеального контура макулярной области.



Рисунок 1 — Фото глазного дна пациентки Г. с идиопатической эпиретинальной мембраной: *а* — до операции; *б* — после операции

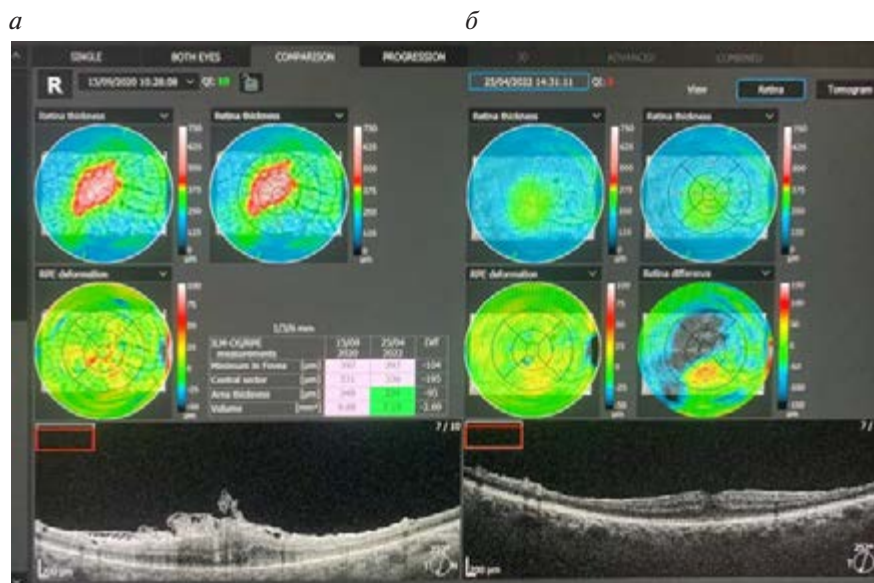


Рисунок 2 — Оптическая когерентная томография глазного дна пациентки Г. с идиопатической эпиретинальной мембраной: *а* — до операции; *б* — после операции

Представленный метод хирургического лечения ИЭРМ позволяет получить достаточно высокие функциональные результаты при раннем обращении пациента за медицинской помощью после возникновения данной патологии. Обоснованным является хирургическое вмешательство при фовеальном вовлечении сетчатки с возникновением выраженных метаморфопсий и параллельным снижением остроты зрения.

Наблюдение за пациентами, оперативное лечение которых было выполнено за три и более месяцев до осмотра, показало, что восстановительный период зрительных функций продолжается в основном в течение 12 месяцев.

Полученные результаты определили тенденцию к увеличению числа проводимых на кафедре глазных болезней витреоретинальных вмешательств по лечению идиопатических эпиретинальных мембран, что соответствует мировым тенденциям.

**Заключение.** Выполненная работа демонстрирует длительный процесс улучшения функциональных результатов после витреоре-

тинальной хирургии по удалению идиопатических эпиретинальных мембран. Визуальный прогноз был наилучшим у пациентов с острой зрения более 0.3 при длительности заболевания до 1,5 лет.

Полноценное анатомическое ремоделирование сетчатки при вовлечении фоторецепторов, как правило, неполноценное, что исключает возможности функционального восстановления. Это должно настораживать витреоретинальных хирургов при принятии рекомендаций оперативного лечения ИЭРМ.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Улучшение зрительных функций после витреоретинальной операции по удалению идиопатической эпиретинальной мембраны продолжается в течение 15 месяцев.

2. Параллельно происходит восстановление на сетке Амслера. Пациенты отмечают уменьшение степени искажений прямых линий окружающих предметов.

#### Список цитированных источников

1. Xiao, W. Prevalence and risk factors of epiretinal membranes: a systematic review and meta-analysis of population-based studies / W. Xiao, X. Chen, W. Yan // *BMJ Open*. — 2017. — Vol. 7, № 9. — P. 146–154.
2. Hyalocytes in idiopathic epiretinal membranes: a correlative light and electron microscopic study / R. G. Schumann [et al.] // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2014. — Vol. 252 — P. 1887–1894.
3. Song, S. J. Results and prognostic factors for visual improvement after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane / S. J. Song, A. E. Kuriyan, W. E. Smiddy // *Retina*. — 2015. — Vol. 3, № 5. — P. 866–872.
4. Dnaz-Valverde, A. To peel or not to peel the internal limiting membrane in idiopathic epiretinal membranes / A. Dnaz-Valverde, L. Wu // *Retina*. — 2018. — Vol. 38 — P. 5–11.

## SURGICAL TREATMENT OF EPIRETINAL MEMBRANES

*Dalidovich A. A.<sup>1</sup>, Marchanka L. N.<sup>1</sup>, Gudievskaya I. G.<sup>2</sup>, Stalmashka T. S.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Health Care Institution “3rd City Clinical Hospital named after E. V. Klumov”,  
Minsk, Republic of Belarus*

Idiopathic epiretinal membrane disease (IERM) causes decreasing visual acuity (VA) and metamorphopsia. The number of patients with IERM is increasing. They scheduled for surgery to remove it. However, the problem of determining preoperative factors predicting the positive results of surgery remains relevant.

The results of VA after vitreoretinal interventions in 79 eyes with IERM operated in the microsurgery departments presents. Patients' follow-up period ranged from 3 to 25 months. Preoperative VA was below 0.1 in 29 (36.7 %) eyes. After vitrectomy, the number of eyes with such visual acuity decreased to 5 (6.32 %). VA above 0.3 was registered in 58 (73.4 %) eyes of patients against 31 (39.2 %) before surgery.

It was found that VA improving up to 15 months after the intervention. The greatest VA recovery and elimination of metamorphopsia were observed in disease duration up to 1.5 years.

**Keywords:** epiretinal membrane, visual acuity, vitreoretinal surgery, optical coherence tomography.

*Поступила 13.06.2022*



УДК [616.34-008.6+616.37-003.4]-053.2

## ЦЕЛИАКИЯ И МУКОВИСЦИДОЗ: НЕОБЫЧНОЕ СОЧЕТАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Саванович И. И., Писарик Д. М.*

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

**Реферат.** Целиакия и муковисцидоз известны как наиболее частые причины мальабсорбции в детском возрасте. У пациентов с диагностированным муковисцидозом целиакия может быть невыявленной из-за схожести клинических проявлений. Однако своевременная диагностика глютенной болезни оказывает значительное влияние на течение и прогноз кистозного фиброза, в том числе на состояние минерализации костной ткани, снижение риска развития других аутоиммуннопатий и осложнений, ассоциированных с несвоевременной диагностикой целиакии.

В статье описаны два клинических случая сочетания муковисцидоза и целиакии у пациентов детского возраста.

**Ключевые слова:** целиакия, муковисцидоз, ген-регулятор трансмембранной проводимости.

**Введение.** Несмотря на разные патофизиологические механизмы, одними из причин синдрома мальабсорбции в детском возрасте могут быть муковисцидоз (кистозный фиброз) и целиакия. В этой связи проблема дифференциальной диагностики гастроинтестинальных нарушений при данных нозологиях является актуальной. Существует клиническая потребность в понимании распространенности аутоиммунных заболеваний при муковисцидозе с особым акцентом на целиакию.

Европейское общество муковисцидоза (European Cystic Fibrosis Society) рекомендует учитывать возможность развития целиакии у детей с отставанием в росте, а Фонд муковисцидоза (Cystic Fibrosis Foundation) подчеркивает необходимость осведомленности о симптомах целиакии всех медицинских работников [1, 2]. В то же время ведущие детские и взрослые руководства по целиакии, выпущенные североамериканским (NASPGHAN — North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition) и европейским (ESPGHAN — The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) обществами детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, американским колледжем гастроэнтерологии (ACG — American College of Gastroenterology) и европейским обществом изучения целиакии (ESsCD — European Society for the Study of Coeliac Disease), не упоминают муковисцидоз как состояние, повышающее риск глютенной болезни [3–6].

Кистозный фиброз — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное забо-

левание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, а также жизненно важных органов и систем, обусловленное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR — Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator).

В настоящее время доказано, что потеря функции CFTR вызывает повышенную выработку активных форм кислорода и постоянную активацию тканевой транскляминазы, которая направлена на несколько субстратов, включая белок Beclin-1, подавляя аутофагию (рисунок 1) [7].

Примечательно, что CFTR, транскляминаза-2 и аутофагия участвуют в петле прямой связи, т. е. дисфункция CFTR активирует транскляминазу-2 и отключает аутофагию, в то время как ингибирование транскляминазы-2 и восстановление аутофагии изменяет функцию CFTR на поверхности клетки. С этой точки зрения CFTR можно рассматривать как главный датчик стресса, который предотвращает механизм аутофагии при возникновении риска нарушения клеточной физиологии из-за действия чрезвычайного раздражителя [7].

В дополнение к эпителиальным клеткам, которые считаются наиболее уязвимыми при дисфункции белка CFTR, также могут быть скомпрометированы врожденный и адаптивный иммунный ответ. Установлено, что иммунологический дисбаланс лежит в основе развития аутоиммунных заболеваний как коморбидных состояний при кистозном фиброзе [4]. Наиболее изученной аутоиммунной патологи-



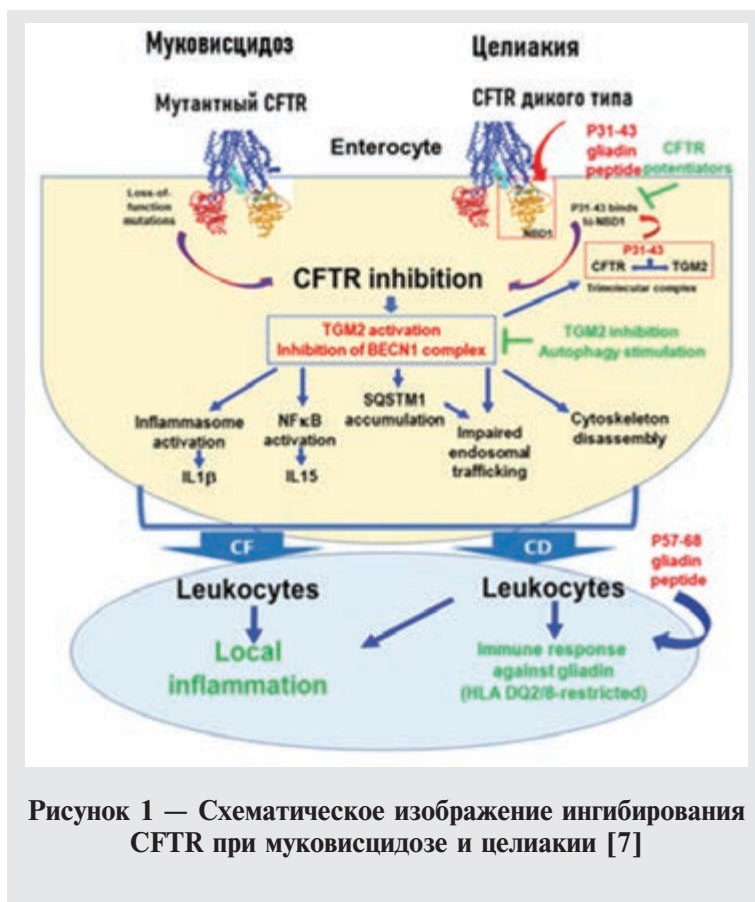


Рисунок 1 — Схематическое изображение ингибирования CFTR при муковисцидозе и целиакии [7]

ей при муковисцидозе является целиакия. По статистическим оценкам, вероятность совпадения этих двух условий составляет от 1:2 000 000 до 1:5 900 000 [5].

Развитие целиакии в данном случае является результатом порочного круга хронического повреждения слизистой оболочки кишечника из-за экзокринной недостаточности поджелудочной железы, нарушения процесса пищеварения, недостаточности питания, воспаления кишечника, медленной перистальтики желудочно-кишечного тракта, неполной деградации белков кишечными ферментами, что приводит к повышению кишечной проницаемости и иммунопатологическому ответу на глютен [6]. На сегодняшний день интерес к проблеме сочетания муковисцидоза и целиакии неуклонно растет, что может быть связано с рядом причин, включая следующие: целиакия является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием с ожидаемой частотой встречаемости — примерно 1 % в общей популяции; из-за желудочно-кишечных проявлений муковисцидоза решение о проведении скрининга на целиакию может не приниматься; назначение безглютеновой диеты при це-

лиакии является безальтернативным методом лечения [7].

**Цель работы** — представить клинические случаи редкого сочетания муковисцидоза и целиакии для повышения настороженности врачей в отношении проведения своевременной диагностики и выбора оптимальной терапии данных состояний.

**Материалы и методы.** Проведен обзор материалов отечественных и зарубежных исследователей по указанной проблеме с использованием поисковых систем PubMed, GoogleScholar, BioMedCentral, а также проанализированы истории болезни двух пациентов с выявленным сочетанием целиакии и муковисцидоза.

**Результаты и их обсуждение.**

**1-й клинический случай.** Анамнез жизни и заболевания: ребенок от 2-й беременности, 2 срочных родов. При рождении масса тела — 3180 г, длина тела — 52 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Ребенок находился на грудном вскармливании до 2 лет. Физи-

ческое и психомоторное развитие соответствовало возрасту, вакцинация по индивидуальному календарю. Прикорм введен в 5 месяцев, с 7 месяцев отмечалось выраженное увеличение размеров живота, учащенный жирный стул, с 12 месяцев появились эпизоды рецидивирующего влажного кашля, трижды был диагностирован бронхит. Наследственный анамнез, со слов родителей, не отягощен. У ребенка пищевая аллергия на куриные яйца и пшеничную муку.

В возрасте 2 лет 8 месяцев ребенок проконсультирован иммунологом. В соответствии с полученными рекомендациями проведен серологический скрининг на целиакию и выявлено повышение в 10 раз уровня антител IgG к глиадину (>150 Ме/мл). Далее пациент был госпитализирован для дообследования и уточнения диагноза в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на постоянный кашель, частый жирный стул, преимущественно после приема молочных продуктов, периодическую рвоту.

На момент осмотра катаральных явлений нет, отмечается влажный кашель. Антропометрические показатели: вес — 13 кг, рост — 93 см. Величина Z-score в соответствии с ан-

тропометрическим калькулятором ВОЗ Anthro: вес/рост — 0,18, рост/возраст — 0,74; ИМТ / возраст — 0,10, физическое развитие — по возрасту. Кожные покровы чистые, со стороны органов сердечно-сосудистой, мочеполовой систем — без патологии; живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, стул кашицеобразный до 5 раз в сутки. Дыхание через нос не затруднено. Перкуторно над легкими легочный звук. Аускультативно дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются.

Данные гемограммы, общего анализа мочи, биохимические показатели (билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, амилаза, глюкоза, холестерин, сывороточное железо, IgG, IgA) в пределах нормы, при копрологическом обследовании: нейтральный жир — +, крахмал внеклеточный — +, яйца гельминтов не обнаружены, кал на скрытую кровь отрицателен, кальпротектин — 33 мкг/г.; повышен уровень общего IgE. Проведена потовая проба: навеска — 57 мг, концентрация ионов хлора составила 84,2 ммоль/л (норма — не более 40 ммоль/л). При повторном проведении потовой пробы на аппарате Nanoduct концентрация NaCl составила 152 ммоль/л. По результатам рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки двусторонней пневмонии в верхней доле слева (S5) с реактивными изменениями прилежащей междолевой плевры, в средней доле справа (S5). По результатам ЭХОКГ отмечается аномально расположенная хорда левого желудочка сердца. Глобальная сократительная функция миокарда не нарушена. Патологических потоков в полостях не зарегистрировано, клапаны в норме. Данных за легочную гипертензию на момент осмотра не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости структурной патологии не обнаружено. Отмечалось увеличение линейных размеров печени: правая доля — краниокаудальный размер — 74 мм. Толщина правой доли — 102 мм, левой доли — 56×49 мм.

Молекулярно-генетическая диагностика муковисцидоза позволила установить мутацию дельта F508 (C.1521-1523 del ICTT гена CFTR).

При определении специфических IgE-сенсibilизации к ингаляционным аллергенам не выявлено, в то же время установлена сенсibilизация к пшеничной муке (0,56 МЕ/мл). Общий IgE составил 108,76 IU/ml.

Таким образом, с учетом жалоб пациента, данных анамнеза, результатов лабораторно-инструментальных исследований был верифи-

цирован диагноз смешанной формы муковисцидоза.

Ребенку также проведен серологический скрининг на целиакию, отмечалось незначительное повышение уровня антител к глиадину IgA — 25,9 МЕ/мл, IgG — 22,8 МЕ/мл (норма до 10), при нормальном уровне антител к тканевой трансглутаминазе: IgG — 1,96 МЕ/мл, IgA 1,2 МЕ/мл.

Через 6 месяцев пациенту выполнено контрольное серологическое исследование: антитела к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG и уровень антител к глиадину IgA оставались в пределах нормальных значений, в то время как уровень антител к глиадину IgG повысился до 99 МЕ/мл. Проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки дистального отдела и луковицы двенадцатиперстной кишки, антрального отдела и свода желудка. Согласно заключению патогистологического исследования у ребенка выявлен хронический дуоденит с укорочением и деформацией ворсин, повышенной лимфоплазматитарной и сегментоядерной инфильтрацией, с участками желудочной метаплазии. Еще через 6 месяцев отмечался рост уровней антител к тканевой трансглутаминазе IgG до 72,8 МЕ/мл, IgA до 219,2 МЕ/мл, а также антител к глиадину: IgG — 151 МЕ/мл, IgA — 128,3 МЕ/мл. С учетом полученных результатов выставлен диагноз целиакии и назначена безглютеновая диета.

Спустя 3 месяца после начала соблюдения диеты отмечалось снижение уровня антител к деамидированному глиадину IgG — до 26,7 МЕ/мл, антител к тканевой трансглутаминазе IgA — до 35,3 МЕ/мл, а при проведении контрольной эзофагогастродуоденоскопии через год — восстановление микроструктуры кишки.

*2-й клинический случай.* Анамнез жизни и заболевания: ребенок от 1-й беременности, 1 родов, недоношенность в сроке гестации 8 месяцев. Масса тела при рождении — 2400 г, длина тела — 51 см, с рождения увеличен живот. Со слов законных представителей, физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту, вакцинирован по индивидуальному календарю, наследственный анамнез не отягощен, аллергопатологии не отмечалось.

В возрасте 3 лет поступил в отделение интенсивной терапии и реанимации в связи со стремительной потерей массы тела за последние 1,5 месяца. Состояние на момент поступления тяжелое. Антропометрические параметры: вес — 10,3 кг, рост — 86 см. Величина Z-score в соответствии с антропометрическим

калькулятором ВОЗ Anthro: вес/рост —  $-1,65$ ; рост/возраст —  $-3,55$ ; ИМТ / возраст —  $-1,1$ . Отмечается низкорослость, дефицит веса по росту, что соответствует хронической белково-энергетической недостаточности тяжелой степени.

Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Подкожно-жировая клетчатка истончена, цианоза нет, отмечается мраморный рисунок кожи. Тургор тканей снижен. У пациента наблюдается одышка смешанного характера с участием вспомогательной мускулатуры. Кашля нет. Со стороны органов сердечно-сосудистой, мочеполовой систем — без патологии. Аускультативно в легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений — 38/мин. Живот увеличен в размерах (около 55 см), плотный, визуализируется венозная сеть на животе. Глубокой пальпации живот не доступен. Размеры печени и селезенки оценить не удается. Перистальтика повышена, активная. Стул кашицеобразный, зловонный, желто-розового цвета, с непереваженными остатками пищи в большом количестве.

Показатели гемограммы, гемостазиограммы — в пределах референтных значений. В биохимическом анализе крови — повышение уровней трансаминаз: АЛТ — до 97,2 Е/л, АСТ — до 62 Е/л, ГГТП — до 80,7 Е/л. В копрограмме нейтральный жир отсутствует, мыла +, крахмал +, клетчатка переваренная/непереваренная +, фекальный кальпротектин — 45,9 мкг/г.

Рентгеновская компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей выявила бронхоэктазы обоих легких с признаками обострения, в том числе с изменениями по типу бронхолита с обеих сторон; внутригрудную лимфаденопатию; гепатомегалию; диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы; небольшое количество жидкости в брюшной полости. При исследовании мочи методом ПЦР обнаружена ДНК цитомегаловируса; патогенная кишечная микрофлора не выявлена.

Проведена потовая проба: навеска — 205 мг, концентрация хлора — 100,3 ммоль/л (норма — не более 40). Молекулярно-генети-

ческая диагностика муковисцидоза позволила установить компаундное гетерозиготное носительство мутации F508 и *dele 2,3* гена CFTR.

Проведен скрининг на целиакию: уровень антител к деамидированному глиадину IgG повышен в 13 раз (193,5 МЕ/мл), антител к тканевой трансглутаминазе IgA — в 24 раза (368,8 МЕ/мл). При эзофагогастродуоденоскопии — дуоднопатия с признаками атрофии слизистой постбульбарного отдела до умеренной степени. Морфобиопсия соответствовала картине целиакии.

Таким образом, у пациента выявлено сочетание смешанной формы муковисцидоза и целиакии.

**Заключение.** Ген CFTR может подавляться при двух явно разных заболеваниях: при муковисцидозе, когда ген CFTR мутирован, и при целиакии, где ген CFTR ингибируется пептидами, производными от глиадина. В обоих условиях ингибирование гена CFTR в конечном итоге ставит под угрозу аутофагию, тем самым снижая способность клеток противостоять стрессу и поддерживать гомеостаз тканей.

На данном этапе известно, что дисфункция гена CFTR может быть фактором риска целиакии из-за повышенной кишечной проницаемости и воспаления кишечника, экзокринной недостаточности поджелудочной железы, которая приводит к более высокой антигенной нагрузке и увеличению количества антител против пищевых антигенов, таких как антиглиадиновые IgA-антитела.

Диагностику целиакии необходимо проводить у пациентов с муковисцидозом при наличии неадекватной прибавки в весе и/или росте или прогрессирующими симптомами мальабсорбции, несмотря на адекватное питание и заместительную ферментную терапию. Серологический скрининг на целиакию необходимо проводить пациентам с муковисцидозом примерно через три месяца после введения глютена в рацион. Антитела к тканевой трансглутаминазе являются чувствительным скрининговым тестом и значительно коррелируют с гистологическими данными, которые остаются золотым стандартом для диагностики целиакии.

### Список цитированных источников

1. ECFS best practice guidelines: The 2018 revision / C. Castellani [et al.] // J. Cyst. Fibros. — 2018. — Vol. 17. — P. 153–178.
2. Clinical Practice Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers with Cystic Fibrosis / T. Lahiri [et al.] // Pediatrics. — 2016. — Vol. 137, № 4. — P. e20151784. DOI: 10.1542/peds.2015–1784.
3. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma [et al.] // United Eur. — Gastroenterol. J. — 2019. — Vol. 7. — P. 583–613.

4. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders / I. D. Hill [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2016. — Vol. 63. — P. 156–165.

5. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 / S. Husby [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2020. — Vol. 70, № 1. — P. 141–156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497.

6. Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease / A. Rubio-Tapia [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 108. — P. 656–676.

7. The gliadin-CFTR connection: New perspectives for the treatment of celiac disease / L. Maiuri [et al.] // Ital. J. Pediatrics. — 2019. — Vol. 45. — P. 1–4.

## Celiac disease and cystic fibrosis: an unusual combination in clinical practice

*Savanovich I. I., Pisarik D. M.*

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

Celiac disease and cystic fibrosis are found to be the most common causes of chronic intestinal malabsorption in childhood. In patients with cystic fibrosis, celiac disease may go undiagnosed for a long time despite typical symptoms. According to the literature, manifested by clinical experience, a gluten-free diet improves the components of malabsorption, and also affects the severity of manifestations. Moreover, chronic intestinal inflammation in celiac disease is associated with an increased risk of osteoporosis and bowel cancer in patients.

**Keywords:** celiac disease, cystic fibrosis, transmembrane conductivity regulator gene.

*Поступила 23.09.2022*

УДК [617.586-002.3/.4-02:616.379-008.64]-08-089:615.837.3

## ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛЯЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

*Чур С. Н.<sup>1</sup>, Адзериho И. Э.<sup>2</sup>, Королев А. В.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>3</sup>Учреждение здравоохранения «Минская областная клиническая больница»,  
Минский район, аг. Лесной, Республика Беларусь*

**Реферат.** В настоящее время количество реваскуляризирующих операций и, прежде всего, рентгеноэндоваскулярных на магистральных артериях нижних конечностей с каждым годом увеличивается, но говорить об успехе данного вида хирургического лечения у пациентов с медиакальцинозом Менкеберга (у пациентов с сахарным диабетом) преждевременно из-за высокой частоты осложнений в интраоперационном периоде, а иногда и невозможности выполнения самой операции по причине выраженности патологического процесса в артериальной стенке.



Предложенный нами метод основан на внутрисосудистом высокочастотном ультразвуковом воздействии на артериальную стенку, позволяющий изменить ее биомеханические свойства и тем самым успешно выполнить эндоваскулярное вмешательство.

В исследование было включено 38 пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями магистральных артерий нижних конечностей. В основной группе проводилась ультразвуковая абляция с последующей баллонной ангиопластикой или без стентирования, а в контрольной группе нами выполнялись только баллонная ангиопластика со стентированием или без него и без использования ультразвука.

Предложенный метод ультразвуковой абляции позволил снизить процент рестенозирования в зоне операции в сроки 12 месяцев почти в 2 раза по сравнению с контрольной группой за счет увеличения податливости артериальной стенки после ультразвукового воздействия.

**Ключевые слова:** ультразвуковая абляция, реваскуляризация, синдром диабетической стопы, окклюзия магистральной артерии, стеноз магистральной артерии нижней конечности.

**Введение.** Сахарный диабет (СД) относится к наиболее распространенным хроническим заболеваниям, при котором развиваются тяжелые осложнения, приводящие к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и высокой смертности. Окклюзионно-стенотические поражения магистральных артерий нижних конечностей (МАНК) при СД могут быть как проявлениями ишемической и нейроишемической форм синдрома диабетической стопы (СДС), так и при облитерирующем атеросклерозе на фоне этого серьезного заболевания. Количество пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями МАНК неуклонно растет и достигло уже 40 % в структуре СДС [1].

До появления гнойно-некротических поражений с развитием критической ишемии нижней конечности (КИНК) в основном используются медикаментозные методы лечения. Более чем в 70 % случаев у пациентов с КИНК ампутациям нижних конечностей предшествуют язва стопы и другие осложнения, такие как инфицированные раны, гангрена пальцев. Применяемые в настоящее время методы хирургического и консервативного лечения гнойно-некротических осложнений СДС на различных уровнях не всегда позволяют достичь стабилизации процесса [2].

Актуальность данной проблемы обусловлена еще и тем, что зачастую при прогрессировании заболевания единственным методом спасения жизни пациента по-прежнему остается хирургическое лечение в виде проведения высоких ампутаций нижних конечностей.

Особую значимость для прогноза окклюзионно-стенотических поражений МАНК имеет возникновение медиакальциноза Менкеберга. Возникновение медиакальциноза в значительной степени ограничивает возможности проведения реваскуляризирующих хирургических операций и, прежде всего, рентгенэндоваскулярных, частота успешного ис-

пользования которых в лечении пациентов, страдающих СД, с каждым годом увеличивается. В этом случае патанатомические особенности поражения артерий при СД (хрупкие или «стеклянные» сосуды, наряду с развитием критической ишемией конечности) зачастую не позволяют завести баллон/стент в окклюзию или критический стеноз и с высокой степенью безопасности для сосудистой стенки и выполнить баллонную дилатацию и стентирование. В значительной степени на возможность использования интервенционных методов лечения при СДС оказывает и протяженность поражений. Как правило, стенты имеют низкую проходимость, если длина реканализованного сегмента артерии достигает более 10 см [3].

Нами разработан и внедрен в клиническую практику новый волноводно-катетерный метод ультразвуковой (УЗ) абляции (инструкция на метод, утвержденный Министерством здравоохранения Республики Беларусь 1 января 2017 г., регистрационный метод 076-1017) под названием «Метод эндовазальной ультразвуковой абляции при синдроме диабетической стопы». К настоящему времени получен первый клинический опыт его применения при КИНК у пациентов на фоне атеросклероза при наличии СД [4].

Показано, что в условиях, когда попытки восстановления просвета стенозированных и/или окклюзированных артерий с использованием таких технических приемов, как внутрисосудистая или субинтимальная реканализация в большинстве случаев оказываются безуспешными, альтернативой может являться на первом этапе УЗ-реканализация окклюзий артерий магистрального типа (на уровне бедра), а на втором — проведение чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики самостоятельно длинными баллонами или в сочетании со стентированием. Стентирование позволяет достичь оптимального результата

восстановления просвета пораженной артерии, который сохраняется на протяжении не менее чем 12 месяцев [5].

**Цель работы** — изучение возможности применения предлагаемого метода эндоваскулярной ультразвуковой абляции при прямой реваскуляризации с оценкой полученных отдаленных результатов (до 5 лет) у пациентов с нейроишемической формой СДС.

**Материалы и методы.** Изучены результаты лечения 38 пациентов с окклюзионно-стенозированными поражениями МАНК, находящихся на лечении в РНПЦ «Кардиология» и 10-я ГКБ г. Минска, УЗ «Минская областная клиническая больница». Материал клинического исследования был разделен нами на две группы: основную и контрольную.

Охарактеризовать пациентов, включенных в исследование, можно следующим образом. Так в основную группу вошли 15 пациентов. Из них мужчин и женщин было практически поровну — 8 (53,3 %) и 7 (46,7 %) соответственно. Средний возраст пациента основной группы — 66 лет. В контрольную

группу выбраны 11 мужчин (47,8 %) и 12 женщин (52,2 %). Всего 23 пациента. Средний возраст пациента контрольной группы — 63 года.

У каждого второго пациента обеих групп имелась сопутствующая патология — ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и диабетическая нефропатия.

Ангиографическая картина у пациентов обеих групп была примерно одинакова и представляла собой как монофокальное, так и мультифокальное поражение.

Перед операцией показатель парциального давления кислорода оказался пониженным до критических цифр, в среднем до  $8,3 \pm 5,94$  мм рт. ст.

Всем без исключения пациентам неоднократно проводилась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) для оценки не только степени проходимости сосуда, но и изменения скоростных показателей кровотока в нижних конечностях.

Показатели кровотока пациентов, включенных в исследование, приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Основные показатели УЗДГ МАНК у пациентов обеих групп

Параметры кровотока	Предоперационный период	
	Основная группа	Контрольная группа
Диаметр сосуда (ПБА)	$3,667 \pm 0,256$	$3,814 \pm 1,02$
Vps (см/сек)	$58,908 \pm 4,797$	$67,124 \pm 3,24$
Ved (см/сек)	$19,88 \pm 2,794$	$24,348 \pm 3,47$
S/D	$4,525 \pm 1,487$	$2,757 \pm 0,94$
RI	$0,838 \pm 0,167$	$0,756 \pm 0,08$
PI	$1,668 \pm 0,336$	$1,754 \pm 0,024$
ПЛИ	$1,34 \pm 0,15$	$1,28 \pm 0,12$
Градиент давления	$1,663 \pm 0,231$	$1,787 \pm 0,38$

Приведенные данные указывают на практически одинаковое состояние кровотока нижних конечностей в предоперационном периоде в обеих группах.

Показания к эндоваскулярной методике лечения пациентов контрольной группы определяли согласно разработанному протоколу, исходя из вида и протяженности поражения, состояния путей оттока (состояния дистального русла), а также общесоматического статуса. Всем пациентам контрольной группы выполнялись эндоваскулярные вмешательства без использования ультразвуковой установки — только баллонная ангиопластика с/без стентирования. Баллонных ангиопластик ПБА без стентирования было выполнено 9 (39,1 %), а со стентированием, соответственно, 14 (60,9 %).

Показания к эндоваскулярному ультразвуковому способу (УЗ-абляции) пациентам основной группы определяли на основании разработанного протокола, исходя из уровня локализации окклюзии, мультифокальности поражения, состояния путей оттока, а также общесоматического статуса. В каждом случае показания определяли индивидуально и могли корректировать их по ходу операции.

При использовании метода УЗ-абляции нами использовались параметры, полученные в результате проведенного ранее экспериментального исследования *in vitro* и *ex vivo* [5].

Одной из поставленных задач было изучение еще и отдаленных результатов комплексного лечения в срок 6 и 12 месяцев после выполненной УЗ-абляции.



Рисунок 1 — Артериограмма перед операцией



Рисунок 2 — Компьютерная томографическая ангиография



Рисунок 3 — Артериограмма. Ультразвуковая абляция ПкА

В работе использована акустическая система, разработанная «Научно-технологическим парком БНТУ «Политехник» (Беларусь).

*Клиническое наблюдение пациента основной группы.* Пациент С., 1956 г. р., поступила в гнойное хирургическое отделение с жалобами на сильные боли в нижних конечностях, преимущественно в левой стопе. Отмечала усиление болей в ночное время. Наравне с этим имела постоянную зябкость обеих стоп. Дистанция безболевой ходьбы 50–70 м.

Считает себя больной в течение 2,5 месяцев, когда начала отмечать боли в икроножных мышцах при ходьбе. Курс консервативной вазоактивной терапии — с некоторым кратковременным улучшением. Через месяц направлена в Минскую областную клиническую больницу с возобновившимися болями в нижних конечностях.

При первичном осмотре дистальные отделы левой стопы гиперемированы и холоднее правой. Движения в суставах стопы, все виды чувствительности сохранены. Пульсация из всех типичных мест определяется только на бедренной артерии в паховой области.

Пациентка страдает СД в течение 16 лет, принимала сахароснижающие препараты в таблетированной форме. При этом уровень глюкозы крови сохранялся на уровне 6,9–7,8 ммоль/л. Гликированный гемоглобин — 7,4 %. Лабораторные и биохимические показатели крови, коагулограмма при поступлении были в пределах нормы, за исключением: лейкоцитоз —  $12,7 \cdot 10^9$ , палочкоядерный сдвиг формулы влево; глюкоза крови — 12,8 ммоль/л. Температура тела —  $37,4^\circ$ .

По данным УЗДГ МАНК (выполненной в день поступления) отмечена окклюзия левой поверхностной бедренной артерии (ПБА) и критический стеноз левой подколенной артерии (ПКА), Сосуды голени заполняются через коллатерали. Отмечено снижение пульсового индекса (ПИ) до 1,12 и индекса резистивности (ИР) до 0,6. ЛПИ — 0,7. Пациентке выполнена брюшная аортография с периферией — выявлена субокклюзия (стеноз 95 %) верхней трети левой подколенной артерии (рисунок 1).

Запланировано оперативное вмешательство — ультразвуковая абляция после соответствующего дообследования, которое включало дополнительные инструментальные исследования: перфузионную сцинтиграфию скелетной мускулатуры с  $Tc^{99}$ , компьютерную ангиографию (КТА), транскутанную оксиметрию ( $TcPO_2$ ).

При выполнении перфузионной сцинтиграфии скелетной мускулатуры с  $Tc^{99}$  выявлено снижение уровня фиксации РФП в скелетных мышцах правого бедра — до 86 % от уровня фиксации, неравномерное распределение в н/з бедра, слева — снижение фиксации РФП до 90 %, распределение также неравномерное. В мышцах голени снижение процента фиксации препарата, больше выражено слева — до 52 %. Патологическая фиксация препарата до 152 % в проекции левой стопы (проекция V пальца левой стопы). КТА дополнила общую картину (рисунок 2).

Транскутанная оксиметрия ( $TcPO_2$ ) указывала на значительное снижение оксигенации мягких тканей левой нижней конечности.

На основании клинической картины и обследования установлен клинический диагноз: «СД, тип 2, клинико-метаболическая субкомпенсация. СДС левой нижней конечности, нейроишемическая форма. Критическая ишемия левой нижней конечности (КИНК). Окклюзия ПКА». Пациентке 08.04.2016 г. выполнена операция: ультразвуковая абляция левой подколенной артерии, стентирование левой подколенной артерии.

После подведения интродьюсера к зоне окклюзии, через его просвет введен ультразвуковой волновод. Выполнена УЗ-абляция путем трехразового продвижения волновода через зону критического стеноза (рисунок 3).

Далее выполнена баллонная ангиопластика ПКА и, исходя из остаточного стеноза (65 %), была показана рентгенэндоваскулярная дилатация с последующим стентированием ПКА. Просвет артерии восстановлен, кровоток оптимальный, остаточное стенозирование до 10 % (рисунок 4).

Послеоперационный период протекал без особенностей. Клиническое улучшение пациент отмечала уже на следующий день в виде снижения болей в стопе, чувства теплоты в голени и стопе. Определялась отчетливая пульсация левой ПКА.

На 6-е сутки после операции пациентке выполнено УЗДГ МАНК. Исследованием подтверждена достаточная проходимость ПБА, ПКА, передней большеберцовой артерии (ПББА) до ее дистальных отделов, а также значимые стенозы на протяжении задней большеберцовой артерии (ЗББА). Отмечался рост скоростных показателей, индекса резистентности (ИР) с 0,6 до 0,74, пульсового индекса (ПИ) с 1,12 до 1,49.

Существенных изменений лабораторных и биохимических показателей крови у пациента

в послеоперационном периоде не отмечено. Пациент выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии с явной положительной динамикой от проведенного оперативного лечения.

Повторно пациент госпитализирована для обследования через месяц. Клинически болей в левой нижней конечности не отмечает. Дистанция безболевого ходьбы увеличилась по сравнению с предоперационным периодом в 6 раз (до 400–450 м), полностью отказалась от приема анальгетиков.

Контрольная артериография левой нижней конечности, выполненная через месяц после операции, показала положительную динамику: стенозирование внутри стентов до 5 %, что свидетельствовало о хорошем результате проведенной УЗ-абляции (рисунок 5).



Рисунок 4 — Артериограмма. После стентирования

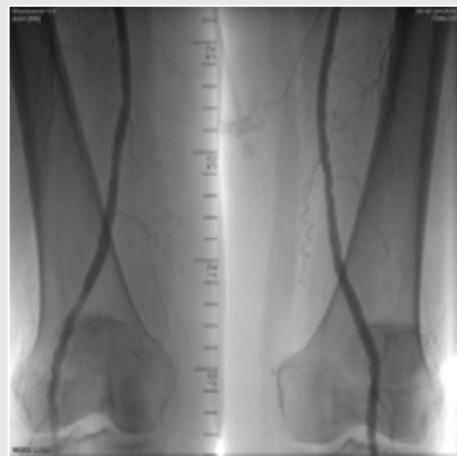


Рисунок 5 — Артериограмма через месяц



Выполненное через месяц измерение парциального напряжения кислорода в мягких тканях констатировало значимое увеличение

насыщения тканей кислородом по сравнению с исходным (таблица 2).

Таблица 2 — Показатель парциального напряжения кислорода мягких тканей, мм рт. ст.

Уровень 1-го плюсне-фалангового сустава		До операции	После операции		
			на 3-и сутки	на 6-е сутки	через месяц
		17	26	24	33
Голень в нижней трети	Лат	10	24	25	29
	Мед	35	44	35	44
Голень в средней трети	Лат	31	34	30	47
	Мед	38	42	44	45
Голень в верхней трети	Лат	14	16	19	39
	Мед	42	50	49	54
Бедро в нижней трети	Лат	19	29	33	49
	Мед	45	54	52	65
Под углом 60°		14	17	19	22

Таким образом, исследование через месяц показало отсутствие каких-либо осложнений после проведенной абляции с применением ультразвука, достаточную проходимость сосудистого русла в зоне установленного стента, отсутствие патологических изменений сосудистой стенки в зоне «оперативного интраса».

По принятой у нас практике отдаленные результаты лечения мы изучаем через 3 года. Однако из-за неблагоприятной санитарно-

противоэпидемической обстановки в стране (COVID-19) госпитализировать пациента С. удалось только спустя 5 лет после операции.

При поступлении болей в покое нет, стопы теплые, трофические нарушения отсутствуют, длительность безболевого ходьбы составляет примерно 500 м. Лабораторные и биохимические показатели крови и мочи у пациента без значительных отклонений от нормы. Выполненная УЗДГ МАНК показала достаточную проходимость ПБА, ПКА, передней большеберцовой артерии (ПББА) до ее дистальных отделов, а также значимые стенозы на протяжении задней большеберцовой артерии (ЗББА). Скоростные показатели и другие важные ультразвуковые показатели близки к норме.

Показатели парциального напряжения кислорода мягких тканей оказались следующими: н/3– с/3– в/3 голени 44–46–48 мм рт. ст. соответственно; на с/3 бедра — 66 мм рт. ст.

Бедренная ангиография левой нижней конечности, выполненная через 5 лет после операции, показала положительную динамику: стенозирование внутри стентов до 10 %, что свидетельствовало о хорошем результате проведенной УЗ-абляции (рисунок 6).

Таким образом, выполненная пациенту ультразвуковая абляция, ангиопластика со стентированием пораженного сегмента бедренной артерии позволила достичь хорошего долгосрочного клинического результата (через 5 лет), подтвержденного инструментальными исследованиями.

**Результаты и их обсуждение.** Для сравнения полученных результатов оперативного ле-



Рисунок 6 — Контрольная ангиограмма через 5 лет после УЗ-абляции

чения пациентов обеих групп оценивали клинический успех и успех эндоваскулярного вмешательства. Клинический успех представлял собой сочетание уменьшения или исчезновения субъективных, а также объективных симптомов ишемии. Оценивали сразу после выполненной операции, в 6- и в 12-месячный срок. Успехом рентгенэндоваскулярной процедуры мы считали отсутствие значимых стенозов или окклюзий стентированных/дилатируемых участков МАНК непосредственно после операции, а также при контрольной осмотре в срок 6 и 12 месяцев после проведенного вмешательства. При этом процент рестеноза при контрольном исследовании должен был составлять не более 40 % при достаточной скорости кровотока в дилатированной артерии.

Одним из субъективных показателей изменения кровоснабжения конечности является симптом «перемежающая хромота». Среди наших пациентов в послеоперационном периоде отмечалось увеличение дистанции ходьбы до появления болей в НК: контрольная группа — с  $79,1 \pm 9,45$  до  $415,7 \pm 34,6$  м, а в основной — с  $74,2 \pm 12,5$  до  $440,9 \pm 24,6$  м ( $p < 0,05$ ). ПЛИ так же изменился в обеих группах: для контрольной группы на  $0,07 \pm 0,041$ , а в основной группе изменения были более значимые — на  $0,15 \pm 0,07$  ( $p > 0,05$ ).

Контроль проходимости зоны эндоваскулярного вмешательства оценивали на основании данных УЗДГ и ангиографического исследования. Данные инструментального обследования так же подтверждали положительные результаты клинической оценки состояния пациентов.

Так, по данным УЗДГ, выполненного через 6 месяцев после операции, отмечено достоверно значимое улучшение периферической гемодинамики у пациентов основной группы исследования: увеличение систолической скорости кровотока в среднем на 10 %, а диастолической значительно выше — на 60 %, ПИ в среднем увеличился более чем в 2,5 раза, а ИР уменьшился на более чем на 70 % от исходного. Через 12 месяцев описанные выше показатели оказались несколько выше, чем в 6-месячный период, что еще раз подтверждает значимое улучшение кровотока на НК в результате проведенной УЗ-абляции. Так, систолическая скорость кровотока в среднем увеличилась в 1,2 раза, а диастолическая в 2 раза, ПИ в 2 раза. Результаты в контрольной группе имели ту же тенденцию к увеличению.

Сравнение ИР, ПИ и градиента давления в двух исследуемых группах непараметрическим методом статистических исследований (критерий  $\chi^2$  Пирсона) получены следующие результаты. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 0,192, а критическое значение  $\chi^2$  при двух степенях свободы и уровне значимости  $p < 0,05$  составляет 5,991. Следовательно, между двумя сравниваемыми показателями у пациентов обеих групп связь статистически значима только при уровне  $p > 0,05$ .

Ангиографическое исследование позволило уточнить проходимость стента или зон проведения эндоваскулярного лечения. Анализируя полученные результаты лечения пациентов основной группы, выявлены следующие значения рестеноза оперированных участков. Через 6 месяцев процент внутривенного рестеноза составлял от 18 до 28 % (в среднем не более 23,2 %) и не требовал дополнительного оперативного эндоваскулярного лечения. Окклюзий стентированного участка не наблюдалось ни у одного пациента. Наружные просветы артерий не изменялись. Случаев тромбоза артерии в зоне вмешательства, разрыва артерии или дистальной эмболии в послеоперационном периоде не отмечено.

Через 12 месяцев результат лечения в основной группе выглядел следующим образом. Величина рестеноза стентированных участков магистральных артерий возросла до 43 % (средняя величина этого показателя — 39,2 %). Повторных оперативных вмешательств на оперированных артериальных сосудах после выполненной УЗ-абляции за весь срок наблюдения не потребовалось.

Среди пациентов контрольной группы на контрольной отметке в 6 месяцев процент рестеноза не превышал 42 % (в среднем этот показатель составил 37,2 %), а рестеноз на годовой отметке наблюдения при РКА составил уже в среднем 78,2 %.

Более высокое значение ангиографического успеха в отдаленном периоде у пациентов основной группы можно объяснить улучшением биомеханических свойств артериальной стенки после проведения УЗ-абляции и, соответственно, меньшим процентом рестенозирования в послеоперационном периоде. Такого результата не наблюдали в контрольной группе, где процент рестенозирования при контрольном исследовании значительно превышал допустимый параметр после подобных операций —  $78,2 \pm 7,4$  %. Клинический же успех в отдаленном периоде в обеих группах был рав-

ным по результатам опроса прооперированных пациентов.

**Заключение.** Проведение УЗ-абляции в сочетании с интервенционными методами лечения является высокоэффективным и безопасным методом восстановления проходимости магистральных артерий у пациентов с ишемическими формами СДС. Ее выполнение характеризуется отсутствием ранних и поздних процедуральных осложнений в виде диссекции интимы, ее термического/кавитационного повреждения, возникновения аневризмы или перфорации сосуда, дистальной эмболии, а

также значимого рестенозирования в течение 12-месячного наблюдения.

Дополнительное использование метода УЗ-абляции в комплексное интервенционное лечение ишемических форм СДС способствует в течение 12 месяцев после операции существенному улучшению периферического кровообращения нижних конечностей, что выражается в увеличении безболевого расстояния ходьбы, повышении перфузии нижней конечности, росту скоростных показателей магистрального кровотока на фоне повышения ПЛИ.

### Список цитированных источников

1. Рундо, А. И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы / А. И. Рундо // Новости хирургии. — 2015. — Т. 23, № 1. — 2015. — С. 97–104.
2. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей в зависимости от спектра вегетирующей флоры / А. В. Гавриленко [и др.] // Журн. им. Н. И. Пирогова. Хирургия. — 2012. — № 2. — С. 19–25.
3. Критическая ишемия нижних конечностей / В. А. Янушко [и др.]. — Минск : Бизнессофсет, 2014. — 232 с.
4. Эффективность ультразвуковой ангиопластики в комплексном лечении больных с хроническими окклюзиями периферических артерий / И. Э. Адзерихо [и др.] // Рецепт. — 2007. — № 5. — С.15–19.
5. Адзерихо, И. Э. Использование высокоинтенсивного ультразвука в улучшении биомеханических свойств артериальной стенки у пациентов с СДС / И. Э. Адзерихо, С. Н. Чур // Материалы XV съезда хирургов Республики Беларусь: Актуальные вопросы хирургии, г. Брест, 16–17 окт. 2014 г. — Брест, 2014. — С. 345.

## Endovascular ultrasound ablation in complex treatment of patients with diabetic foot syndrome

*Chur S. N.<sup>1</sup>, Adzerikho I. E.<sup>2</sup>, Korolev A. V.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>Health Care Institution “Minsk Regional Clinical Hospital”, Minsk district, ag. Lesnoy, Republic of Belarus*

Currently, the number of revascularization operations and, above all, X-ray endovascular operations on the main arteries of the lower extremities is increasing every year, but it is premature to speak about the success of this type of surgical treatment in patients with Menckeberg medial calcinosis (occurring in patients with diabetes mellitus) due to the high incidence of complications. in the intraoperative period, and sometimes the impossibility of performing the operation itself due to the severity of the pathological process in the arterial wall.

The proposed method is based on intravascular high-frequency ultrasound action on the arterial wall, which allows changing its biomechanical properties and, thus, successfully performing endovascular intervention.

The study included 38 patients with occlusive-stenotic lesions of the main arteries of the lower extremities. In the main group, ultrasound ablation followed by balloon angioplasty with or without stenting was performed, and in the control group, we performed only balloon angioplasty with or without stenting without the use of ultrasound.

The proposed method of ultrasonic ablation made it possible to reduce the percentage of restenosis in the surgical area within 12 months by almost 2 times compared with the control group due to an increase in the compliance of the arterial wall after ultrasonic exposure.

**Keywords:** ultrasound ablation, revascularization, diabetic foot syndrome, occlusion of the main artery, stenosis of the main artery of the lower limb.

*Поступила 31.05.2022*

УДК 617.7.002

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННЫХ УВЕИТОВ

*Марченко А. А.*

*Учреждение образования «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Увеиты — одна из основных причин инвалидности и слепоты при глазной патологии. Более чем у половины пациентов увеиты принимают хроническое течение, чем обусловлен высокий процент потери зрения. Причинами увеитов часто являются процессы инфекционной природы [1]. Этиология патологического процесса играет решающую роль при выборе лечения. Показанием к применению инвазивных методик забора внутриглазной жидкости для определения этиологии являются тяжелые воспалительные заболевания глаза [2, 3]. Современные исследования этиологии, классификации и эпидемиологии увеитов крайне важны для клиницистов как помощь в диагностике, классификации и лечении данной патологии.

**Ключевые слова:** увеит, цитомегаловирусная инфекция, этиология, полимеразная цепная реакция.

**Введение.** Увеиты — воспалительные заболевания сосудистой оболочки глаза выступают частой причиной нарушения зрения. Причиной возникновения увеитов могут быть инфекции, системные заболевания, токсические агенты, аллергические реакции, аутоиммунный ответ. Инфекционные факторы могут быть вирусными, бактериальными, грибковыми, паразитарными и др. Наиболее часто сосудистая оболочка поражается герпес-вирусами, возбудителями токсоплазмоза, туберкулеза, сифилиса. Увеиты при «фокальной» очаговой инфекции (хронический тонзиллит, синусит, заболевания зубов) вызываются преимущественно стафилококками и стрептококками. В последнее время изменилась этиологическая структура увеитов: уменьшилось число бактериальных увеитов, увеличилось число вирусных и аутоиммунных увеитов, а также сифилитических и хламидийных.

По данным ряда авторов, вирусная инфекция в 27–40 % случаев является этиологическим фактором развития увеита и наиболее часто вызывается вирусами простого герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом [4]. Несмотря на усовершенствование методов опре-

деления этиологии, до 50 % всех случаев остаются идиопатическими, которые на сегодняшний день в этиологической структуре передних увеитов занимают основное место.

В структуре задних увеитов также значительный удельный вес составляют инфекционные поражения. Существенное место занимают при этом идиопатические хориоретиниты и ретиноваскулиты, а также неинфекционные поражения, ассоциированные с системными и синдромными заболеваниями [5].

Среди системных и синдромных заболеваний, провоцирующих развитие воспаления сосудистой оболочки глаза, выделяют: ревматизм, болезни Бехтерева, Бехчета, рассеянный склероз, гломерулонефрит, псориаз, синдромы Рейтера, Шегрена, Фогта — Коянаги — Харады, язвенный колит, саркоидоз. Распространены увеиты вследствие оперативного лечения, контузионных повреждений, проникающего ранения глаза, а также факогенный увеит и симпатическая офтальмия. Аллергические неинфекционные увеиты: при наследственной, лекарственной и пищевой аллергии, а также сывороточные увеиты при введении различных вакцин и сывороток. Встречаются увеиты и



при других патологических состояниях организма: нарушениях обмена, функций нейроэндокринной системы (менопауза), токсико-аллергические увеиты (при отслойке сетчатки, распаде опухоли, болезнях крови) [3].

В данное время многие авторы рекомендуют использовать комбинированные исследования для наиболее полной диагностики увеитов. Кроме стандартного физикального исследования, сбора анамнеза и общеклинических анализов, крайне важно использовать и дополнительные методы. Методы лабораторных исследований различаются по простоте постановки, специфичности, чувствительности и экономичности. На результат исследования могут влиять многие факторы, такие как: предшествующее лечение, активность воспалительного процесса в глазу, особенности течения инфекции (острая, хроническая, латентная, персистирующая), фаза репликативного цикла возбудителя, во время которой взят анализ [1, 2, 6].

Существуют следующие основные методы определения этиологии заболевания: выявление этиопатогена или его структур — генома антигена (полимеразная цепная реакция); регистрация иммунологического ответа: обнаружение специфических иммуноглобулинов и клеточных реакций (иммуноферментный анализ); постановка очаговых внутрикожных и локальных проб (аллергопробы) с инфекционными антигенами, бактериологические методы. По методу забора материала методы исследования можно разделить на инвазивные и неинвазивные. Объектом исследования служат материалы, полученные от пациента: сыворотка крови, слезная жидкость, соскобы эпителия (с конъюнктивы, роговицы) — взятие этого исследуемого материала не представляет значительных трудностей. Исследование внутриглазной жидкости (ВГЖ), стекловидного тела (СТ), биоптатов оболочек глаза и конъюнктивы предполагает использование инвазивных методов [1]. Хотя забор образцов ВГЖ и СТ в качестве материала для анализа является относительно безопасной процедурой, однако в редких случаях может привести к развитию осложнений [3]. Кроме того, объем образцов ВГЖ и СТ достаточно ограничен (до 0,2 мл), что затрудняет индикацию и идентификацию возбудителя [1]. В связи с этим такие исследования необходимо проводить после тщательного анализа данных клиники и изучения образцов сыворотки крови. Показаниями для применения инвазивных методик забора материала с целью подтверждения или исключения диагноза являются

острые и хронические эндофтальмиты, прогрессирующие воспалительные заболевания глаза, тяжелые двусторонние увеиты и увеиты, резистентные к лечению [1, 3].

Наиболее эффективным методом исследования биопсийного материала на сегодняшний день является полимеразная цепная реакция (ПЦР) — метод селективной амплификации одной или нескольких копий фрагмента ДНК, в результате чего генерируются миллионы или более копий определенной последовательности ДНК. Характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью, возможностью получения ДНК этиологического агента из малого количества исследуемого материала. Методика применяется с целью определения этиологии вирусных и паразитарных заболеваний глаз, ретинального некроза, хориоретинитов и панувеитов тяжелого течения [6]. При этом эффективность детекции возбудителя может снижаться из-за недостаточного количества материала для анализа и низкого содержания ДНК возбудителя в материале, что возможно при стертой клинической картине заболевания или на фоне проводимого лечения [1, 6].

В зависимости от типа увеита и предположительного диагноза, могут использоваться парацентез передней камеры, конъюнктивальная биопсия и ретинохориоидальная биопсия. Образец внутриглазной жидкости, полученный при пункции передней камеры, может быть отправлен на вирусологическую, бактериологическую, микотическую, паразитологическую или биохимическую экспертизу, в зависимости от клиники.

Современные исследования демонстрируют пользу ПЦР в диагностике причин инфекционного увеита, на основании которых исследователи показывают высокий процент обнаружения ДНК различных возбудителей инфекционных заболеваний. [7].

**Цель работы** — исследование внутриглазной жидкости и сыворотки крови пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями сосудистой оболочки глаза на наличие ДНК-токсоплазмы, цитомегаловируса и парвовируса В19 методом ПЦР в режиме реального времени.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 37 пациентов от 23 до 92 лет с различными формами воспаления сосудистой оболочки глаза, включая увеит, кератоувеит, хориоретинит и эндофтальмит, проходивших стационарное лечение в отделении микрохирургии глаза УЗ «Витебская областная клини-

ческая больница». Отобранные пациенты, в зависимости от заболевания, клинической картины и активности процесса, были разделены на две группы, пациентам одной из которых производился забор внутриглазной жидкости (ВГЖ) и крови, а второй — только крови.

Перед забором ВГЖ истории болезни всех пациентов были изучены на предмет клинического течения увеита, анализов и консультаций специалистов, а также всех возможных неблагоприятных последствий выполнения инвазивной процедуры забора водянистой влаги. Все пациенты для участия в исследовании прошли стандартный протокол скрининга, в который включены общеклинические анализы, серологические тесты на сифилис, ВИЧ и Гепатиты В, С (при необходимости), а также рентгенографию грудной клетки. Решение о выполнении диагностического забора ВГЖ у каждого отдельного пациента было продиктовано в первую очередь клиническими признаками увеита: включались пациенты с выраженными односторонними и двусторонними поражениями стекловидного тела, гипопионом, а также очаговыми или диффузными некротическими поражениями в сетчатке.

Анализ водянистой влаги не проводился у пациентов с легкими формами увеита и у тех, кто показывал хорошую положительную динамику в ответ на назначенное лечение. Забор внутриглазной жидкости проводился в стерильных условиях операционной во избежание соприкосновения материала с внешней средой, а также для профилактики воспалительных осложнений для пациента. Для последующего проведения полимеразной цепной реакции у

каждого пациента забиралась влага передней камеры в количестве примерно 200 мкл.

Для получения плазмы использовалось 5 мл периферической крови, собранной с использованием пробирки для сбора крови, покрытой антикоагулянтом ЭДТА, которая в последствии центрифугировалась при 1500 об/мин в течение 10 мин. Надосадочная жидкость в объеме 1000 мкл и 100 мкл водянистой влаги помещались в эппендорфы и отправлялись в морозильную камеру до лабораторного анализа. Еще 100 мкл водянистой влаги непосредственно после забора отправлялось в бактериологическую лабораторию для исследования ее на микрофлору и чувствительность к антибактериальным препаратам.

После накопления достаточного количества материала выполнялась ПЦР в режиме реального времени для обнаружения токсоплазмы, цитомегаловируса и парвовируса В19.

**Результаты и их обсуждение** Средний возраст пациентов составил 57,5 лет ( $\pm 34,5$  года). Мужчины составили 37,8 % (14 человек), женщины 62,2 % (23 человека).

Забор внутриглазной жидкости осуществлялся на фоне проводимой противовоспалительной терапии, в которую входило назначение антибактериальных препаратов и пульс-терапии кортикостероидами. Все пациенты прошли полный офтальмологический осмотр после забора внутриглазной жидкости. Ни у одного из обследованных пациентов не было никаких неблагоприятных последствий манипуляции. Результаты исследования представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 — Клинический диагноз ( $n = 37$ )

Диагноз	Количество пациентов	Процент от общего числа пациентов	Из них обнаружен возбудитель в ВГЖ	
				%
Увеит	15	40,5	0	0
Кератоувеит (в том числе язва роговицы)	10	27	1	10
Хориоретинит	3	8,1	0	0
Послеоперационный увеит, эндофтальмит	9	24,3	7	77,8

Таблица 2 — Результаты ПЦР

Возбудитель	Водянистая влага	Плазма крови
ЦМВ	8	0
Токсоплазма	0	0
Парвовирус В19	0	0

В ходе бактериологического исследования водянистой влаги микрофлора не была выделена ни в одном из образцов.

Из 12 пациентов, у которых проводился забор ВГЖ, у 8 был обнаружен ЦМВ в водянистой влаге, что составило 66,7 %. Это уточняет этиологию внутриглазного воспаления, которая не была идентифицирована при клиническом обследовании пациентов.

Анализ внутриглазной жидкости получил широкое распространение и популярность для определения этиологии инфекционного увеита в Европе и США. Одним из основных недостатков такой процедуры является небольшой объем образца и, следовательно, ограниченное количество возможных тестов. Парацентез передней камеры глаза имеет большое число преимуществ, так как он может быть выполнен без дополнительной аппаратуры и навыков хирурга, имеет низкое число осложнений.

Ранее неоднократно сообщалось о ПЦР-анализе ВГЖ при увеите. Т. W. Harper и др. сообщили о 20%-м изменении в ведении пациентов с задним увеитом после результатов ПЦР. А. Rothova и др. сообщил об обнаружении ино-родной ДНК у 29 % пациентов с задним увеитом с изменением тактики лечения у 24 %. Anwar и соавт. сообщили о положительном результате на чужеродную ДНК только у 28 % из 53 пациентов с передним увеитом, что привело к смене лечения только у 13 % от всей исследуемой группы, и авторы выразили сомнения в его полезности. По результатам исследования А. Chronopoulos и др. показано, что исследование образцов у пациентов с передним и задним увеитом, оказалось положительным на присутствие чужеродной ДНК в 41,5 %. Лечение было скорректировано на основании результатов ПЦР у 37,7 % пациентов, на которое все ответили положительно [3]. Сравнение данных исследований приведено в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты определения этиологии увеитов в различных исследованиях

Автор, год исследования	Количество пациентов	Процент обнаружения чужеродной ДНК	Процент пациентов, со сменой тактики лечения	Обнаруженные возбудители
Chronopoulos A., 2016	45	41,5	37,7	Herpes simplex virus (HSV) 1/2; Varicella Zoster virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV), Toxoplasma gondii
Harper T. W., 2009	95	81	20	HSV 1/2, VZV, CMV, EBV and Toxoplasma gondii
Rothova A., 2008	152	29	24	HSV, VZV, Toxoplasma Gondii, CMV

Ранее считалось, наиболее частым проявлением цитомегаловирусной инфекции в глазу является ретинит, встречающийся, как правило, у иммунокомпроментированных пациентов, преимущественно страдающих синдромом приобретенного иммунодефицита. Однако недавно признана высокая частота встречаемости поражения глаз и иммунокомпетентных людей цитомегаловирусной инфекцией с широким спектром глазных проявлений.

Считается, что цитомегаловирусный передний увеит возникает из-за местной реактивации латентного ЦМВ, поскольку сыворотка крови иммунокомпетентных пациентов с передним ЦМВ увеитом, как правило, положительна на IgG, но отрицательна на IgM

и ЦМВ-антиген. Отсутствие виремии ЦМВ в таких случаях говорит о том, что основополагающая роль системной инфекции в патогенезе ЦМВ переднего увеита мало вероятна [8].

Как правило, установка вирусной этиологии внутриглазного воспаления происходит с задержкой, что затрудняет выбор этиотропной терапии и приводит к развитию прогрессирующих форм воспаления и различных осложнений, приводящих к стойкому снижению максимальной корригированной остроты зрения у молодых пациентов.

Крайне важно, что результаты анализа водянистой влаги показывают положительный результат исследуемой жидкости. А детальное изучение таких клинических случаев показы-

вает отсутствие этиотропной терапии, длительные сроки лечения, необходимость хирургических вмешательств и низкую остроту зрения в исходе заболевания.

Такой метод исследования представляет собой клинически значимый подход для определения этиологии воспаления сосудистой оболочки глаза у пациентов с активным воспалением, когда результаты первоначального скрининга увеита не дают точного диагноза, и в тяжелых случаях, когда наиболее ранняя диагностика и быстрое лечение необходимы.

Опираясь на положительные результаты лабораторных исследований можно корректировать тактику лечения пациентов, сокращая сроки госпитализации, устраняя потребность в дополнительных хирургических вмешательствах и добиваясь более высоких цифр остроты зрения.

Полученные нами результаты основываются только на трех исследованных патогенов, и многие случаи увеита до сих пор остаются необъясненными. Например, в случае неинфекционного происхождения заболевания. Также возможно, что большой процент идиопатических случаев увеита вызван другими ви-

русами, бактериями или паразитами, что, несомненно, требует расширения спектра диагностических тестов.

**Заключение.** Коррекция тактики лечения пациентов, сокращение сроков госпитализации и получение высокой остроты зрения в исходе заболевания возможны благодаря результатам лабораторных исследований.

Внутриглазные инфекции могут быть точно диагностированы путем забора небольшого объема внутриглазной жидкости для ее исследования на наличие подозреваемых патогенов с помощью ПЦР.

Наши результаты основываются только на трех патогенах, и многие случаи увеита остаются необъясненными и могут быть вызваны другими возбудителями или иметь неинфекционную природу, что требует расширения спектра диагностических тестов.

Подводя итог, можно сказать, что данное исследование демонстрирует диагностическую эффективность исследования ВГЖ на инфекционные агенты и показывает отсутствие осложнений выполнения процедуры парацентеза передней камеры глаза у пациентов с увеитом.

### Список цитированных источников

1. Троицкая, Н. А. Роль микроинвазивных методов в лечении инфекционных увеитов / Н. А. Троицкая, Н. Р. Марченко / Тез. докл. — М.: Офтальмология, 2015. — 57 с.
2. Панова, И. Е. Увеиты: Руководство для врачей / И. Е. Панова, Е. А. Дроздова. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2014. — 144 с.
3. Aqueous humor polymerase chain reaction in uveitis — utility and safety / A. Chronopoulos [et al.] / BMC Ophthalmology. — 2016. — Vol. 16. — P. 189.
4. Иванова, Н. В. Перспективы диагностики и лечения передних эндогенных увеитов (обзор литературы) / Н. В. Иванова, А. И. Копаенко / Клиническая офтальмология. — 2014. — № 3. — С. 172.
5. Устинова, Е. И. К классификации эндогенных увеитов / Е. И. Устинова / Ophthalmology J. — 2016. — № 9(2). — С. 74–80.
6. Foster, C. S. Diagnosis and Treatment of Uveitis / C. S. Foster, A. T. Vitale / Jaypee Brothers Medical Publishers. — 2013. — Second Edition. — 1276 p.
7. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee / P. Sive [et al.] / Autoimmunity Reviews. — 2017. — Vol. 16. — P. 1254–1264.
8. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients / S. P. Chee [et al.] / Am J. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 145(5). — P. 834–840.

## Etiological structure of infectious uveitis

*Marchenko A. A.*

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

Uveitis are one of the main causes of disability and blindness in ocular pathology.

The causes of uveitis are various, and could be infectious, autoimmune or other. Determination of etiology of any pathological process plays a main role in treatment choice. This study included 37 patients





aged 23 to 92 with various forms of uveal tract inflammation, including uveitis, keratouveitis, chorioretinitis and endophthalmitis. In 12 cases intraocular fluid were taken by anterior chamber paracentesis for subsequent PCR and bacteriological examination. 8 (66.7 %) of them had CMV in aqueous humor. This explains the etiology of intraocular inflammation, which may allow to prescribe etiotropic therapy. Therefore, we can recommend the use of this technique for a more accurate diagnosis and treatment of patients with suspected infectious uveitis.

**Keywords:** uveitis, cytomegalovirus infection, etiology, polymerase chain reaction.

*Поступила 05.09.2022*



**Профилактическая  
медицина**

**Preventive  
medicine**



УДК 616.2-022:579.887.111(476)

## MYCOPLASMA PNEUMONIAE В ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Лапо Т. П., Аношко О. Н., Кищенко Е. Н., Савинова О. В., Шмелёва Н. П.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В этиологической структуре респираторных инфекций *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) играет существенную роль: на ее долю приходится в среднем 10–20 % случаев заболеваний дыхательных путей. Сложность диагностики микоплазменной инфекции заключается в схожести клинической картины с заболеваниями респираторного тракта, вызванными возбудителями вирусной природы. Также нередко при *M. pneumoniae* наблюдается стертая клиническая картина. Все это свидетельствует о неочевидности вклада данного возбудителя в структуру респираторных заболеваний, что делает актуальным изучение его роли в формировании респираторной патологии в Республике Беларусь.

В результате проведенных нами исследований был определен удельный вес *M. pneumoniae* в этиологической структуре респираторных возбудителей в Республике Беларусь в сезоны 2017–2018, 2018–2019, 2019–2020 гг. Установлена частота выявления данного патогена для всех возрастных групп населения. Проанализирована динамика выявления образцов, содержащих ДНК *M. pneumoniae*, по месяцам.

**Ключевые слова:** *Mycoplasma pneumoniae*, ПЦР, этиологическая структура респираторных заболеваний, инфекции дыхательных путей.

**Введение.** *Mycoplasma pneumoniae* занимает отдельное место среди респираторных патогенов бактериального происхождения, что обусловлено особенностями строения возбудителя: небольшой размер генома и, как следствие, отсутствие клеточной стенки из-за невозможности самостоятельного синтеза стеролов, входящих в ее состав, делает данный возбудитель невосприимчивым к ряду антибиотиков, являющихся препаратами выбора при терапии инфекций дыхательных путей [1].

Как и большинство инфекций респираторного тракта, микоплазменная инфекция вызывает поражение как верхних, так и нижних дыхательных путей. По результатам различных исследований *M. pneumoniae* была выявлена у пациентов с острыми респираторными заболеваниями (34 %), бронхитом (4,4 %), пневмонией (1–27 %), бронхиальной астмой (7–23 %). Эпидемические подъемы заболеваемости наблюдаются каждые 4–5 лет в осенне-зимний период. В 3–10 % случаев микоплазменной инфекции рентгенологически диагностируется пневмония. Частота микоплазменных пневмоний возрастает во время эпидемических подъемов заболеваемости и может достигать в среднем 40 % от общего числа случаев внебольничных пневмоний [2, 3].

Также особенностью данного возбудителя является способность вызывать внелегочные проявления, поражая другие органы и системы.

Кожа, слизистые оболочки, центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, кроветворная система, выделительная и костно-мышечная система являются наиболее частыми локализациями внелегочных процессов, вызванных *M. pneumoniae* [4, 5].

Между тем стертый характер течения микоплазменной инфекции, отсутствие патогномичных симптомов в клинической картине делает диагностику заболеваний, ассоциированных с данным возбудителем, весьма затруднительной. Таким образом, вклад *M. pneumoniae* в формирование этиологической структуры респираторных возбудителей в Беларуси остается недооцененным.

**Цель работы** — оценка вклада *M. pneumoniae* в формирование этиологической структуры респираторных возбудителей в Республике Беларусь.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования явились клинические образцы (назофарингеальные мазки) пациентов с респираторным заболеванием, поступившие в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии в рамках проведения дозорного эпидемиологического надзора за гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) согласно Санитарным нормам и правилам «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных

ных на предотвращение заноса, возникновения и распространения гриппа», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.12.2012 № 217.

Образцы подразделялись на категории острых респираторных инфекций (ОРИ), гриппоподобных заболеваний (ГПЗ), тяжелых острых респираторных инфекций (ТОРИ) в соответствии с определениями Всемирной организации здравоохранения, предложенными в 2010 г. [6]. Образцы исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР) на содержание генетического материала следующих респираторных возбудителей: вирусы гриппа А и В, парагриппа (ПГ) 1–4 типа, аденовируса (АД), бокавируса (БВ), метапневмовируса (МПВ), риновируса (рино), респираторно-синцитиальный вирус (РС), сезонных коронавирусов NL63, BetaCoV-1, HKU1, 229E, *M. pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*), а также начиная с 2020 г. на наличие РНК нового коронавируса SARS-CoV-2.

Для выделения нуклеиновых кислот из биологического материала использовали набор реагентов «НуклеСорб», ТУ ВУ 100558032.248-2015 (РНПЦ ЭМ, Беларусь); для проведения реакции обратной транскрипции — набор реагентов «РЕВЕРТАЗА-М-MuLV-50», ТУ ВУ 100558032.306-2015 (РНПЦ ЭМ, Беларусь).

Для выявления генетического материала респираторных возбудителей использовали следующие наборы для ПЦР-диагностики: «ФЛУ-ген», ТУ ВУ 100558032.304-2015; «ОРВИ-ген» ТУ ВУ 100558032.248-2015; «КОРОНА-ген» ТУ ВУ 100558032.414-2019, «COVID-19 скрин» ТУ ВУ 100558032.421-2020 (РНПЦ ЭМ, Беларусь), «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydomphila pneumoniae* — FL» (АмплиСенс, Россия).

Постановку ПЦР проводили на амплификаторах RotorGene 6000 (Corbett Research, Австралия), Real-time CFX96 Touch (Bio-Rad, США).

Обработка данных проводилась с помощью функций пакета анализа Microsoft Office Excel

2013 под управлением операционной системы Windows 8.1. Расчет доверительных интервалов для частот и долей проводили по методу Уилсона с коррекцией на непрерывность с использованием онлайн программы Wassar Stats: Web Site for Statistical Computation (URL: <http://faculty.vassar.edu/lowry/prop1.html>).

В работе представлены результаты, полученные за эпидемический и межэпидемический периоды сезонов 2017–2018, 2018–2019, 2019–2020, 2020–2021, 2021–2022 гг.

Всего было исследовано 5457 образцов. Число исследованных образцов с распределением по категориям ОРИ, ГПЗ, ТОРИ в зависимости от сезона представлено в таблице 1.

**Результаты и их обсуждение.** Расшифровка этиологической структуры случаев респираторных заболеваний позволяет сформировать правильное представление о значимости некоторых возбудителей в процессе формирования заболеваемости респираторными инфекциями населения отдельной территории. Определение удельного веса патогена, в данном случае *M. pneumoniae*, помогает акцентировать внимание на природе заболевания и, как следствие, выборе корректной тактики ведения пациента. Это особенно важно для рассматриваемого нами возбудителя, так как нередко клиническая картина респираторных инфекций, ассоциированных с *M. pneumoniae*, напоминает инфекции вирусной этиологии. Отсутствие патогномичных симптомов за исключением малопродуктивного кашля и стертость клинической картины усложняет постановку точного диагноза и не всегда ведет к назначению антимикробных средств, действенных в отношении данного инфекционного агента.

Результаты наших исследований показали, что *M. pneumoniae* активно циркулирует на территории Республики Беларусь. На долю данного возбудителя приходилось 15,6 % (95% ДИ: 12,6; 19,3), 8,9 % (95% ДИ: 6,1; 12,8), 17,4 % (95% ДИ: 10,4; 27,5) от общего числа положительных образцов в 2017–2018, 2018–2019, 2019–2020 гг. соответственно (рисунки 1–3).

Таблица 1 — Число клинических образцов, исследованных методом ПЦР

Сезон	Категории ОРВИ			Всего исследовано образцов
	ОРИ	ГПЗ	ТОРИ	
2017–2018	364	273	456	1093
2018–2019	231	107	321	659
2019–2020	276	65	91	432
2020–2021	1089	533	540	2162
2021–2022	530	345	236	1111
Итого	2490	1323	1644	5457



В сезон 2017–2018 гг. по удельному весу данный патоген занимал одно из лидирующих мест в формировании этиологической структуры возбудителей респираторных заболеваний: 15,6 % положительных образцов содержали ДНК *M. pneumoniae* (рисунок 1).

Значимое место среди общего числа положительных находок заняли образцы, содержащие генетический материал двух и более респираторных возбудителей, с вкладом 16,5 % (95% ДИ: 13,3; 20,2). Примечательно, что из них 31,2 % (95% ДИ: 21,9; 41,2) содержали сочетание ДНК *M. pneumoniae* с одним из возбудителей вирусной природы (вирусы парагриппа — 7 случаев, коронавирус BetaCoV1 — 4 случая, бокавирус — 3 случая, риновирус — 5 случаев, коронавирус 229 E — 1 случай, аденовирус — 1 случай).

В сезон 2018–2019 гг. в этиологической структуре респираторных инфекций лидировали вирусы гриппа А(Н1N1) и А(Н3N2), удельный вес которых составил 19,4 % (95% ДИ: 15,3; 24,3) и 18,5 % (95% ДИ: 14,4; 23,3) от общего числа положительных образцов соответственно. Следующим по значимости респираторным возбудителем можно назвать *S. pneumoniae*, на долю которого приходилось 12,4 % (95% ДИ: 9,1; 16,7) положительных находок. ДНК *M. pneumoniae* в этот период содержали 8,9 % положительных образцов (рисунок 2).

В сезон 2019–2020 гг. произошли изменения в этиологической структуре возбудителей респираторных инфекций: доля положительных образцов, содержащих *M. pneumoniae*, выросла и составила 17,4 % (рисунок 3).

С целью определения возрастных групп населения, среди которых наиболее часто встречались респираторные заболевания, ассоции-

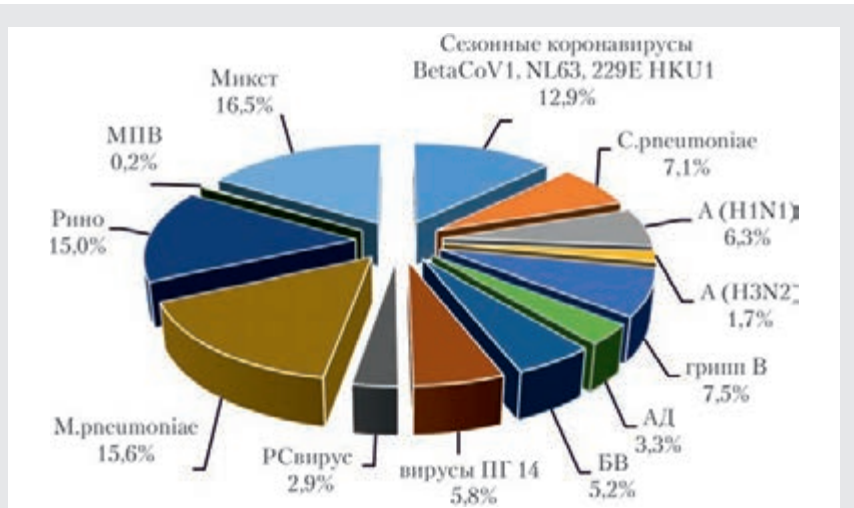


Рисунок 1 — Этиологическая структура возбудителей респираторных заболеваний в 2017–2018 гг.

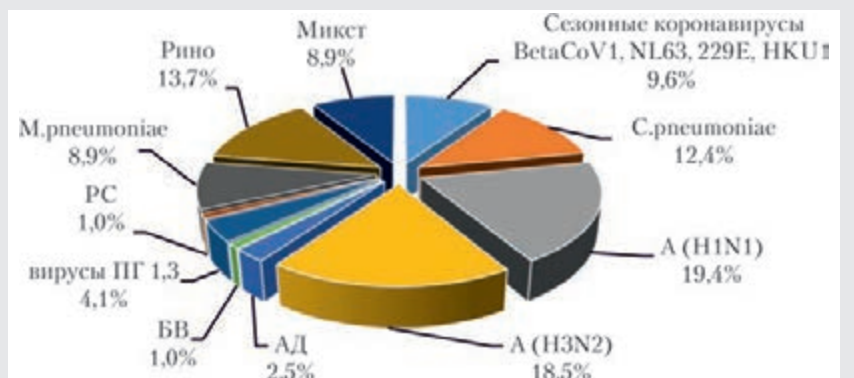


Рисунок 2 — Этиологическая структура возбудителей респираторных заболеваний в 2018–2019 гг.

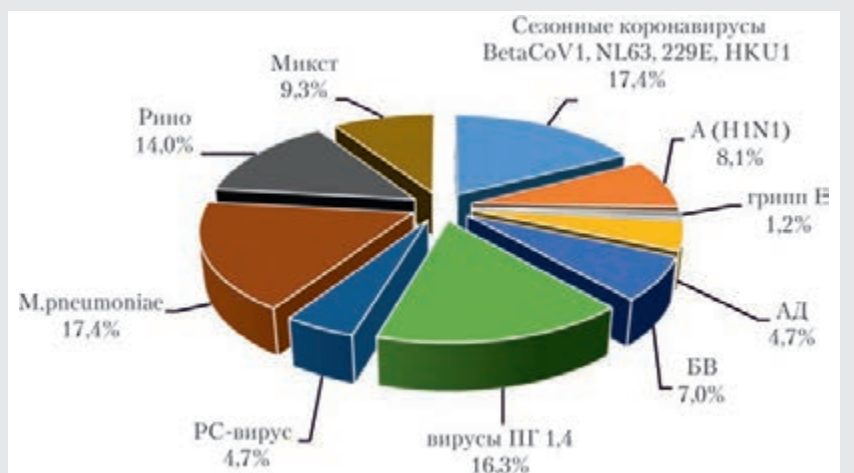


Рисунок 3 — Этиологическая структура возбудителей респираторных заболеваний в 2019–2020 гг.

рованные с *M. pneumoniae*, рассчитывали частоту выявления данного возбудителя в годы его наиболее активной циркуляции для возрастных групп 0–4 года, 5–14 лет, 15–17 лет, 18–29 лет, 30–64 года, 65 лет и старше (рисунок 4).

В результате наших исследований было установлено, что за анализируемый период *M. pneumoniae* встречалась в клинических образцах пациентов всех возрастных групп. Частота выявления ДНК возбудителя различалась в зависимости от сезона. Наибольшие значения данного показателя приходились на сезон 2017–2018 гг.: чаще всего образцы, содержащие генетический материал *M. pneumoniae*, принадлежали пациентам в возрасте 18–29 лет и 65 лет и старше с частотой выявления 12,9 % (95% ДИ: 5,9; 22,1) и 10,8 % (95% ДИ: 5,1; 20,7) соответственно. В возрастных группах 5–14 лет, 15–17 лет, 30–64 года значения частоты выявления составили 8,5 % (95% ДИ: 5,3; 13,4), 8,3 % (95% ДИ: 3,3; 19,6), 8,4 % (95% ДИ: 5,4; 12,7) соответственно.

В сезон 2018–2019 гг. значение частоты выявления генетического материала *M. pneumoniae* в возрастной группе 18–29 лет осталось на уровне предыдущего сезона и составило 12,5 % (95% ДИ: 5,6; 24,7). Для возрастных групп 5–14 и 5–17 лет — 4,5 % (95% ДИ: 1,7; 10,6) и 6,3 % (95% ДИ: 2,5; 13,1) соответственно.

В сезон 2019–2020 гг. наиболее часто ДНК *M. pneumoniae* выявлялась у лиц в возрасте 15–17 лет — 7,7 % (95% ДИ: 3,5; 15,6), 30–64 — 5 % (95% ДИ: 2,3; 10,9), 5–14 — 4,8 % (95% ДИ: 2,1; 13,1) и не выявлялась у возрастной группы 65 лет и старше.

Согласно литературным данным *M. pneumoniae* чаще всего вызывает респираторные заболевания у детей в возрасте от 5 до 14 лет [1]. В нашем исследовании было установлено, что у взрослых также встречаются респираторные заболевания, ассоциированные с *M. pneumoniae*.

Для выявления возможных особенностей течения заболеваний, вызванных исследуемым возбудителем, был проведен анализ тяжести течения микоплазменной инфекции за анализируемый период (рисунок 5).

В сезоны 2017–2018 и 2018–2019 гг. наибольший удельный вес принадлежал клиническим образцам пациентов, заболевание у которых протекало в форме ТОРИ: 52 % (95% ДИ: 40,2; 63,6) — в 2017–2018 гг., 75 % — в 2018–2019 гг. (95% ДИ: 54,8; 88,6). При этом большая часть образцов данной категории принадлежала лицам старше 18 лет: 74 % — в 2017–2018 гг. (95% ДИ: 58,9; 85,4), 66,7 % — в 2018–2019 гг. (95% ДИ: 43,1; 84,5). В период 2019–2020 гг. респираторные заболевания, вызванные *M. pneumoniae*, протекали в легкой форме: 86,7 % образцов, полученных от пациентов всех возрастных групп, были отнесены к категории ОРИ. Таким обра-

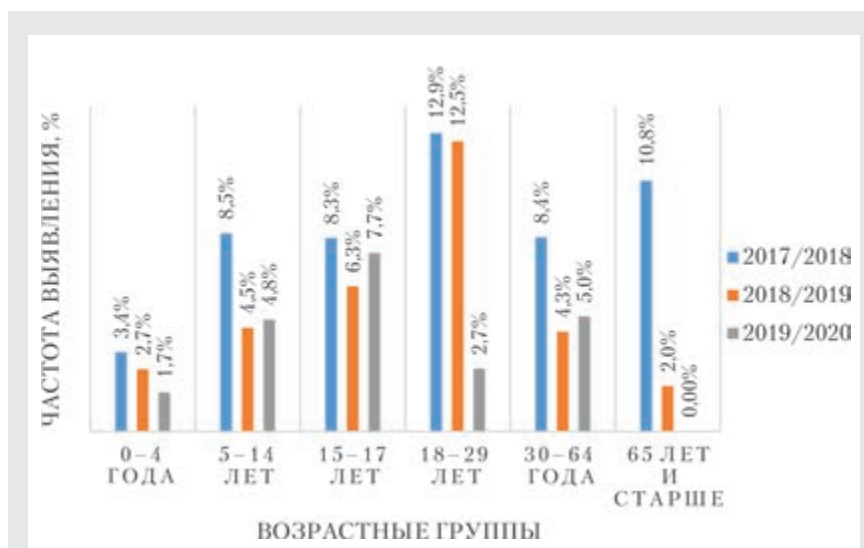


Рисунок 4 — Частота выявления *M. pneumoniae* в возрастных группах населения Республики Беларусь в сезоны 2017–2018, 2018–2019, 2019–2020 гг.

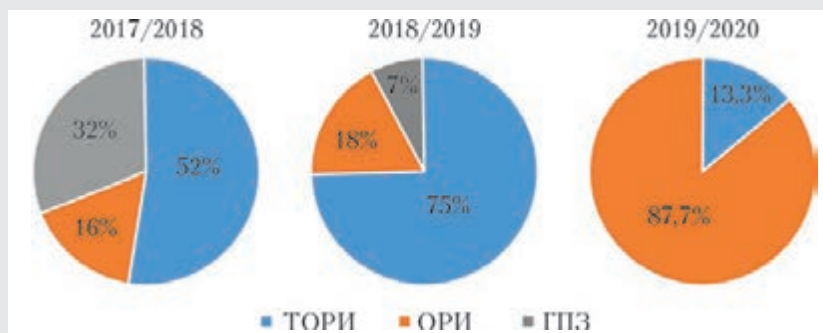


Рисунок 5 — Структура тяжести течения респираторных заболеваний, вызванных *M. pneumoniae* в сезоны 2017–2018, 2018–2019, 2019–2020 гг.

зом, у взрослых заболевания, вызванные исследуемым возбудителем, протекали в форме ТОРИ в сезоны 2017–2018 и 2018–2019 гг. и требовали лечения в условиях стационара.

Для определения сезонных особенностей циркуляции *M. pneumoniae* определяли частоту ее выявления в клинических образцах по месяцам (рисунок 6).

Генетический материал *M. pneumoniae* был выявлен в клинических образцах на протяжении всего календарного года. В 2017–2018 гг. возбудитель активно циркулировал с начала сезона (октябрь 2017 г. — 5,1 % (95% ДИ: 2,2; 11,4) и на всем его протяжении (декабрь 2017 г. — 10,6 % (95% ДИ: 5,4; 18,6), январь 2018 г. — 9,6 % (95% ДИ: 5,3; 16,5), февраль 2018 г. — 7,6 % (95% ДИ: 3,9; 13,9), март 2018 г. — 9,2 % (95% ДИ: 4,9; 16,3), апрель 2018 г. — 13,4 % (95% ДИ: 8,5; 20,7), а также в межэпидемический период (июнь 2018 г. — 10,5 % (95% ДИ: 4,4; 21,2), июль 2018 г. — 12,9 % (95% ДИ: 7,4; 21,2) август 2018 г. — 10,2 % (95% ДИ: 4,8; 20,5), сентябрь 2018 г. — 15,4 % (95% ДИ: 6,4; 31,2).

В 2018–2019 гг. образцы, содержащие ДНК *M. pneumoniae*, были обнаружены как в осенне-зимний (октябрь 2018 г. — 3,7 % (95% ДИ: 1,5; 9,2), ноябрь 2018 г. — 8,9 % (95% ДИ: 4,6; 16,6), декабрь 2018 г. — 8,9 % (95% ДИ: 4,4; 17,9), так и в весенне-летний период (апрель 2019 г. — 3,3 % (95% ДИ: 1,4; 9,3), июнь 2019 г. — 6,7 % (95% ДИ: 1,2; 25,8 %), июль 2019 г. — 2,4 % (95% ДИ: 0,4; 9,7).

В начале сезона 2019–2020 гг. исследуемый возбудитель также был обнаружен в кли-

ническом материале пациентов с респираторной инфекцией с частотой 6,3 % (95% ДИ: 3,1; 12,5) и 5,4 % (95% ДИ: 1,4; 15,8) в октябре и ноябре 2019 г. соответственно. Однако сезон 2019–2020 гг. стал исключительным в картине циркуляции респираторных патогенов — именно в этот период впервые были зарегистрированы первые случаи заболевания новым коронавирусом SARS-CoV-2. Масштаб проблемы, связанный с новым респираторным агентом, заставил системы здравоохранения стран мира принимать меры по поиску путей предотвращения распространения ранее неизвестной инфекции. Введение ограничительных мероприятий, предполагающих социальное дистанцирование не только на уровне населения отдельных стран, но и на международном уровне, безусловно, не могло не повлиять на распространение респираторных инфекций. Явлением интерференции, характеризующимся подавлением циркуляции одного возбудителя другим, также может объясняться снижение активности других респираторных агентов, в том числе *M. pneumoniae*.

Так или иначе результаты исследований циркуляции респираторных агентов, полученные в период после появления нового респираторного возбудителя, существенно отличаются от таковых в допандемический период. Частота выявления коронавируса SARS-CoV-2 начиная с 2020 г. превосходила данный показатель для других респираторных агентов, в том числе и для *M. pneumoniae*. На рисунках 7 и 8 представлены данные исследований за

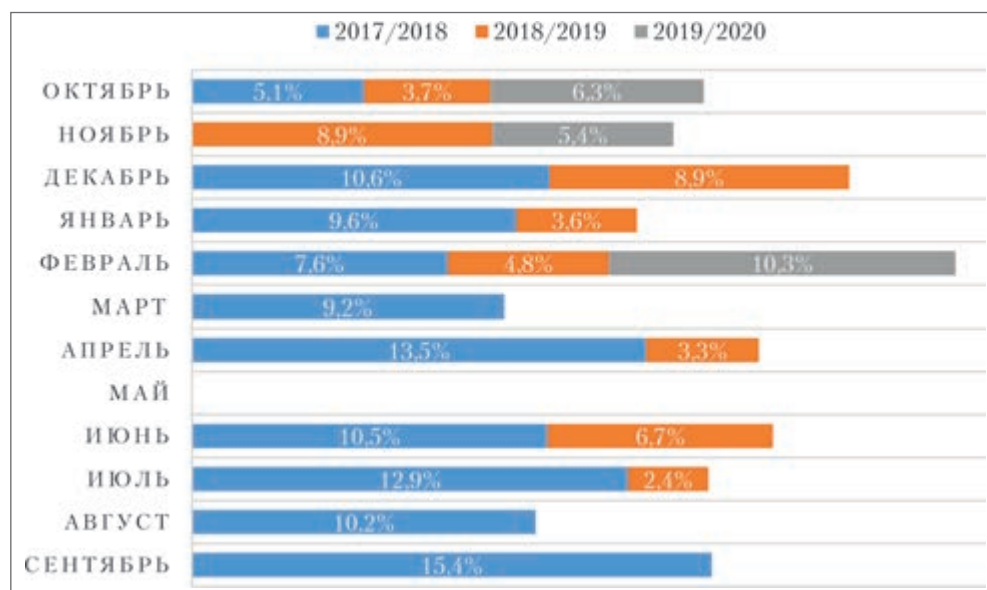


Рисунок 6 — Частота выявления *M. pneumoniae* по месяцам в сезоны 2017–2018, 2018–2019, 2019–2020 гг.



2020–2021 и 2021–2022 гг. В эти периоды исследуемый нами возбудитель встречался в единичных случаях.

Начиная с 2021 г. респираторные возбудители стали постепенно возвращаться в циркуляцию, об этом свидетельствует увеличение частоты их выявления в клинических образцах. Так, вирус гриппа, практически отсутствовавший

в эпидемический сезон 2020–2021 гг., вновь начал регистрироваться в клинических образцах пациентов с респираторной симптоматикой.

Что касается *M. pneumoniae*, то для данного возбудителя характерны периоды циркуляции с интервалами 4–5 лет и продолжительностью 1–3 года. Отсутствие случаев респираторной инфекции, вызванной данным возбудителем, в се-

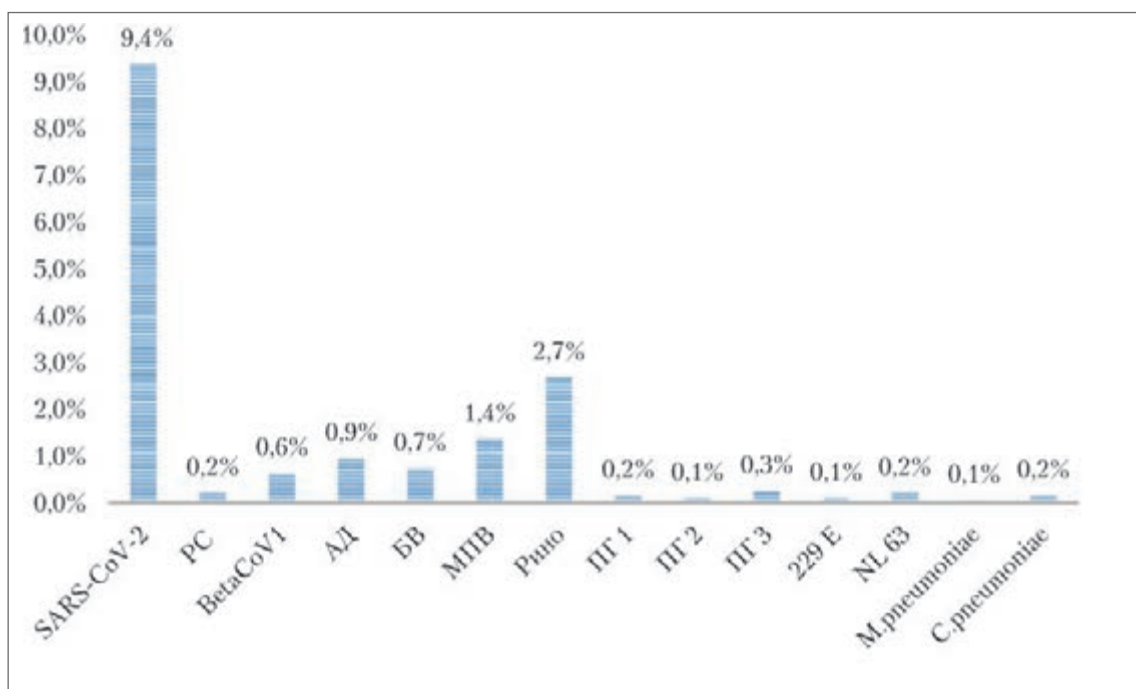


Рисунок 7 — Частота выявления возбудителей респираторных заболеваний в эпидемический сезон 2020–2021 гг.

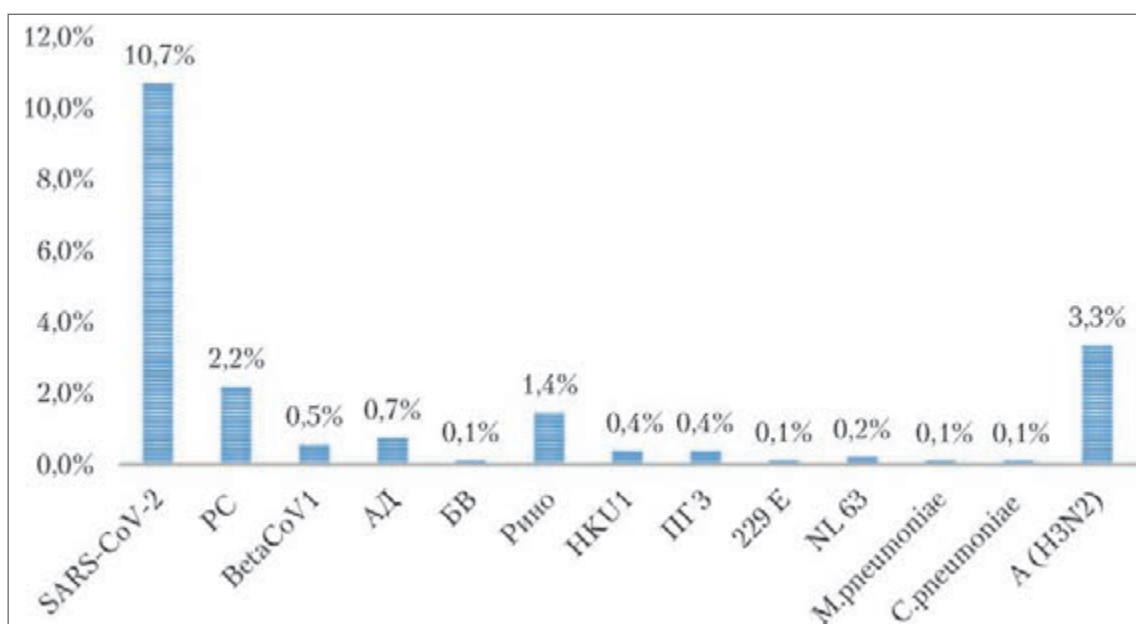


Рисунок 8 — Частота выявления возбудителей респираторных заболеваний в эпидемический сезон 2021–2022 гг.





зоны 2020–2021 и 2021–2022 гг. также может быть предположительно связано с особенностями его циркуляции в естественных условиях. Более длительный период наблюдения позволит выявить закономерности в распространении *M. pneumoniae* на территории нашей страны.

**Заключение.** Изучение этиологической структуры респираторных заболеваний в Республике Беларусь показало, что *M. pneumoniae* вносит существенный вклад в формирование респираторной патологии. В ходе исследования установлено, что удельный вес данного возбудителя в этиологической структуре респираторных заболеваний в сезоны 2017–2018 и 2019–2020 гг. статистически значимо не различался составил 15,6 % (95% ДИ: 12,6; 19,3), 17,4 % (95% ДИ: 10,4; 27,5) ( $p > 0,05$ ). В сезон 2018–2019 гг. вклад был меньше — 8,9 % (95% ДИ: 6,1; 12,8). ДНК *M. pneumoniae* была обнаружена в образцах па-

циентов всех возрастных групп. Среди образцов категории ТОРИ, полученных в сезоны 2017–2018, 2018–2019 гг., большинство принадлежало лицам старше 18 лет (74 и 66,7 % соответственно), что позволяет сделать предположение о более тяжелой форме течения микоплазменной инфекции у взрослых.

Анализ годовой динамики частоты выявления *M. pneumoniae* показал, что возбудитель был выявлен в клиническом материале пациентов с респираторной симптоматикой на протяжении всего календарного года как в эпидемический, так и в межэпидемический период. Единичные случаи респираторных заболеваний, ассоциированных с *M. pneumoniae*, в сезоны 2020–2021, 2021–2022 гг. могут быть связаны как с появлением нового коронавируса SARS-CoV-2, так и с особенностями естественной циркуляции исследуемого нами возбудителя.

#### Список цитированных источников

1. Waites, Ken B. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen / Ken B. Waites, D. F. Talkington // Clin. Microbiol. Rev. — 2004. — Vol. 17, №4. — P. 697–728.
2. Синопальников, А. И. «Атипичные» возбудители и «атипичная» пневмония / А. И. Синопальников // Пульмонология и аллергология. — 2010. — №3. — С. 10–14.
3. Шемарыкина, Д. А. Анализ доли микоплазменной инфекции в структуре внебольничных пневмоний у госпитализированных детей / Д. А. Шемарыкина, И. А. Солдатова, Е. В. Якимова // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. — Москва, 07–09 сентября 2020 г. — С. 252–253.
4. Sánchez-Vargas, F. M. *Mycoplasma pneumoniae*—an emerging extra-pulmonary pathogen / F. M. Sánchez-Vargas, O. G. Gormez-Duarte // Clin. Microbiol. Infect. — 2008. — Vol. 14, №2. — P. 105–115.
5. Stutman, Harris R. Stevens-Johnson syndrome and *Mycoplasma pneumoniae*: Evidence for cutaneous infection / Harris R. Stutman // J. of Pediatrics. — 1987. — Vol. 111(6), №1. — P. 845–847.
6. Справочное пособие ВОЗ для оценки бремени болезни, связанного с сезонным гриппом, на уровне населения : учеб. пособие / Европейское региональное бюро ВОЗ. — Копенгаген, 2016. — 128 с.

## ***Mycoplasma pneumoniae* in the etiological structure of respiratory pathogens in the Republic of Belarus**

Lapo T. P., Anoshko O. N., Kishchenko E. N., Savinova O. V., Shmeleva N. P.

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

Approximately 10–20 % cases of respiratory infections are caused by *Mycoplasma pneumoniae*. The aim of the study was to estimate the contribution of *M. pneumoniae* into etiological structure of respiratory pathogens in Belarus. The following tasks were set: to define the proportion of nasopharyngeal specimens containing DNA *M. pneumoniae*; to determine the frequency of detection PCR positive samples among all age groups; to identify the periods of circulation of *M. pneumoniae* during the year.

The proportion of *M. pneumoniae* in the etiological structure of ARVI in Belarus in the seasons of 2017–2018, 2018–2019, 2019–2020 was determined. The age groups with the most frequency detection PCR positive samples have been established. The annual dynamics of the detection rate of *M. pneumoniae* was analyzed.

**Keywords:** *Mycoplasma pneumoniae*, PCR, etiological structure of ARI, respiratory tract infections.

Поступила 23.06.2022

УДК 616.2-022:616-071

## АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ФАКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Голюченко О. А.<sup>1</sup>, Скребло Е. И.<sup>1</sup>, Жильцов И. В.<sup>1</sup>, Головки Е. С.<sup>1</sup>,  
Скребло В. Э.<sup>2</sup>, Колядко Е. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Витебск, Республика Беларусь

**Реферат.** Лабораторная диагностика играет важную роль не только в диагностике COVID-19, но и в оценке прогрессирования и тяжести состояния пациентов. Кроме того, оценка лабораторных параметров во многих случаях позволяет выявить органную дисфункцию на ранней стадии. Нами определена взаимосвязь некоторых лабораторных показателей пациентов с COVID-19 с развитием неблагоприятных исходов данного заболевания. Проводилось исследование показателей иммунограммы, С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов, ферритина и показателей общего анализа крови. Показано значение таких факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19, как повышение содержания в крови ферритина, С-реактивного белка, нейтрофильных лейкоцитов, а также снижения количества лимфоцитов и моноцитов. Результаты анализа корреляций ряда лабораторных показателей пациентов с исходами заболевания позволяют предположить, что неблагоприятный исход COVID-19 связан с нарушением регуляции иммунно-воспалительного ответа.

**Ключевые слова:** COVID-19, исходы, лабораторные показатели, ферритин, общий анализ крови.

**Введение.** Коронавирусная инфекция — COVID-19 (от англ. COrona Virus Disease 2019) — потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2.

COVID-19 представляет собой системное заболевание, поражающее широкий спектр тканей и органов. У инфицированных пациентов наблюдается чрезвычайно вариабельное клиническое течение. Заболевание протекает главным образом в форме легкой формы острой респираторной вирусной инфекции, но может протекать и в тяжелой форме, специфические осложнения которой могут включать вирусную пневмонию, влекущую за собой острый респираторный дистресс-синдром или дыхательную недостаточность с риском фатального исхода. Септический шок и вторичные бактериальные инфекции являются частыми осложнениями у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [1].

Лабораторные методы играют важную роль не только в диагностике заболевания, но и в оценке прогрессирования и тяжести состояния этих больных. Кроме того, лабораторная диагностика во многих случаях позволяет выявить органную дисфункцию на ранней стадии.

Новая коронавирусная инфекция все еще является предметом пристального внимания.

Важное и активно разрабатываемое направление связано с изучением роли различных биологических маркеров в оценке тяжести и вероятности неблагоприятного течения и прогноза заболевания [2]. Данная информация важна не только для определения показаний к госпитализации пациентов в учреждение здравоохранения или в отделения реанимации и интенсивной терапии, но и для выработки лечебной тактики и оценки ее эффективности.

**Цель работы** — выявление взаимосвязи некоторых лабораторных показателей пациентов с COVID-19 с развитием неблагоприятных исходов данного заболевания.

**Материалы и методы.** Нами ретроспективно проанализированы некоторые результаты лабораторного обследования пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в ГУЗ «Витебская городская центральная клиническая больница» с апреля по ноябрь 2020 г. Всего обследовано 132 пациента (58 мужчин, 74 женщины) с установленным диагнозом «COVID-19, внегоспитальная интерстициальная пневмония», подтвержденным положительным результатом тестирования в ПЦР и данными компьютерной томографии органов грудной клетки. Степень тяжести пневмонии варьировала от средней до тяжелой. Средний возраст обследованных составил  $60,3 \pm 13,1$  лет.

Проводилось исследование показателей иммунограммы, С-реактивного белка (СРБ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), ферритина и показателей общего анализа крови. Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, полученная натощак. Функциональную активность нейтрофилов оценивали по способности к поглощению микроорганизмов и продукции активных форм кислорода. Выработку нейтрофилами активных форм кислорода изучали в реакции базального и стимулированного зимозаном теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ<sub>б</sub> и НСТ<sub>с</sub> соответственно) с микроскопической оценкой в окрашенных мазках процентного содержания диформазан-положительных гранулоцитов. Для характеристики функционального резерва лейкоцитов рассчитывали индекс респираторного резерва (ИРР) по формуле  $ИРР = (НСТ_с - НСТ_б) / НСТ_с$ .

Поглотительную способность нейтрофилов определяли в реакции фагоцитоза с использованием суспензии окрашенного зимозана с последующим приготовлением мазков и оценкой фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом ( $CV < 2\%$ ). Содержание ЦИК оценивали методом преципитации полиэтиленгликолем. Уровень ферритина и СРБ определяли методом иммунотурбидиметрии с использованием реактивов ООО «Арвитмедика» и биохимического анализатора BS-300.

Количество лейкоцитов, процентное и абсолютное содержание лимфоцитов определяли в стандартном общем анализе крови с помощью гематологического анализатора Sysmex 350 и визуального подсчета лейкоцитарной формулы в препарате с окрашиванием по Паппенгейму.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 12. Исполь-

зованы методы непараметрической статистики (U-тест Манна — Уитни для выявления статистической значимости различий количественных признаков, тест по критерию хи-квадрат для выявления статистической значимости различий долей, частот и отношений, а также корреляционный анализ Спирмена). Центральная тенденция и разброс значений анализируемых показателей выражены в виде медианы, первого и третьего квартилей.

**Результаты и их обсуждение.** При оценке исследуемых показателей нами установлены статистически значимые различия у умерших и выживших пациентов в значениях СРБ, ферритина, относительного содержания нейтрофильных (палочкоядерных и сегментоядерных) лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов, а также абсолютного содержания моноцитов и лимфоцитов крови (таблица 1). Всего за период наблюдения от COVID-19 умерло 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины), средний возраст умерших составил  $66,1 \pm 13,3$  лет.

Выявленные различия (более высокие уровни ферритина, СРБ, нейтрофильных лейкоцитов, более низкие — лимфоцитов и моноцитов у умерших пациентов) согласуются с литературными данными о факторах неблагоприятного прогноза COVID-19.

COVID-19 — системная инфекция, оказывающая значительное влияние на кроветворную систему и систему гемостаза. У пациентов с COVID-19 количество лейкоцитов может варьировать между лейкопенией, лейкоцитозом и лимфопенией, хотя лимфопения встречается чаще [3]. Лимфопения является одним из самых показательных проявлений этой инфекции и обладает прогностическим потенциалом.

Нами установлено, что как абсолютное, так и относительное количество лимфоцитов у умерших пациентов было статистически значимо ниже по сравнению с выжившими, что

Таблица 1 — Значения некоторых лабораторных показателей у умерших и выживших пациентов с COVID-19

Показатель	Умершие ( $n = 10$ )	Выжившие ( $n = 122$ )	$p^*$
СРБ (мг/л)	130,3 (74,4; 175,9)	35,0 (7,15; 117)	0,005
Ферритин (мкг/л)	1656 (787; 2897,5)	305 (131; 756)	0,001
Сегментоядерные лейкоциты (%)	86 (75; 87)	70,5 (62; 79,5)	0,02
Моноциты (%)	2 (1; 3)	4 (2; 6,5)	0,03
Моноциты, абс. ( $10^9/л$ )	0,202 (0,098; 0,28)	0,32 (0,24; 0,41)	0,025
Нейтрофильные лейкоциты (%)	94 (88; 95)	84 (77; 90)	0,004
Лимфоциты (%)	5 (3; 7)	11 (5,5; 16)	0,025
Лимфоциты, абс. ( $10^9/л$ )	0,42 (0,3; 0,62)	0,85 (0,48; 1,54)	0,007

\* Указан уровень статистической значимости различий соответствующих признаков.

согласуется с данными литературы. Также могут иметь прогностическую ценность при выявлении тяжелого течения заболевания отношение нейтрофилов к лимфоцитам и пиковое отношение тромбоцитов к лимфоцитам.

Этиология и механизмы лимфопении у пациентов с COVID-19 неизвестны, но вирусные частицы, подобные SARS, и РНК SARS-CoV2, были обнаружены в Т-лимфоцитах, что свидетельствует о прямом воздействии вируса на Т-клетки, возможно, посредством апоптоза.

Цитотоксические Т-лимфоциты и естественные клетки-киллеры (NK) важны для контроля над вирусной инфекцией, а функциональное истощение цитотоксических лимфоцитов может увеличить тяжесть заболевания. У пациентов с COVID-19 общее количество NK и цитотоксических Т-лимфоцитов снижается параллельно с истощением их функции и усилением регуляции NK-ингибирующего рецептора CD94/NK-группы 2 члена А (NKG2A). После успешного выздоровления пациентов с COVID-19 количество NK и CD8+ Т-клеток восстанавливалось при сниженной экспрессии NKG2A. Кроме того, у пациентов с COVID-19 наблюдается более низкий процент CD107a + NK, IFN- $\gamma$  + NK, IL-2+ NK и TNF- $\alpha$  + NK-клеток [4].

Согласно литературным данным лимфопения сопровождается клинические проявления заболеваний с выраженным системным повышением провоспалительных цитокинов, которое также можно назвать «цитокиновым штормом» [3].

Одним из привлекающих к себе внимание биомаркеров является ферритин, концентрация которого в крови при тяжелом течении COVID-19 значительно повышается. Хорошо известно, что в организме человека ферритину присущи специфические физиологические функции: с одной стороны, он обеспечивает депонирование железа, а с другой — его, наряду с СРБ, рассматривают в качестве острофазового белка воспаления. Ферритин вырабатывается в клетках различных органов, поэтому деструкция тканей при воспалении может явиться одной из причин роста уровня сывороточного ферритина.

В качестве отличительного признака «гиперферритинемических синдромов» высокий уровень циркулирующего ферритина обнаруживается при четырех заболеваниях, включая синдром активации макрофагов, болезнь Стилла у взрослых, катастрофический антифосфолипидный синдром и септический шок. В не-

которых источниках указано, что ферритин является независимым фактором риска тяжести заболевания у пациентов с COVID-19. Однако связь ферритина и смертности у пациентов на настоящий момент не ясна.

Как и многие провоспалительные цитокины, ферритин секретируется и высвобождается макрофагами *in vivo*. В клетках ферритин может стимулировать провоспалительные пути, что приводит к активации фактора транскрипции ядерного фактора каппа-В, что может повышать экспрессию нижестоящих провоспалительных медиаторов и других белков-мишеней. Кроме того, тяжелая субъединица ферритина может непосредственно увеличивать экспрессию генов некоторых провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, фактор некроза опухоли  $\alpha$  и NOD-подобный рецептор 3. В этом отношении существует порочный круг между ферритином и цитокинами [5].

Нами установлено, что у пациентов, умерших от COVID-19, уровень ферритина был в 5,4 раза выше по сравнению с выжившими ( $p = 0,001$ ), что может свидетельствовать о том, что ферритин играет значимую роль в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 и может служить ценным прогностическим маркером для прогнозирования исходов заболевания.

СРБ, вырабатываемый в печени, является основным лабораторным маркером активности воспалительного процесса, в том числе в легочной ткани, коррелируя с объемом поражения и тяжестью течения заболевания. Так, отмечено, что концентрация СРБ увеличивается одновременно с повышением уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), но в разной степени. Кроме того, хорошо известно, что уровни СРБ намного выше при бактериальных инфекциях, чем при вирусных.

При анализе полученных нами данных выявлено повышение содержания СРБ в 3,7 раза у пациентов, умерших от COVID-19, в сравнении с выжившими, что подтверждается литературными данными, указывающими на предиктивную роль данного биомаркера (отражает тяжесть и распространенность воспалительного процесса, может рассматриваться как фактор риска прогрессирования COVID-19), а также его взаимосвязь с исходами (описано 10-кратное повышение СРБ у умерших пациентов) [6].

Кроме того, нами проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена для ряда лабораторных пока-



зателей. Выявлено, что у умерших и выживших пациентов имелись существенные различия. Так, у выздоровевших пациентов сывороточные концентрации IgG статистически значимо ( $p < 0,05$ ) коррелировали с абсолютным и относительным содержанием моноцитов крови ( $r = 0,53$  и  $0,52$  соответственно). У умерших таких взаимосвязей не наблюдалось, сывороточные концентрации IgG статистически значимо ( $p < 0,05$ ) коррелировали с содержанием лейкоцитов крови, абсолютным и относительным содержанием сегментоядерных нейтрофилов, а также с абсолютным содержанием нейтрофильных (палочко- и сегментоядерных) лейкоцитов крови ( $r = 0,81, 0,93, 0,87$  и  $0,82$  соответственно). Выявленные различия, как и более низкие значения абсолютного количества моноцитов крови могут свидетельствовать о более длительном сохранении остроты воспалительного процесса у пациентов с неблагоприятным исходом, поскольку нарастание уровня IgG происходит позже, чем IgM.

Помимо этого, у выживших пациентов имелись статистически значимые ( $p < 0,05$ ) корреляции средней силы между уровнями СРБ и ферритина ( $r = 0,5$ ), СРБ и абсолютного числа палочкоядерных лейкоцитов крови ( $r = 0,5$ ), т. е. факторы, отражающие выраженность воспаления, были взаимосвязаны и менялись однонаправленно. У умерших пациентов не выявлено статистически значимых корреляций маркеров воспаления друг с другом и с количеством клеток крови. Это может свидетельствовать о разбалансировке регуляции воспалительного процесса. Кроме того, можно сделать вывод, что у пациентов с неблагоприятным исходом показатели общего анализа крови, в том числе лейкоцитарной формулы, не отражают тяжесть воспалительного процесса.

У умерших IgM статистически значимо ( $p < 0,05$ ) обратно коррелировал с уровнем ферритина ( $r = -0,89$ ), что может быть обусловлено подавлением гуморального иммунного ответа на фоне выраженной воспалительной реакции при тяжелом течении COVID-19: низкие уровни IgM у пациентов с тяжелым течением данного заболевания были описаны некоторыми авторами, причем согласно источнику [7] снижение концентрации IgM у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 может быть врожденной особенностью их иммунного ответа и сильным независимым предиктором неблагоприятного исхода.

У умерших пациентов при корреляционном анализе выявлены средней силы отрицательные взаимосвязи показателя бактерицидной активности фагоцитирующих клеток (НСТ-спонтанный) и абсолютных, и относи-

тельных значений эозинофильных лейкоцитов крови ( $r = -0,74$ ), а также прямые корреляции средней силы между функциональным резервом нейтрофилов и показателями фагоцитоза (ФИ и ФЧ) ( $r = 0,71$  и  $0,68$  соответственно). Наблюдалась также сильная корреляция показателя функционального резерва нейтрофилов и уровня тромбоцитов крови ( $r = 0,81$ ). Данные изменения могут указывать на большую интенсивность воспаления, в том числе вызванного присоединением бактериальной инфекции, а также об истощении системы фагоцитоза, и могут рассматриваться как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19.

При оценке взаимосвязи клеток иммунной системы с другими показателями крови выявлено, что у выживших пациентов наблюдалась лишь средней силы статистически значимая обратная корреляция относительного содержания В-лимфоцитов и тромбоцитов крови ( $r = -0,6$ ). Умершие пациенты характеризовались сильными обратными корреляциями уровней В-лимфоцитов с абсолютным содержанием лимфоцитов крови ( $r = -0,79$ ), что может свидетельствовать о выходе в периферическую кровь CD 19+ (незрелых, наивных) В-лимфоцитов за счет раздражения лимфоцитарного ростка. Выявлены также сильные прямые корреляции В-лимфоцитов и показателей спонтанного и индуцированного НСТ-теста ( $r = 0,77$  и  $0,76$  соответственно).

Интересным представляется тот факт, что у умерших пациентов, в отличие от выживших ( $r = 0,8$ ), теряется прямая корреляция показателей гемоглобина и эритроцитов на фоне отсутствия статистически значимых различий этих лабораторных показателей в группах сравнения.

Вероятно, возраст умерших пациентов также явился фактором, существенно повлиявшим на регуляцию иммунного ответа. Так, в отличие от выживших пациентов, у умерших наблюдались корреляции возраста и уровня Тх ( $r = 0,7$ ), Тс ( $r = -0,76$ ), ИРИ ( $r = 0,79$ ), ЦИК ( $r = 0,65$ ), концентрации ферритина ( $r = -0,72$ ), количества тромбоцитов ( $r = -0,84$ ).

**Заключение.** Таким образом, оценка лабораторных параметров у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, является чрезвычайно важной и необходимой составляющей лечебно-диагностического процесса, поскольку позволяет оценить не только тяжесть заболевания, но и его прогноз.

Исходя из результатов проведенного исследования, можно сформулировать следующие выводы:

1. Значимыми факторами риска неблагоприятного исхода COVID-19 являются такие лабораторные сдвиги, как повышение содержания ферритина, СРБ, нейтрофильных лейкоцитов в крови, а также падение количества лимфоцитов и моноцитов.

2. Неблагоприятный исход COVID-19, вероятно, связан с нарушением регуляции иммуно-воспалительного ответа, что подтверждается разнонаправленными сдвигами лабораторных показателей пациентов и особенностями корреляций этих показателей с исходом заболевания.

#### Список цитированных источников

1. Marini, J. J. Management of COVID-19 respiratory distress / J. J. Marini, L. Gattinoni // JAMA. — 2020. — Vol. 323. — P. 2329–2330.
2. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19 / A. Malkova [et al.] // Vaccines. — 2021. — №9. — P. 211.
3. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang [et al.] // Lancet Respir Med. — 2020. — Vol. 8. — P. 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
4. Visualizing priming of virus-specific CD8+ T cells by infected dendritic cells in vivo / C. C. Norbury [et al.] // Nat. Immunol. — 2002. — Vol. 3. — P. 265–271. DOI: 10.1038/ni762.
5. Colafrancesco, S. COVID-19 gone bad: a new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? // S. Colafrancesco, C. Alessandri, F. Conti, R. Priori // Autoimmun Rev. — 2020. — Vol. 19. — P. 102573. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
6. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early / C. Tan [et al.] // J. Med. Virol. — 2020. — Vol. 92(7). — P. 856–862.
7. Assessment of severity and mortality of COVID-19 with anti-A1 and anti-B IgM isohaemagglutinins, a reflection of the innate immune status / F. Ozcelik [et al.] // Int. J. Clin. Pract. — 2021. — Vol. 75 (11). — P. e14624.

## Analysis of laboratory factors of adverse outcomes in patients with COVID-19

*Haliuchenka V. A.<sup>1</sup>, Screblo Ye. I.<sup>1</sup>, Zhyltsou I. V.<sup>1</sup>, Golovko Ye. S.<sup>1</sup>,  
Screblo V. E.<sup>2</sup>, Kalyadka Ye. I.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Health Care Institution "Vitebsk Regional Clinical Center for Pulmonology and Phthisiology",  
Vitebsk, Republic of Belarus*

Laboratory diagnostics plays an important role not only in the diagnosis of COVID-19, but also in assessing the progression and severity of the patient's condition. In addition, the assessment of laboratory parameters in many cases makes it possible to detect organ dysfunction at an early stage. We have determined the relationship of some laboratory parameters of patients with COVID-19 with the development of adverse outcomes of this disease. Immunogram parameters, C-reactive protein, circulating immune complexes, ferritin and parameters of the common blood test were studied. The significance of such risk factors for an unfavorable outcome of COVID-19 as an increase in the content of ferritin, C-reactive protein, neutrophilic leukocytes in the blood, as well as a decrease in the number of lymphocytes and monocytes has been shown. Conducting a correlation analysis for a number of laboratory parameters of patients allowed us to suggest that the unfavorable outcome of COVID-19 is associated with a dysregulation of the immune-inflammatory response.

**Keywords:** COVID-19, outcomes, laboratory tests, ferritin, common blood test.

*Поступила 02.06.2022*



УДК 616.31-036.8-039.74:614.2

## АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПАЦИЕНТОВ НА НЕОТЛОЖНОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ У ГОРОДСКОГО И СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Максимович Е. В.

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

**Реферат.** Цель исследования заключалась в сравнении структуры сопутствующей соматической патологии у пациентов, обратившихся за неотложной амбулаторной стоматологической помощью среди городского и сельского населения. Проанализированы 96 обращений пациентов в учреждение здравоохранения «3-я городская стоматологическая поликлиника» г. Минска (группа 1) и 100 обращений в учреждение здравоохранения «Залесская амбулатория Сморгонской центральной районной больницы» (группа 2).

В результате исследования выявлено, что доля лиц с сопутствующей соматической патологией на 11,8 % больше среди пациентов сельского населения: наличие двух и более сопутствующих заболеваний на 4,2 % больше у городского населения. При анализе структуры сопутствующей соматической патологии выявлено, что отсутствуют различия в доле сопутствующих соматических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем, онкологических заболеваний. Пациенты городского населения в 4,4 раза чаще отмечали наличие инфекционных заболеваний (гепатит С, ВИЧ-инфекция), в 3,7 раз чаще — заболевания мочеполовой системы, в 1,8 раз чаще — аллергические заболевания. Пациенты сельского населения в 3,6 раз чаще отмечали наличие эндокринных заболеваний, в 2,5 раз чаще — заболеваний желудочно-кишечного тракта, в 1,7 раз чаще — заболевания нервной системы.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы врачами-стоматологами при выборе лекарственных средств для проведения местного инъекционного обезболивания и при определении групп риска развития общих токсических реакций на амбулаторном стоматологическом приеме и разработке дифференцированного подхода к их профилактике.

**Ключевые слова:** сопутствующая соматическая патология, городское, сельское население, неотложный стоматологический прием.

**Введение.** Полиорганный дисфункциональный / недостаточность (ПОН) — это тяжелая неспецифическая стресс-реакция организма человека, проявляющаяся совокупностью недостаточности нескольких функциональных систем (2 и более). Причинами развития ПОН могут выступать гипоперфузия тканей или гиперметаболизм тканей, что наблюдается при инфекционно-воспалительных заболеваниях, травмах, в том числе и в челюстно-лицевой области. Клинически выделяют четыре формы ПОН: явную, скрытую (латентную), декомпенсированную, терминальную. В патогенезе клеточных изменений, возникающих при ПОН главную роль играет воздействие медиаторов, количество которых зависит от тяжести фактора, провоцирующего повреждающее действие.

На амбулаторном стоматологическом приеме большую долю из общего числа пациентов составляют лица старшей возрастной категории. По данным А. Ф. Бизяева и соавт. (2002), от 30

до 76 % пациентов, обращающихся к стоматологу, страдают соматическими заболеваниями, а также до 84 % пациентов испытывают психоэмоциональное напряжение перед стоматологическим приемом. По данным индийских исследователей, у 18 % стоматологических пациентов имеется сопутствующая соматическая патология, среди которой преобладают: артериальная гипертензия — 9,1 % и сахарный диабет — 6,2 % [1]. Согласно данным европейских исследователей до 28 % стоматологических пациентов имеют сопутствующие стоматологические заболевания, среди которых наибольший удельный вес приходится на заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия (13,8 %), ишемическая болезнь сердца (7,3 %) и сахарный диабет (8,3 %) [2].

Пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями, как правило, принимают поддерживающую терапию, а лекарственные средства, входящие в ее состав, достаточно

часто обладают гепато- и гематоксичностью. По сообщению В. А. Алексеева и соавт. (2016) каждый второй пациент на неотложном приеме у врача-стоматолога имеет сопутствующую соматическую патологию, наличие двух и более заболеваний выявляется у 40 % индивидуумов [3]. Данные лица могут иметь скрытую (латентную) ПОН, что необходимо учитывать при выборе препарата для местного обезболивания, при определении тактики оказания медицинской помощи (в амбулаторных или стационарных условиях).

В ряде клинических наблюдений неоднократно выявлялись факты сокрытия пациентами информации о наличии у них сопутствующих соматических заболеваний при оказании им стоматологической помощи в учреждениях здравоохранения, в том числе и неотложной, и у врача-стоматолога не всегда имеется возможность выявить эти факты во время амбулаторного приема такого пациента, особенно при оказании ему медицинской помощи в учреждении здравоохранения стоматологического профиля.

Следует отметить, что в доступной научной литературе до настоящего времени отсутствуют публикации о разработанных дифференцированных методах профилактики общих осложнений на амбулаторном стоматологическом приеме в зависимости от нозологии и числа сопутствующих соматических заболеваний, несмотря на то, что пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями относятся к группе риска развития общих осложнений при проведении амбулаторных стоматологических вмешательств, в том числе и при оказании им неотложной помощи, также отсутствуют публикации, анализирующие структуру сопутствующей соматической патологии у городского и сельского населения.

Все изложенное выше определяет актуальность проводимого исследования.

**Цель работы** — сравнение структуры сопутствующей соматической патологии у пациентов, обратившихся за неотложной амбулаторной стоматологической помощью среди городского и сельского населения.

**Материалы и методы.** Были проанализированы 96 обращений пациентов за неотложной амбулаторной хирургической стоматологической помощью в УЗ «3-я городская стоматологическая поликлиника» г. Минска по возрасту, полу, состоянию их стоматологического здоровья, наличию сопутствующей соматической патологии. Данные индивидуумы составили группу 1.

Также по тем же критериям были проанализированы 100 обращений пациентов за неотложной стоматологической помощью в УЗ «Залесская амбулатория Сморгонской центральной районной больницы», которые составили группу 2.

Критерием включения в группу исследования были возраст старше 18 лет, причина обращения к врачу-стоматологу — оказание неотложной стоматологической помощи. Критерий исключения: возраст младше 18 лет, причина обращения — оказание плановой стоматологической помощи.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Выявлено распределение признака, отличное от нормального, соответственно применяли непараметрические методы статистического анализа. Вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ).

**Результаты и их обсуждение.** Возраст исследуемых лиц в группе 1 варьировал от 18 до 74 лет, средний возраст составил 38,0 (28,0–47,0) лет. В группе 2 возраст исследуемых лиц варьировал от 21 до 81 года. Средний возраст составил 45,0 (37,0–63,0) лет. В обеих группах индивидуумы (по медиане и квартилям) относятся к лицам активного трудового возраста.

В группе 1 женщин было 39,6 % (38), мужчин — 60,4 % (58), преобладали женщины. В группе 2 женщин было 54,0 % (54), мужчин — 46,0 % (46), достоверных статистически различий по половому признаку не выявлено.

В группе 1 65,6 % (63) пациентов обратились за неотложной стоматологической помощью в связи с обострением хронического апикального периодонтита, 29,2 % (28) — в связи с развитием острого одонтогенного периостита челюстей, 5,2 % (5) — в связи с развитием острого перикоронарита. В 55,2 % (53) наблюдений инфекционно-воспалительный процесс развивался на верхней челюсти, 44,8 % (43) — на нижней челюсти, достоверных различий не выявлено.

Среди пациентов группы 2 46,0 % (46) пациентов обратились за неотложной стоматологической помощью в связи с обострением хронического пульпита зуба, 48,0 % (48) — в связи с обострением хронического апикального периодонтита, 6,0 % (6) — в связи с развитием острого одонтогенного периостита челюстей.

Среднее значение упрощенного индекса гигиены пациентов группы 1 составило 2,0 (1,0–2,5), среди пациентов группы 2 —





2,0 (1,6–2,4), что соответствует неудовлетворительному уровню гигиены полости рта, статистических различий между группами не выявлено.

Наличие сопутствующей соматической патологии выявлено у 29,2 % (28) пациентов группы 1, при этом 9,4 % (9) опрошенных отметили наличие заболеваний двух и более систем органов. При анализе сопутствующей соматической патологии у исследуемых лиц выявлено, что от числа всех исследуемых лиц у 16,7 % имеются заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия, аритмия, врожденный порок сердца), у 4,2 % — заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), 4,2 % — заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хронический панкреатит), 1,0 % — гепатит С, 4,2 % — заболевания мочеполовой системы, у 1,0 % — ВИЧ-инфекция, 10,4 % — заболевания дыхательной системы, у 2,1 % — заболевания нервной системы, 1,0 % — онкологические заболевания, 2,1 % имеют доказанную аллергию на антибиотики.

Среди пациентов группы 2 наличие сопутствующей соматической патологии выявлено у 41,0 % (41) пациентов исследуемой группы, 5,0 % (5) опрошенных отметили наличие заболеваний двух и более систем органов. При анализе сопутствующей соматической патологии выявлено, что от числа всех исследуемых лиц у 16,0 % имеются заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ИБС, стенокардия, аритмия), у 13,0 % — заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), 9,0 % — заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвы ЖКТ), 1,0 % — онкологические заболевания, 1,0 % — заболевания мочеполовой системы, у 1,0 % — туберкулез легких, 1,0 % — бронхиальная астма, у 3,0 % — заболевания нервной системы.

Пациенты, имеющие два и более соматических заболеваний различных систем органов, могут иметь скрытую (латентную) ПОН, что повышает риск развития общих токсических реакций на местные анестетики при проведении им местного инъекционного обезболивания, а также осложнений основного заболевания.

При анализе структуры сопутствующей соматической патологии у исследуемых лиц среди городского населения (группа 1) от числа индивидуумов с сопутствующей соматиче-

ской патологией выявлено, что у 42,3% имеются заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ИБС, стенокардия, аритмия, врожденный порок сердца), у 8,9 % — заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), 8,9 % — заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвы ЖКТ, хронический панкреатит), 2,2 % — гепатит С, 8,9 % — заболевания мочеполовой системы, у 2,2 % — ВИЧ-инфекция, 15,6 % — заболевания дыхательной системы, у 4,4 % — заболевания нервной системы, 2,2 % — онкологические заболевания, 4,4 % имеют доказанную аллергию на антибиотики.

При анализе структуры сопутствующей соматической патологии у лиц группы 2 (сельское население) от числа индивидуумов с сопутствующей соматической патологией выявлено, что 39,0 % составили заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ИБС, стенокардия, аритмия), 31,7 % — заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), 22,0 % — заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвы ЖКТ), 2,4 % — онкологические заболевания, 2,4 % — заболевания мочеполовой системы, 2,4 % — туберкулез легких, 2,4 % — бронхиальная астма, 7,3 % — заболевания нервной системы.

При приеме пациента, обратившегося за неотложной стоматологической помощью, в первую очередь, как правило, врач-стоматолог обращает внимание на вопросы именно стоматологического здоровья. Однако необходимо помнить, что именно тщательный сбор анамнеза является одним из важнейших факторов профилактики общих осложнений стоматологического лечения. К тому же на амбулаторном приеме в стоматологических учреждениях здравоохранения у врачей-стоматологов не всегда имеется возможность достоверно выявить наличие имеющихся у пациента сопутствующих соматических заболеваний, из-за которых его необходимо отнести к группе риска развития общих осложнений при проведении медицинских вмешательств. Также следует помнить и про местные анестетики, которые используются при проведении местного инъекционного обезболивания и являются одними из наиболее часто применяемых в стоматологической практике лекарственных средств, на которые возможно развитие общих токсических реакций, которые в ряде клинических наблюдений как врачами-стоматологами, так и самими пациентами принимаются за аллер-

гические [4]. Особенности метаболизма местных анестетиков, особенно из группы амидов, которые метаболизируются в печени, имеются у пациентов, относящихся к лицам старшей возрастной категории. Перечисленные факты могут определять и тактику обследования и лечения, и изначальную возможность оказания неотложной стоматологической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях [5].

Следует отметить, что при проведении стоматологического лечения как хирургического, так и терапевтического, особое внимание врача требуется пациентам, имеющим в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания (стенокардию, перенесенный инфаркт миокарда, артериальную гипертензию, аритмии), так как для местного инъекционного обезболивания амбулаторных стоматологических вмешательств преимущественно применяют местные анестетики группы амидов, в том числе и с вазоконстрикторами (адреномиметиками), а адреномиметики, которые повышают сердечный выброс, артериальное давление, миокарда потребность в кислороде и могут вызывать тахикардию, поэтому таким пациентам следует снизить дозу перечисленных выше лекарственных средств, применять местные анестетики с низкой концентрацией вазоконстриктора. При введении МА у пациентов с аритмиями в анамнезе следует спросить, какие препараты они принимают, потому что ряд антиаритмических средств (дифенин, аймалин усиливают кардиодепрессивное действие местных анестетиков, а новокаинамид вызывает возбуждение центральной нервной системы, что в сочетании с введением 2,0%-го раствора лидокаина гидрохлорида может привести к развитию галлюцинаций. Однако местный анестетик лидокаин обладает и антиаритмическим действием, его применяют для купирования желудочковых аритмий, поэтому он может быть использован для проведения местного инъекционного обезболивания у данной категории лиц. Пациенты с искусственным водителем ритма, работу которого может нарушить электрическое оборудование стоматологического кабинета, также являются группой риска развития общих осложнений при проведении им стоматологического лечения. При выявлении в анамнезе у пациента артериальной гипертензии рекомендовано проводить местную анестезию лекарственными средствами, не содержащими вазоконстрикторы. При наличии у пациента бронхиальной астмы не следует применять местные анестетики, содержащие вазоконстрикторы, так как сульфиты, имеющиеся в их составе в качестве ан-

тиоксидантов, могут провоцировать острый приступ этого заболевания, ларингоспазм и угнетение дыхания [2].

Общностью неспецифических патофизиологических механизмов развития некоторых общесоматических заболеваний объясняют взаимосвязь коморбидных патологий, в том числе и с патологическими состояниями полости рта. При этом связь системных заболеваний с патологическими процессами в полости рта проявляется синдромом взаимного отягощения. Большое число исследователей утверждают, что при наличии общих соматических заболеваний происходят изменения в иммунной системе организма человека, что приводит к возникновению патологических состояний органов полости рта, а затем ведет к дальнейшему ослаблению иммунитета и к более тяжелому клиническому течению болезни и переходу в хроническую стадию [6].

Следует также отметить, что доказана роль полости рта в качестве резервуара инфекции *H. pylori* в организме человека. Персистенция хеликобактера в зубодесневых карманах, слюне и зубном налете может быть ассоциировано с наличием *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки при ряде гастродуоденальных заболеваний (М. Г. Сойхер, 1998; Н. С. Робакидзе, 2000; С. Д. Арутюнов, И. В. Маев., Э. В. Сурмаев, 2005; Р. А. Айвазова, 2008; И. О. Походенько-Чудакова, С. В. Жаворонок, Т. Л. Шевела, 2017; Y. Liu и соавт., 2009; К. С. Yee John, 2016) [7]. Доказано, что *H. pylori* вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных лиц, что может в дальнейшем привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка или MALT-лимфоме желудка. Имеются научные сообщения о выявлении *H. pylori* в зубном налете у пациентов, получивших лечение по поводу заболеваний желудка: после курса антибактериальной терапии микроорганизмы не выявляются в желудке, но верифицируются в зубном налете, а также о выявлении *H. pylori* в зубном налете при отсутствии микроорганизмов в желудке, что свидетельствует о том, что зубной налет может рассматриваться не только как резервуар *H. pylori*, но и как локализацию колонизации этих микроорганизмов в организме человека. В связи с перечисленным выше большинство исследователей считают, что полость рта является перманентным источником самозаражения и реинфекции после успешной эрадикации *H. pylori* из желудка.

При наличии у пациентов заболеваний сердечно-сосудистой системы также доказана

взаимосвязь с инфекционными стоматологическими заболеваниями, тяжестью их течения и возможностью их неблагоприятных исходов.

**Заключение.** В результате проведенного исследования выявлено, что доля лиц с сопутствующей соматической патологией среди амбулаторных стоматологических пациентов сельского населения, обратившихся за неотложной медицинской помощью, на 11,8 % больше, чем у городского населения. Однако наличие двух и более сопутствующих соматических заболеваний на 4,2 % больше отмечают индивидуумы городского населения.

При анализе структуры сопутствующей соматической патологии выявлено, что среди амбулаторных пациентов, обратившихся за неотложной стоматологической помощью, отсутствуют различия в доле сопутствующих соматических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной

систем, онкологических заболеваний. Пациенты городского населения в 4,4 раза чаще отмечали наличие инфекционных заболеваний (гепатит С, ВИЧ-инфекция), в 3,7 раз чаще — заболевания мочеполовой системы, в 1,8 раз чаще — аллергические заболевания. Пациенты сельского населения в 3,6 раз чаще отмечали наличие эндокринных заболеваний, в 2,5 раз чаще — заболевания желудочно-кишечного тракта, в 1,7 раз чаще — заболевания нервной системы.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы врачами-стоматологами при выборе лекарственных средств для проведения местного инъекционного обезболивания и при определении групп риска развития общих токсических реакций на амбулаторном стоматологическом приеме и разработке дифференцированного подхода к их профилактике.

#### Список цитированных источников

1. Natarajan, S. Evaluation of the prevalence of comorbidities in patients reporting for dentoalveolar surgeries / S. Natarajan, T. A. Mistry, U. Asnani // *Indian. J. Dent. Res.* — 2019. — Vol. 30 (6). — P. 860–863.
2. Prevalence of Medical Comorbidities in Dental Patients / I. S. Walia [et al.] // *Ann. Int. Med. Den. Res.* — 2017. — Vol. 3 (1) — P. 21–25.
3. Опыт применения анкетирования для выявления сопутствующей соматической патологии в практике врача стоматолога пункта неотложной стоматологической помощи / В. А. Алексеев [и др.] // *Siberian. J. of Life Sciences and Agriculture. В мире научных открытий.* — 2017. — Том 9, №2. — С. 43–51.
4. Местные анестетики: ретроспективный анализ результатов аллергологических исследований у стоматологических пациентов / И. О. Походенько-Чудакова [и др.] // *Стоматолог.* — 2020. — Т. 36, №1. — С. 60–64.
5. Походенько-Чудакова, И. О. Токсические реакции в стоматологии и их профилактика: монография / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович. — Минск : Изд. Центр БГУ, 2017. — 109 с.
6. Гажва, С. И. Взаимосвязь заболеваний внутренних органов и состояния полости рта / С. И. Гажва, Д. А. Заплутанова, А. Ф. Еремеев // *Современные проблемы науки и образования.* — 2015. — №6. — С. 84–86.
7. Шевела, Т. Л. *Helicobacter pylori* как этиологический фактор развития патологических воспалительных процессов в костной ткани челюстей после операции дентальной имплантации / Т. Л. Шевела, И. О. Походенько-Чудакова // *Новости хирургии.* — 2016. — Т. 24, №2. — С. 157–161.

## Analysis of the structure of comorbidities in patients at emergency dental reception in urban and rural population

*Maksimovich E. V.*

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

The aim of the study was to compare the structure of comorbidities in emergency dental patients' care among urban (96) and rural (100) populations.

The proportion of persons with comorbidities is 11.8 % more among the rural population; the presence of two or more comorbidities was 4.2 % more in the urban population; there were no differences in cardiovascular, respiratory diseases, oncological diseases. Urban patients reported 4.4 times more infectious diseases (hepatitis C, HIV infection), 3.7 times more diseases of the genitourinary system, 1.8 times allergic diseases; more rural patients — more often 3.6 times more endocrine, 2.5 times more gastrointestinal tract, 1.7 times more nervous system diseases.

The results of the study will help to identify particular risk groups for the development of general toxic reactions in dental care and for differentiated approach to their prevention.

**Keywords:** comorbidities, urban, rural population, emergency dental appointment.

*Поступила 10.06.2022*

УДК 616-071.6:378:61:004.946

## ВИРТУАЛЬНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ В ОБУЧЕНИИ АУСКУЛЬТАЦИИ

*Доценко Э. А.<sup>1</sup>, Шолкова М. В.<sup>1</sup>, Новикова Т. П.<sup>1</sup>, Хвашевская Г. М.<sup>1</sup>,  
Василявичуте И.<sup>1</sup>, Захаренко Е. В.<sup>1</sup>, Полякова Е. О.<sup>1</sup>, Морозов А. В.<sup>2</sup>, Макаревич П. В.<sup>2</sup>,  
Лисовец А. С.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Proven Solution, г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Распознавание звуков при аускультации легких и сердца является одним из основных навыков врача при обследовании пациента. Обучение в виртуальной реальности (VR) можно использовать в областях медицинского образования.

Целью проекта было сравнение эффективности обучения аускультации легких и сердца с использованием традиционных методов обучения и технологий виртуальной реальности.

Обучение аускультации проводилось с помощью гарнитуры Oculus Quest 2 с программным обеспечением, позволяющим проводить аускультацию сердца и легких с помощью виртуального стетоскопа. В исследовании приняли участие 77 студентов 3-го курса лечебного факультета. Студенты были разделены на две группы: группа студентов, обучавшихся в VR ( $n = 28$ ), и группа сравнения — студенты, обучавшиеся без использования VR ( $n = 49$ ).

При оценке узнавания легочных звуков сразу после окончания обучения оказалось, что обучающиеся в VR студенты распознавали звуки лучше, чем студенты группы сравнения (54,5 против 38,3 %),  $p = 0,017$ . Распознавание тонов сердца в группе виртуальной реальности было немного лучше по сравнению с группой сравнения (44,5 % против 36,8 %),  $p > 0,05$ .

При контроле выживаемости знаний по аускультации сердца и легких, который проводился через 3 месяца после окончания обучения аускультации, оказалось, что при распознавании легочных звуков студенты группы сравнения показали несколько лучшие результаты (41,7 % против 36,9 % в группе VR). При аускультации сердца ситуация была обратной: группа протокола VR распознавала звуки в 56,1 % случаев против 25,4 % в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** медицинское образование, аускультация, виртуальная реальность.

**Введение.** Применение симуляционных технологий в медицине и медицинском образовании имеет долгую историю. Манекены, макеты и тренажеры позволяют студентам обучаться различным медицинским навыкам без риска для пациента.

В последнее десятилетие активно развивается новое направление в медицинском образовании — симуляторы в виртуальной реальности. Виртуальная реальность используется при обучении общению с пациентами [1], анатомии [2], при приеме объективного структурированного клинического экзамена [3] и др.

Распознавание звуков при аускультации легких и сердца относится к фундаментальным навыкам врача при непосредственном обследо-

вании пациента. Обучение навыкам аускультации подразумевает овладение техникой проведения аускультации, навыками распознавания выслушанного звука и умения классифицировать последний в соответствии с общепринятой номенклатурой.

Классический подход к обучению аускультации предусматривает освоение теоретического материала (включая работу на симуляторах) и затем работу у постели больного. В последнем случае мы сталкиваемся с рядом проблем, которые затрудняют обучение: наличие в клинике пациента с тематической патологией, этические проблемы (согласие пациента на обследование студентом, высокое соотношение числа студенты: пациент, кратковременность выполнения мани-



пуляции (может быть обусловлено тяжестью состояния пациента, отказом пациента от сотрудничества). Кроме того, с 2020 г. серьезные ограничения накладывала пандемия COVID-19 [4].

Оптимально, когда студент приходит к пациенту, уже обладая минимальными навыками распознавания звуков. Иными словами, чтобы он мог сопоставить выслушанные звуки с той коллекцией звуков, которая находится у него в памяти.

Эффективность применения симуляционных технологий при подготовке студента-медика активно исследуется. Например, метаанализ [5], включает 13 работ, где симуляционные технологии использовались в качестве дополнительных к традиционным (у постели), средств обучения. Авторы делают вывод, что симуляционные технологии важны в подготовке студента-медика, однако сегодня можно говорить лишь о трендах к более высокой эффективности симуляционных технологий по сравнению с традиционными методами обучения.

Следует отметить, что исследование эффективности симуляционных технологий касается также оценки удовлетворенности студентов обучением [4].

**Цель работы** — сравнение эффективности обучения аускультации легких и сердца с использованием традиционных методов обучения и технологий виртуальной реальности.

**Материалы и методы.** *Технология виртуальной реальности (VR).* Для обучения аускультации применялась гарнитура виртуальной реальности Oculus Quest 2 с программным обеспечением, позволяющим проводить аускультацию сердца и легких с использованием виртуального стетоскопа (Proven Reality, Республика Беларусь, Минск).

Гарнитура Oculus Quest 2 имеет следующие характеристики: разрешение дисплея 1832x1920 на каждый глаз, частота обновления 90 Гц, оперативная память 6 ГБ, угол обзора 1000. Изображение адаптируется к движениям пользователя. Виртуальная реальность имеет технологию 3600 видео, студент максимально погружен в визуальное изображение, все отвлекающие факторы исключены. Два сенсорных контроллера в виртуальной реальности выглядят как реалистичные руки и синхронизируются с положением рук и основными движениями кистей, представленные на рисунке (а, б). Oculus Quest 2 имеет позиционный звук, источник звука встроен непосредственно в гарнитуру.

В условиях виртуальной реальности воссозданы условия врачебного кабинета с присутствующим виртуальным пациентом (мужчина или женщина) студент имеет возможность самостоятельно выполнять действия, необходимые при выслушивании легких и сердца. Несколько особенностей, на которые следует



а

б

Рисунок — Вид пациента в виртуальной реальности:

а) изображение пациента, которое видит студент; б) Экран монитора преподавателя с изображениями четырех точек доступа

обратить внимание: 1) преподаватель на мониторе центрального компьютера видит действия студента и имеет возможность их скорректировать; 2) в режиме обучения студент видит интерактивное меню, в котором может выбрать определенный звук со справочной информацией, в режиме экзамена студент не видит меню и не знает, какие звуки выслушивает; 3) студенты работают в паре — один студент занимается собственно аускультацией, второй — обеспечивает безопасность перемещения оператора по помещению.

*Дизайн исследования.* Исследование проведено на кафедре пропедевтики внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». В исследование было включено 77 студентов 3-го курса лечебного факультета, изучающих дисциплину «Пропедевтика внутренних болезней». Студенты были разделены на две группы: группа студентов, которые занимались в виртуальной реальности (Протокол VR, virtual reality,  $n = 28$ ), и группа сравнения студенты, которые занимались без использования виртуальных технологий (Про-

токол CS, classic scenario,  $n = 49$ ) (таблица 1). Исследование продолжалось на протяжении семестра.

У всех участников брали информированное согласие на участие в эксперименте. В соответствии с учебным планом для изучения методов обследования пациентов с заболеваниями органов дыхания отведено 14 ч, для изучения методов обследования пациентов с заболеваниями органов кровообращения — 14 ч.

Аналогичным образом применен Протокол VR и Протокол CS для обучения аускультации сердца.

Как правило, при первом знакомстве с гарнитурой студентам требовалось определенное время для освоения (часто это время было меньше, чем время адаптации преподавателей). Уже на втором занятии студенты легко и непринужденно пользовались гарнитурой.

Легочные звуки были классифицированы в соответствии с [7], звуки сердца — [8]. Звуки легких и сердца включали в Протоколы VR и CS, соответственно, после согласованной оценки тремя экспертами (таблица 2).

Таблица 1 — Содержание протоколов обучения

Номер занятия	Длительность, ч	Протокол VR	Протокол CS
		Содержание занятия	
1	3,5	Теоретические основы аускультации легких. Техника работы в виртуальной реальности	Теоретические основы аускультации легких. Техника работы с симуляторами
2	3,5	Изучение аускультации легких в виртуальной реальности	Изучение аускультации легких на симуляторах
3	3,5	Изучение аускультации легких в виртуальной реальности	Изучение аускультации легких на симуляторах и у постели больного
4	3,5	Контроль	Контроль

Таблица 2 — Дыхательные шумы и звуки сердца в Протоколах VR и CS

Звуки	Количество вариантов
<i>Дыхательные шумы</i>	
Нормальное везикулярное дыхание	3
Крепитация	3
Влажные хрипы	3
Сухие хрипы	3
Шум трения плевры	3
<i>Тоны сердца</i>	
Нормальные тоны* (Верхушка/Аорта)	2/2
Систолический шум** (Верхушка/Аорта)	2/2
Диастолический шум** (Верхушка/Аорта)	2/2

\* Распознавание точки выслушивания;

\*\* учитывали только распознавание шума безотносительно точки выслушивания.

**Контрольные точки.** Эффективность обучающих технологий оценивали как количество распознанных звуков при выслушивания студентами контрольных аудиозаписей звуков легких и сердца.

Для контроля аускультации легких записано 5 звуковых дорожек, каждая из которых содержала 4 различных дыхательных шума, для контроля аускультации сердца сформировано 5 звуковых дорожек, каждая из которых содержала 4 различных звука (тона или шума). Для итогового контроля записано 5 звуковых дорожек, каждая из которых содержала 6 различных звуков: 3 дыхательных звука и 3 сердечных звука. Студентам предлагали записать названия выслушанных звуков после двукратного выслушивания. Все контрольные звуковые дорожки были разными для исключения распространения информации, поскольку тестирование проводили не одновременно.

Контрольные точки: 1) непосредственно после обучения; 2) через 3 месяца после обучения. Аудирование производилось через наушники с использованием ноутбука.

Исследование проводилось в период пандемии COVID-19, и у ряда студентов, принимающих участие в проекте, возникала необходимость самоизоляции на момент прохождения контрольных точек распознавания звуков. В связи с этим их результаты не учитывались.

**Анкетирование студентов.** Студентам было задано несколько вопросов, позволяющих оценить их отношение к методу обучения в виртуальной реальности. Ответы оценивали по модифицированной шкале Ликерта (1–10), от «полностью неудовлетворен» до «полностью удовлетворен»:

1. Использовали ли вы ранее очки виртуальной реальности?

2. Насколько вы удовлетворены обучением с использованием технологии виртуальной реальности?

3. Насколько просто было начать обучение во время первого занятия?

**Статистический анализ.** Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 10. При анализе данных с распределением, отличным от нормального, использовалась медиана (Me) и межквартильный интервал [Q25; Q75], для сравнения данных применялись непараметрические статистические методы. Статистически значимыми считались различия данных при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** *Аускультация легких.* При выслушивании контрольных записей легочных звуков непосредственно после окончания обучения оказалось (таблица 3), что студенты, обучавшиеся в условиях виртуальной реальности, распознали звуки несколько лучше, чем студенты, обучавшиеся по обычным технологиям (54,5 % против 38,3 %,  $p = 0,017$ ). Вместе с тем влажные хрипы в группе ВР распознавались существенно хуже, а сухие — намного лучше.

*Аускультация сердца.* Эффективность распознавания звуков сердца непосредственно после обучения представлена в таблице 4. В целом узнавание звуков в группе протокола VR было несколько лучше по сравнению с группой протокола CS (44,5 % против 36,8 %), однако различия не достигали уровня статистической значимости.

*Выживаемость распознавания звуков через 3 месяца.* При итоговом контроле выживаемости знаний по аускультации сердца и легких, который проводился через 3 месяца после окончания изучения аускультации, оказалось, что долговременные результаты были лучше в группе виртуальной аускультации (таблица 5). Надо обратить внимание на низкий уровень выживаемости распознавания звуков — практически 50 % и ниже. Мы полагаем, что

Таблица 3 — Контроль звуков легких

Звук	Протокол VR ( $n = 24$ )			Протокол CS ( $n = 45$ )			$p$
	узнали	не узнали	процент узнавания	узнали	не узнали	процент узнавания	
Везикулярное дыхание	5	15	<b>25,0</b>	8	30	<b>21,1</b>	0,991
Бронхиальное дыхание	10	4	<b>71,4</b>	12	14	<b>33,3</b>	0,230
Влажные хрипы	5	14	<b>26,3</b>	18	17	<b>51,4</b>	0,135
Сухие хрипы	18	5	<b>78,3</b>	17	28	<b>37,8</b>	0,004
Шум трения плевры	6	4	<b>60,0</b>	6	14	<b>30,0</b>	0,236
Крепитация	8	2	<b>80,0</b>	8	8	<b>50,0</b>	0,265
Итого	52	44	<b>54,2</b>	69	111	<b>38,3</b>	0,017

Таблица 4 — Контроль звуков сердца

Звук	Протокол VR ( <i>n</i> = 28)			Протокол CS ( <i>n</i> = 47)			р
	узнали	не узнали	% узнавания	узнали	не узнали	% узнавания	
Нормальные тоны	39	52	<b>42,9</b>	51	109	<b>31,9</b>	0,108
Систолический шум	10	7	<b>58,8</b>	18	12	<b>60,0</b>	0,818
Диастолический шум	4	7	<b>36,4</b>	8	10	<b>44,4</b>	0,968
Итого	53	66	<b>44,5</b>	77	131	<b>36,8</b>	<b>0,223</b>

Таблица 5 — Контроль звуков легких и сердца

Звук	Протокол VR ( <i>n</i> = 28)			Протокол CS ( <i>n</i> = 48)			р
	узнали	не узнали	процент узнавания	узнали	не узнали	процент узнавания	
<i>Звуки легких</i>							
Везикулярное дыхание	1	10	<b>9,1</b>	7	20	<b>25,9</b>	0,430
Бронхиальное дыхание	5	6	<b>45,5</b>	8	13	<b>38,1</b>	0,112
Влажные хрипы	8	6	<b>57,1</b>	12	15	<b>44,4</b>	0,103
Сухие хрипы	12	18	<b>40,0</b>	20	20	<b>50,0</b>	0,096
Шум трения плевры	4	8	<b>33,3</b>	6	11	<b>35,3</b>	0,297
Крепитация	1	5	<b>16,7</b>	7	5	<b>58,3</b>	0,034
Итого звуки легких	31	53	<b>36,9</b>	60	84	<b>41,7</b>	<
<i>Звуки сердца</i>							
Нормальные тоны	24	4	<b>85,7</b>	20	28	<b>41,7</b>	<
Систолический шум	7	11	<b>38,9</b>	6	24	<b>20,0</b>	0,276
Диастолический шум	6	14	<b>30,0</b>	3	33	<b>8,3</b>	0,083
Дополнительные тоны	12	6	<b>66,7</b>	7	23	<b>23,3</b>	0,005
Итого звуки сердца	49	35	<b>56,1</b>	36	108	<b>25,4</b>	<

это связано с отсутствием ежедневного аускультативного тренинга у студентов. Аускультативный навык требует ежедневной тренировки: даже у опытных врачей после длительного отсутствия в клинике требуется некоторое время для его восстановления.

При распознавании легочных звуков студенты протокола CS продемонстрировали лучшие результаты (41,7 % против 36,9 % для протокола VR,  $p < 0,001$ ). Необычно, но везикулярное дыхание (норма) распознавалось плохо, причем группа протокола VR значительно хуже узнавала нормальное везикулярное дыхание — только 9,1 % студентов, в то время как в группе протокола CS — 25,9 %. Сходная ситуация была и в отношении распознавания крепитации. Бронхиальное дыхание и влажные хрипы студенты протокола VR распознавали лучше.

При аускультации сердца ситуация была обратной: группа протокола VR распознала звуки в 56,1 % случаев, против — 25,4 % в группе протокола CS ( $p < 0,001$ ).

Интересно, что, если распознавание контрольных звуков сердца сразу после обучения было сопоставимо в обеих группах, то через 3 месяца студенты протокола VR узнавали звуки сердца более чем в 2 раза лучше, чем в группе протокола CS.

Таким образом, в целом через 3 месяца после обучения аускультации студенты, обучавшиеся в виртуальной реальности, распознавали звуки лучше, чем студенты, обучавшиеся по обычным технологиям. Некоторые звуки распознаются лучше после обучения в VR, другие — после обучения с помощью обычных технологий, но такая неоднородность может быть связана с небольшой выборкой студентов.

*Анкетирование студентов.* Проанкетировано 28 студентов, использовавших виртуальную реальность в процессе обучения аускультации легких и сердца. Студенты при работе в виртуальных очках проявляли высокую заинтересованность и мотивацию. Ранее 18 (64,3 %) студента не имели опыта работы с гарнитурами вирту-



альной реальности, такой опыт имели только 10 (35,7 %) студентов. Вместе с тем ни один из студентов не отметил существенных трудностей в использовании оборудования: в большинстве у студентов не возникало вопросов с началом использования технологии, по 16 человек (57,1 %) поставили баллы 9 и 10. Большинству студентов ( $n = 15$ , 53,6 %) потребовалось всего одно занятие для овладения гарнитурой. Еще 10 студентам (35,7 %) потребовалось два занятия, всего 3 студентам (10,7 %) потребовалось более двух занятий.

Среднее значение удовлетворенности (по 10-балльной шкале) технологией виртуальной реальности было высоким — 8,74, минимальное значение удовлетворенности составило 5 баллов, максимальный показатель удовлетворенности (10 баллов) отметили 10 студентов (32,1 %).

В качестве преимуществ использования виртуальной реальности студенты упоминали возможность использования во время эпидемий, когда доступ к пациентам затруднен (14,3 %), усвоение изученного материала было легче, за счет «реальности» условий (14,3 %); 7 студентов (25,0 %) отметили, что нет неудобств по сравнению с работой с реальным пациентом и достаточно времени на проведение аускультации у каждого студента.

**Заключение.** Аускультация считается сложным навыком физикального обследования: даже врачи, имеющие определенный клинический опыт, сталкиваются со значительными трудностями. Клиническая эффективность аускультации во многом зависит от усвоения базового материала и постоянной тренировки во время практической работы. Наши данные показывают, что времени, отпущенного студентам младших курсов на изучение аускультации, явно недостаточно. Такого же мнения придерживаются и исследователи из других университетов. Так, в исследовании S. Perlini с соавт. [9] студенты 3-го курса смогли распознать только 11 % сердечных звуков, однако после обучения на манекенах-симуляторах частота распознавания сердечных звуков резко возросла — до 72 %.

Вместе с тем наши данные предполагают, что технологии VR не уступают в эффективности обучения уже имеющимся. Преимущества виртуальной реальности состоят в возможности максимально имитировать обстановку врачебного кабинета, его оборудование, действия врача при проведении физикального исследования и т. д. Иными словами, студент получает возможность для распознавания звуков не только слуховой анализатор, но и визуальный и тактильный, что позволяет повысить степень запоминания звуков. Кроме того, технологии виртуальной реальности вызывают повышенный интерес у студентов. Существенным преимуществом технологий VR является эргономичность оборудования: станция может быть развернута практически в любом помещении, основным условием является соблюдение тишины.

Важной особенностью виртуальных технологий является их гибкий характер. По нашему желанию, мы можем не только добавлять (изменять) звуки, но и расширять области применения виртуальной модели (например, изменять внешний вид пациента) без дополнительного оборудования.

Некоторые ограничения виртуальная аускультация все же имеет. Из минусов технологии на данном этапе можно отметить трудности работы в очках виртуальной реальности человеку, который имеет нарушения зрения и пользуется очками для постоянного ношения (от неудобства из-за несоответствия размеров гарнитуры и очков до головной боли). Студентам, которые носят очки эпизодически, мы рекомендовали в день занятий использовать контактные линзы. Время, которое неподготовленный человек может провести в виртуальной реальности, сравнительно небольшое (по нашим данным, через 10–20 минут студенты устают и необходима смена деятельности).

Очевидно, что к полученным нами данным следует относиться с осторожностью, поскольку выборка студентов была небольшой. Мы рассматриваем данный проект как пилотный, что позволит в перспективе провести большое, грамотно организованное клинико-педагогическое исследование.

### Список цитированных источников

1. Dyer, E. Using virtual reality in medical education to teach empathy / E. Dyer, B. J. Swartzlander, M. R. Gugliucci // *J. Med. Libr. Assoc.* — 2018. — Vol. 106, № 4. — P. 498–500.
2. Erolin, C. Interactive 3D Digital Models for Anatomy and Medical Education // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2019. — Vol. 1138. — P. 1–16.
3. Ataro, G. Experience and Challenges of Objective Structured Clinical Examination (OSCE): Perspective of Students and Examiners in a Clinical Department of Ethiopian University / G. Ataro, S. Worku, T. Asaminew // *Ethiop. J. Health. Sci.* — 2020. — Vol. 30, № 3. — P. 417–426.

4. Virtual auscultation course for medical students via video chat in times of COVID-19. / N. Ryllmann [et al.] // *GMS. J. Med. Educ.* — 2020. — Vol. 37, №7. — P. 102.
5. Simulation-based training for cardiac auscultation skills: systematic review and meta-analysis. / J. McKinney [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* — 2013. — Vol. 2. — P. 283–291.
6. Respiratory Auscultation Lab Using a Cardiopulmonary Auscultation Simulation Manikin [Electronic resource] / J. Kaminsky [et al.] // *MedEdPORTAL*. — 2021. — Vol. 17. — P. 11107. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33768144/>. — Date of access: 20.02.2022.
7. Towards the standardisation of lung sound nomenclature / H. Pasterkamp [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2016. — Vol. 47, №3. — P. 724–732.
8. Seen, Y. Classification of Heart Sound Signal Using Multiple Features / Y. Seen, G.-Y. Son, S. Kwon // *Applied Sciences*. — 2018. — Vol. 8, №12. — P. 2344.
9. Simulation-guided cardiac auscultation improves medical students' clinical skills: the Pavia pilot experience. / S. Perlini [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* — 2014. — Vol. 9, №2. — P.165–172.

## Virtual reality in teaching auscultation

*Dotsenko E. A.<sup>1</sup>, Sholkava M. V.<sup>1</sup>, Novikova T. P.<sup>1</sup>, Hvaschevskaja G. M.<sup>1</sup>,  
Vasiliavichute I.<sup>1</sup>, Zakharenko L. V.<sup>1</sup>, Poliakova E. O.<sup>1</sup>, Morozov A. V.<sup>2</sup>, Makarevich P. V.<sup>2</sup>,  
Lisavets A. S.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Proven Solution, Minsk, Republic of Belarus*

Recognition of sounds during auscultation of the lungs and heart is one of the fundamental skills of the doctor in direct examination of the patient. Virtual reality (VR) training can be used in areas of medical education.

The aim of the project is to compare the effectiveness of lung and heart auscultation training using traditional teaching methods and virtual reality technologies.

Auscultation was taught using the Oculus Quest 2 headset with software that allows auscultation of the heart and lungs using a virtual stethoscope. The study included 77 students studying clinical medicine. The students were divided into 2 groups: a group of students who studied in VR ( $n = 28$ ), and a comparison group - students who studied without using VR ( $n = 49$ ).

When listening to the control records of lung sounds immediately after the end of training, it turned out that students trained in virtual reality recognized sounds better than students in comparison group (54.5 % vs. 38.3 %)  $p = 0.017$ . Heart sound recognition in the VR protocol group was slightly better compared to the comparison group (44.5 % vs. 36.8 %),  $p > 0.05$ .

At the final control of the survival of knowledge on auscultation of the heart and lungs, which was carried out 3 months after the end of the study of auscultation, results are the following. In recognizing lung sounds, students on the comparison group performed slightly better (41.7 % versus 36.9 % for the VR group). On cardiac auscultation, the situation was reversed: the VR protocol group recognized sounds in 56.1 % of cases, versus 25.4 % in the comparison group ( $p < 0,001$ ).

**Keywords:** medical education, auscultation, virtual reality.

*Поступила 14.06.2022*



УДК 616.2-022.6-035.2(476)

## ВКЛАД ВИРУСОВ ГРИППА, SARS-CoV-2 И ДРУГИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ПАТОГЕНОВ В ЭТИОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ В 2021–2022 ГГ.

Аношко О. Н., Лапо Т. П., Кищенко Е. Н., Савинова О. В., Шмелёва Н. П.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — наиболее часто встречающаяся группа респираторных заболеваний, причиной которых является множество инфекционных агентов вирусной природы.

Проведенные нами в рамках дозорного эпидемиологического надзора молекулярно-генетические исследования позволили оценить понедельную частоту встречаемости возбудителей ОРВИ, гриппа и инфекции COVID-19 в 2021–2022 гг. На протяжении всего периода наблюдения отмечалось три подъема заболеваемости, два из которых были связаны с вирусом SARS-CoV-2 (варианты дельта-штамма и омикрон-штамма) и один с гриппом (с преобладанием подтипа А(Н3N2)). Установлена роль респираторных патогенов в развитии тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ), а также вклад различных возрастных групп населения в развитие эпидемического процесса.

**Ключевые слова:** грипп, SARS-CoV-2, ОРВИ, заболеваемость, ТОРИ.

**Введение.** Во всем мире на данный момент насчитывается более 200 инфекционных патогенов, способных вызвать заболевания дыхательных путей. Преимущественную роль в этиологии ОРВИ играют вирусы гриппа, парагриппа 1–4 типа (hPiv 1–4), рино- (hRv), адено- (hAdv), бока- (hBov), метапневмо- (hMpv), респираторно-синцитиальные вирусы (hRSv), сезонные коронавирусы (OC43, NL63, HKU1, 229E) и с недавнего времени новый коронавирус SARS-CoV-2 (англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) [1, 2].

Грипп и другие возбудители ОРВИ (например, hRSv и SARS-CoV-2) могут поражать не только верхние, но и нижние дыхательные пути, тем самым вызывая тяжелое течение болезни, которое требует госпитализации и длительного лечения. Зачастую затяжной характер течения болезни приводит к обострению хронических заболеваний и развитию постинфекционных осложнений со стороны других органов и систем. Важное место в этиологии ТОРИ также принадлежит таким бактериальным патогенам, как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidophila pneumoniae*, которые способны вызывать хроническое течение заболевания [3].

Широта распространения ОРВИ и их контактиозность делает данную проблему актуальной для всех возрастных и социально-экономических групп населения. По оценкам Все-

мирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодные эпидемии гриппа приводят к 3–5 млн случаев ТОРИ и к 290–650 тыс. случаев смерти [4]. В глобальном масштабе острые инфекции нижних дыхательных путей являются второй наиболее распространенной причиной заболеваемости среди всех возрастных групп населения. Кроме того, они остаются четвертой ведущей причиной смертности в мире, при этом первой среди инфекционных болезней [5]. Основная тяжесть бремени болезни ложится на систему здравоохранения, так как стационарное лечение требует больших расходов, чем амбулаторное. Кроме того, существенной составляющей экономического ущерба от ОРВИ являются затраты на выплату пособий по временной нетрудоспособности.

В современной истории 2019 г. ознаменовался появлением совершенно нового заболевания, получившего название инфекция COVID-19 (англ. COronaVIrus Disease — 2019). Пандемическое распространение вируса SARS-CoV-2, высокая восприимчивость к нему и отсутствие коллективного иммунитета стало ведущей причиной высокой заболеваемости и госпитализации населения [6]. Однако стоит отметить, что грипп и другие ОРВИ традиционно вносят серьезный вклад в структуру заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ), вызывая тяжелое течение болез-

ни. Изучение этиологической структуры возбудителей ТОРИ позволяет оценить роль респираторных патогенов среди госпитализированных пациентов.

**Цель работы** — выявление частоты встречаемости вирусов гриппа, SARS-CoV-2 и других респираторных патогенов, а также изучение их роли в этиологической структуре возбудителей ТОРИ в 2021–2022 гг.

**Материалы и методы.** В рамках дозорного эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ исследовали назофарингеальные мазки от пациентов всех возрастных групп с клиническими проявлениями респираторных инфекций.

В условиях пандемии COVID-19 надзор за вирусом SARS-CoV-2 был интегрирован в дозорный надзор за гриппом и другими возбудителями ОРВИ.

Клинический материал, отобранный в 18 контрольных городах Республики Беларусь, поступал в лабораторию гриппа и гриппоподобных заболеваний РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. Доставленные образцы исследовали на наличие генетического материала вирусов гриппа А/В, SARS-CoV-2 и других респираторных патогенов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием наборов реагентов «ОРВИ-ген», «КОРОНА-ген», «ФЛУ-ген» и «COVID-19-скрин» (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Беларусь). Для определения генетического материала атипичных респиратор-

ных возбудителей, таких как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*, применяли набор реагентов «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae* / *Chlamydomphila pneumoniae*-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Детекцию возбудителей проводили с помощью приборов Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) и Real-time CFX96 Touch (Bio-Rad, США).

Для анализа динамики заболеваемости применяли данные автоматизированной информационной системы (АИС) «Заболеваемость ОРИ» по Республике Беларусь. Статистическую обработку и графическую визуализацию данных проводили с помощью пакетов Medstatistic.ru и Microsoft Excel 2016. Для сравнения совокупностей по качественным признакам применяли анализ четырехпольных таблиц сопряженности, рассчитывали критерий  $\chi^2$  с уровнем значимости  $p < 0,05$  и/или  $p < 0,01$ .

**Результаты и их обсуждение.** Согласно рекомендациям ВОЗ мониторинг за вирусами гриппа и возбудителями ОРВИ осуществляется весь год. В Северном полушарии эпидемический сезон длится с 40 контрольной недели текущего до 20 контрольной недели следующего года [7].

Проведенное нами исследование позволило оценить частоту встречаемости вирусов гриппа, SARS-CoV-2 и других возбудителей ОРВИ в межэпидемический и эпидемический период 2021–2022 гг. (рисунок 1).



Рисунок 1 — Динамика частоты выявления вирусов гриппа, SARS-CoV-2 и других возбудителей ОРВИ в 2021–2022 гг.



В соответствии с данными АИС заболеваемость ОРВИ в межэпидемический период традиционно находилась ниже эпидемического уровня. В период с 20 по 33 к.н. циркулировал возбудитель инфекции COVID-19, однако преобладали инфекционные агенты ОРВИ негриппозной этиологии с максимальной частотой выявления на 32 к.н. — 17,4 %.

Рост заболеваемости ОРВИ начался на 35 к.н., а эпидемический уровень сезонного подъема был превышен уже на 38 неделе. Осенний подъем был связан с увеличением частоты встречаемости SARS-CoV-2 вариант дельта-штамма с наибольшим значением на 38 к.н. — 20,6 % случаев. Таким образом, пик заболеваемости зарегистрирован еще в начале эпидемического сезона — на 40 к.н. (1746,9 на 100 тыс. населения). Заболеваемость начала снижаться на 42-й неделе и к 45 к.н. достигла показателей ниже эпидемического уровня, что сопровождалось уменьшением распространенности SARS-CoV-2 и увеличением частоты встречаемости возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии (22,4 % на 47-й неделе).

Второй подъем заболеваемости ОРВИ начался на 47 к.н. и был обусловлен активным распространением вируса гриппа, циркуляция которого продолжалась на протяжении 6 недель. Частота встречаемости вирусов гриппа достигла максимальных значений на 1 к.н. и составила 44,3 %. Максимальные показатели заболеваемости второго подъема приходились на 49–51 к.н. Распространение вирусов гриппа сопровождалось снижением частоты встречаемости SARS-CoV-2 и других респираторных патогенов.

В дальнейшем со 2 к.н. наблюдалось увеличение числа случаев инфицирования новым вариантом коронавируса SARS-CoV-2 омикрон-штамм — третий подъем заболеваемости ОРВИ. Максимальные показатели заболеваемости и частоты выявления патогена зарегистрированы на 5 к.н.

На протяжении всего периода наблюдения число новых случаев ТОРИ удерживалось на более высоком уровне по сравнению с аналогичным периодом времени в предыдущие годы, по данным АИС (рисунок 2).

В эпидемический процесс были вовлечены все возрастные группы (рисунок 3).

Наибольший вклад в заболеваемость ОРВИ внесли дети, однако на фоне повышенных показателей заболеваемости в данных возрастных группах наблюдался сравнительно невысокий уровень госпитализации (рисунок 4).

Наиболее низкая заболеваемость была отмечена среди лиц старше 65 лет, при этом они составили группу повышенного риска госпитализации, так как им чаще требовалась стационарная помощь, что в некоторой степени указывает на тяжесть течения болезни. Однако наибольшие показатели госпитализации наблюдались в возрастной группе 18–29 лет.

За весь период наблюдения в ходе дозорного эпидемиологического надзора проанализировано 9920 клинических образцов. Зарегистрировано 982 случая инфекции COVID-19, из которых 28,2 % пришлось на ТОРИ. Результаты диагностики дозорных образцов во время эпидемических подъемов заболеваемости приведены в таблице.

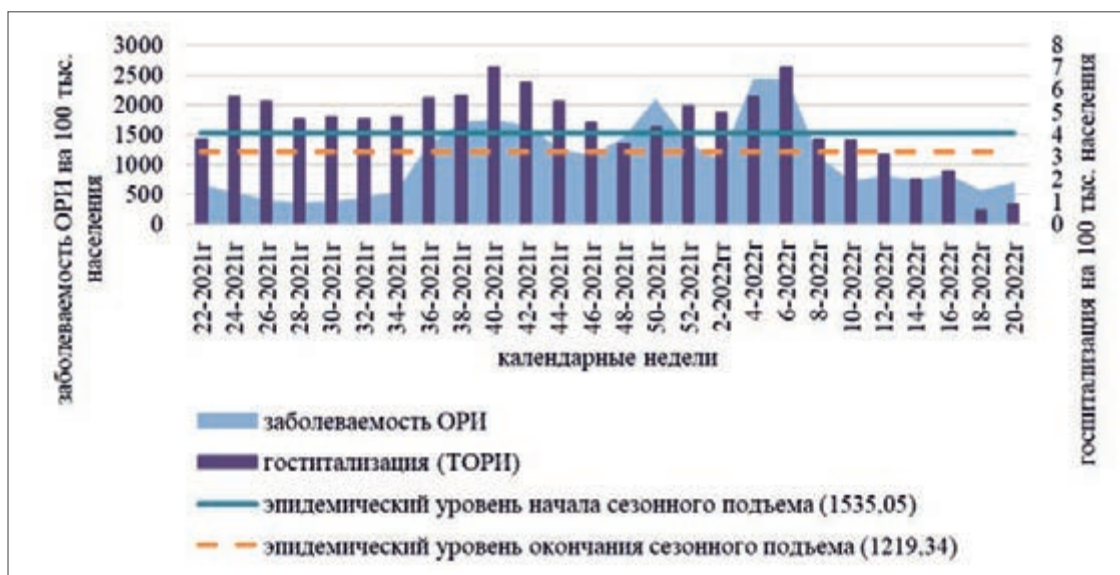


Рисунок 2 — Заболеваемость ОРВИ и госпитализация пациентов с ТОРИ в 2021–2022 гг.

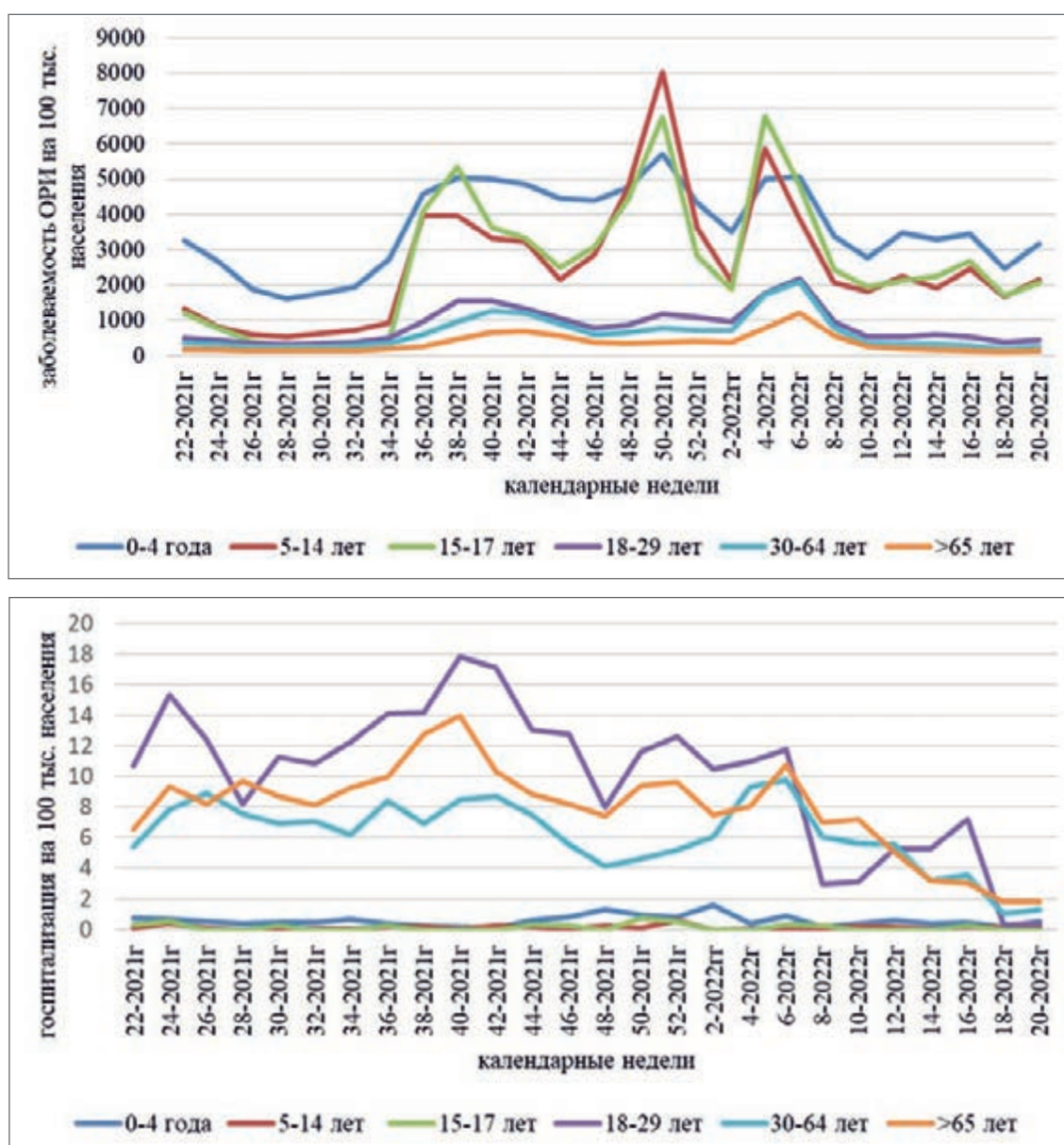


Рисунок 4 — Госпитализация пациентов разных возрастных групп

Случаи ТОРИ, связанные с инфекцией COVID-19, регистрировали на протяжении всего периода наблюдения. Однако, как отмечалось ранее, 1-й и 3-й подъемы заболеваемости были обусловлены распространением вируса SARS-CoV-2. Согласно данным, приведенным в таблице, в 1-й подъем заболеваемости доля тяжелых случаев (30,7 %) была больше этого же показателя во время 3-го подъема (21,2 %). Определение достоверности различий в характере эпидемических процессов, вызванных вариантами штаммов дельта и омикрон, дают основание говорить, что дельта-штамм в большей степени влиял на тяжесть течения заболевания ( $p < 0,05$ ).

В осенний подъем заболеваемости инфекция COVID-19 в виде ТОРИ чаще встречалась у пациентов старше 30 лет — суммарный удельный вес составил 90 %, в то время как наибольшая доля случаев ТОРИ, вызванных штаммом омикрон, наблюдалась у лиц старше 65 лет — 49,0 %. Остальные возрастные группы оказались в меньшей степени подвержены тяжелому течению заболевания.

Текущий сезон 2021–2022 гг. ознаменовался возвращением в сезонную циркуляцию вирусов гриппа. Случаи ТОРИ, обусловленные вирусом гриппа, были связаны с доминированием подтипа А(Н3N2), а ведущее место в возрастной структуре заболевших занимали дети

Таблица — Результаты ПЦР-РВ-исследования клинических образцов в подъемы заболеваемости в 2021–2022 гг.

Период наблюдения	Образцы, исследованные на SARS-CoV-2				Образцы, исследованные на грипп			
	Всего, <i>n</i>	ТОРИ, <i>n</i> /доля, %	Из них положительные		Всего, <i>n</i>	ТОРИ, <i>n</i> /доля, %	Из них положительные	
			Всего, <i>n</i>	ТОРИ, <i>n</i> /доля, %			Всего, <i>n</i>	ТОРИ, <i>n</i> /доля, %
35–44 к.н. 1-й подъем заболеваемости	1971	633/32,1	280	86/30,7	649	162/25	0	0
47–1 к.н. 2-й подъем заболеваемости	1426	307/21,5	103	38/36,9	621	135/21,7	99	14/14,1
2–8 к.н. 3-й подъем заболеваемости	1362	288/21,1	250	53/21,2	740	150/20,3	3	0

Примечание — *n* — количество пациентов.

0–14 лет (70,6 %). Статистический анализ полученных данных показал, что в период 2-го подъема заболеваемости вирус гриппа оказывал большее влияние на развитие ТОРИ, чем SARS-CoV-2 ( $p < 0,01$ ).

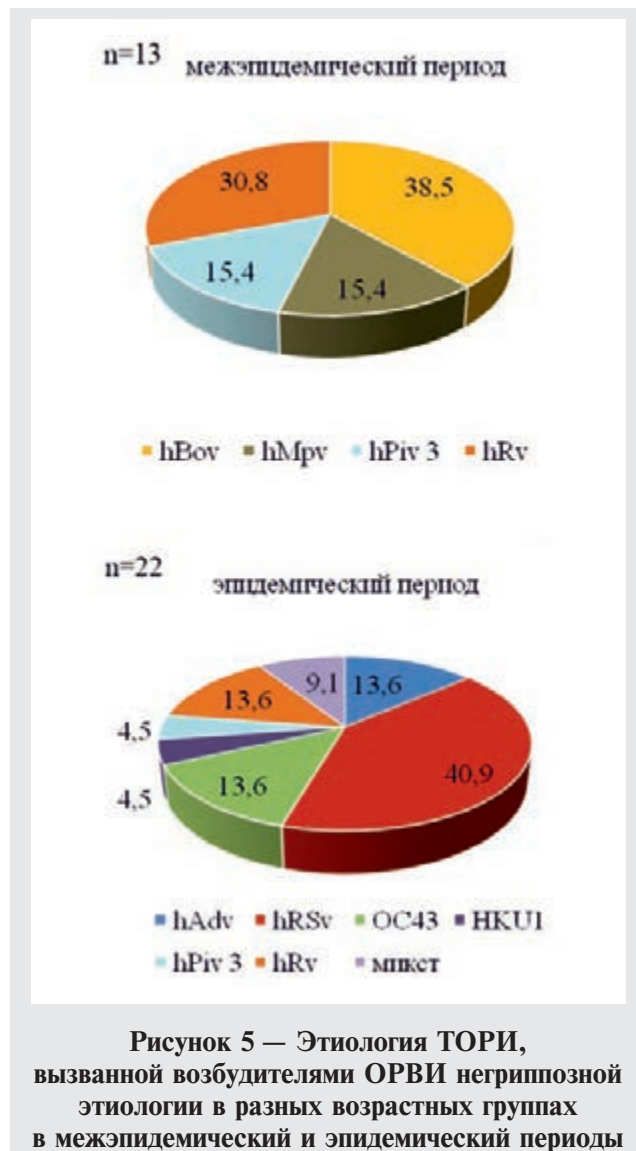
Этиологическая структура ОРВИ негриппозной этиологии установлена в 7,1 % случаев. Распространенность инфекционных патогенов в анализируемой категории ТОРИ была примерно равной в межэпидемический и эпидемический период — 10 и 8 % соответственно. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 чаще приводило к развитию ТОРИ, чем возбудители ОРВИ негриппозной этиологии ( $p < 0,01$ ).

Этиологическая структура возбудителей ОРВИ у лиц с ТОРИ показана на рисунке 5.

В ходе проведенных нами молекулярно-генетических исследований установлено, что в межэпидемический период в развитии ТОРИ среди негриппозных патогенов наиболее значимой была этиологическая роль hBov 38,5 % и hRv 30,8 %.

В эпидемический период наблюдения подавляющее большинство расшифрованных случаев ТОРИ представляло собой моноинфекцию (90,9 %) с обнаружением таких патогенов, как hRSv, hAdv, сезонные коронавирусы OC43 и HKU1, hPiv 3, а также hRv. Наибольший вклад в этиологическую структуру ТОРИ внес hRSv — 40,9 %. Доля совместного инфицирования двумя респираторными возбудителями (hRv + OC43 и hRv + hPiv 3) составила 9,1 %.

Подавляющее большинство положительных случаев ТОРИ негриппозной этиологии зарегистрировано в возрастной группе 0–4 года как





в межэпидемический, так и эпидемический период наблюдения — 69,2 и 86,4 % соответственно.

**Заключение.** В динамике заболеваемости ОРВИ среди населения контрольных городов отмечалось три подъема заболеваемости, обусловленные активной циркуляцией вирусов SARS-CoV-2 (штаммы дельта и омикрон) и гриппа с доминированием подтипа А(Н3N2). Взрослые всех возрастов, особенно лица старше 65 лет, составили группу повышенного риска госпитализации. Наблюдалась поочередная циркуляция респираторных патогенов, что может свидетельствовать об интерференции возбудителей друг с другом.

Первый (осенний) подъем заболеваемости, ассоциированный с вариантом дельта-штамм, длился дольше, чем остальные подъемы (10 против 7 и 7 недель соответственно). В этот период чаще регистрировали более тяжелое течение болезни по сравнению с подъемом, обусловленным штаммом омикрон.

Наибольший вклад в возрастную структуру случаев ТОРИ, положительных на SARS-CoV-2 (штамм дельта), внесли лица старше 30 лет, когда при циркуляции штамма омикрон наиболее уязвимы были пациенты старше 65 лет. Ведущее место в возрастной структуре случаев ТОРИ, связанных с гриппом, занимали дети до 14 лет.

В межэпидемический период наиболее значимыми инфекционными агентами негриппозной этиологии были hVov и hRv, в эпидемический период — hRSv. Данных возбудителей чаще выявляли у детей 0–4 лет.

Для получения данных о циркуляции искомым респираторных патогенов, требуется более длительный период наблюдения, что даст информацию о динамике распространения респираторных инфекций и внесет существенный вклад в прогнозирование заболеваемости в будущем.

#### Список цитированных источников

1. Морозова, М. И. Возбудители острых респираторных вирусных инфекций: учеб. пособие / М. И. Морозова, В. Л. Мельников, Н. Н. Митрофанова. — Пенза : ПГУ, 2015. — 80 с.
2. Van Doorn, H. R. Viral Respiratory Infections / H. Rogier van Doorn, H. Yu // Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. — 2020. — № 10. — P. 284–288.
3. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А. Г. Чучалин [и др.] Пульмонология. — 2014. — № 4. — С. 13–48.
4. Грипп [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. — Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). — Дата доступа: 01.06.2022.
5. 10 ведущих причин смерти в мире [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. — Дата доступа: 01.06.2022.
6. Number of COVID-19 patients in hospital per million people [Electronic resource] // World Health Organization. — Mode of access: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>. — Date of access: 01.06.2022.
7. Справочное пособие для оценки бремени болезни, связанного с сезонным гриппом, на уровне населения: учеб. пособие / Европейское региональное бюро ВОЗ. — Копенгаген, 2016. — 128 с.

## Contribution of influenza viruses, SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens to the etiological structure of severe acute respiratory infection causes in the Republic of Belarus in 2021–2022

*Anoshko O. N., Lapo T. P., Kishchenko E. N., Savinova O. V., Shmeleva N. P.*

*State Institution "The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology", Minsk, Republic of Belarus*

Acute respiratory viral infections (ARVI) are the most common group of respiratory diseases caused by many infectious agents.

Our molecular genetic study as part of sentinel epidemiological surveillance allowed us to estimate the weekly frequency of occurrence of pathogens of ARVI, influenza and COVID-19 infection in 2021–2022. During the entire observation period, there were three rises in morbidity, two of which were





associated with the SARS-CoV-2 virus (delta and omicron variants) and one with influenza (with a predominance of subtype A (H3N2)). There have been established the role of respiratory pathogens in the development of SARI and the contribution of various age groups of the population to the development of the epidemic process.

**Keywords:** influenza, SARS-CoV-2, ARVI, morbidity, SARI.

*Поступила 12.07.2022*

УДК 616.248-053.2:614.4:314.44 (476-25)

## ДИНАМИКА ПЕРВИЧНОЙ И ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

*Гиндюк Л. Л., Мороз И. Н.*

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

**Реферат.** Рост заболеваемости бронхиальной астмой детского населения за последние десятилетия свидетельствует об ухудшении состояния здоровья детей и снижении качества жизни пациента и его родственников. Это в свою очередь обуславливает необходимость проведения мониторинга за состоянием здоровья детского населения с целью оценки, контроля и прогноза развития бронхиальной астмы. В статье представлен один из этапов мониторинга — анализ динамики общей и первичной заболеваемости бронхиальной астмой детского населения г. Минска за 2011–2019 гг. Дана оценка многолетней тенденции динамики заболеваемости бронхиальной астмой детей разных возрастных групп.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, первичная заболеваемость, общая заболеваемость, детское население, тренд.

**Введение.** Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных и тяжелых проявлений аллергического процесса, возникновение которого характерно для любого возраста [1, 2, 3]. Согласно данным проведенных исследований высокий уровень заболеваемости БА отмечается как у взрослых, так и у детей. Число пациентов в возрастной группе старше 18 лет, имеющих астмаподобные симптомы и диагностированную БА, колеблется от 1 до 25,5 %, в то время как среди детей частота данного заболевания колеблется от 5 до 15 % [4]. Важность проблемы БА у подрастающего поколения обусловлена тем, что детский и подростковый возраст являются периодами жизни, имеющими высочайший потенциал для интеллектуального, физического и репродуктивного развития. В различные возрастные периоды заболеваемость детского населения БА неодинакова, что является результатом возрастных анатомо-физиологических особенностей — в раннем и дошкольном возрас-

те. БА у мальчиков встречается чаще, чем у девочек [5], с наступлением периода полового созревания и в дальнейшем БА встречается у девочек чаще, чем у мальчиков, а у 60–80 % пациентов продолжается в зрелом возрасте [6]. Важное значение имеет анализ заболеваемости БА в целом и по возрастным группам, так как является одним из этапов социально-гигиенического мониторинга, обеспечивающим обоснование и организацию профилактических мероприятий, повышение качества жизни детского населения [7].

**Цель работы** — оценка динамики первичной и общей заболеваемости БА в разных возрастных группах детского населения г. Минска за 2011–2019 гг.

**Материалы и методы.** *Дизайн исследования* — выборочное, ретроспективное. *Объект исследования* — детское население с бронхиальной астмой, проживающее на двух жилых территориях г. Минска. Одна территория характеризуется следующими критериями: жилая зона смешанной, многоквартирной и уса-

дебной застройки с автотранспортом и непосредственным прилеганием к ней производственной зоны с предприятием строительной отрасли, базовая санитарная зона не превышает 50 м (АвП<sub>50</sub>), вторая — жилая зона многоквартирной, смешанной и усадебной застройки с автотранспортом без непосредственного прилегания к ней производственной зоны с предприятиями (Ав).

При проведении исследования использованы статистические методы. Проведена погодная выкопировка данных из статистических отчетных форм 1-дети «Отчет о медицинской помощи детям» по возрастным группам 1–4 года, 5–9 лет, 10–14 и 15–17 лет первичной и общей заболеваемости двух территориях г. Минска за 2011–2019 гг.

Для характеристики заболеваемости БА детского населения в различных возрастных группах — 1–4 года, 5–9 лет, 10–14 лет, 15–17 лет используются показатели первичной и общей заболеваемости.

Анализ показателей первичной и общей заболеваемости в динамике осуществлялся с использованием показателей динамического ряда (абсолютный прирост/убыль, темп роста/снижения, темп прироста/убыли, показатель наглядности). Оценка многолетней тенденции динамики показателей проводилась на основе расчета среднегодового многолетнего темпа прироста /убыли (СМТ<sub>пр/уб</sub>):

СМТ<sub>пр/уб</sub> (0–1 %) — динамика умеренной степени выраженности;

СМТ<sub>пр/уб</sub> (1–5 %) — динамика средней степени выраженности;

СМТ<sub>пр/уб</sub> > 5 % — динамика выраженной степени.

Критическое значение уровня значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 5 % ( $p = 0,05$ ). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.

**Результаты и их обсуждение.** Динамика первичной заболеваемости БА детского населения жилой территории, находящейся под воздействием загрязнения от автотранспорта и промышленности (АвП<sub>50</sub>), характеризовалась выраженной тенденцией к снижению в возрастных группах (1–4 года, 5–9 лет, 10–14 лет) и тенденцией к увеличению средней степени выраженности в возрастной группе 15–17 лет (таблица 1).

Первичная заболеваемость БА детей в возрастной группе 15–17 лет АвП<sub>50</sub> увеличилась с 95,9 до 111,0 случаев на 100 тыс. населения (на 15,7 %), тенденция динамики которой со-

ответствовала средней степени выраженности (СМТ<sub>пр/уб</sub> = +2,1). За анализируемый период наибольшее снижение первичной заболеваемости БА отмечалось в возрастной группе 10–14 лет — с 189,1 до 29,0 случаев на 100 тыс. населения (на 84,6 %), тенденция динамики которой соответствовала выраженной степени (СМТ<sub>пр/уб</sub> = –20,9).

С 2011 по 2019 г. первичная заболеваемость БА детей в возрастной группе 5–9 лет жилой территории, находящейся под воздействием загрязнения только от автотранспорта (Ав) снизилась с 330,2 до 244,9 случаев на 100 тыс. населения на 25,8 %. Отмечается увеличение первичной заболеваемости БА детей в возрастных группах 1–4 года, 10–14 лет, 15–17 лет, проживающих на территории Ав. Среднегодовой многолетний темп прироста первичной заболеваемости БА детей в возрастных группах 10–14 лет (СМТ<sub>пр/уб</sub> = +7,0) и 15–17 лет (СМТ<sub>пр/уб</sub> = +10,1) свидетельствует о тенденции динамики к увеличению выраженной степени, в возрастной группе 1–4 года (СМТ<sub>пр/уб</sub> = +3,0) — средней степени выраженности.

Анализ возрастной структуры первичной заболеваемости БА детского населения показал, что в 2011 г. на жилой территории, находящейся под воздействием загрязнения от автотранспорта и промышленности (АвП<sub>50</sub>), преобладал удельный вес детей в возрасте 1–4 года (45,7 %), на жилой территории, находящейся под воздействием загрязнения только от автотранспорта (Ав), — удельный вес детей в возрасте 5–9 лет (54,2 %), (рисунок 1).

В 2019 г. в возрастной структуре первичной заболеваемости преобладал удельный вес детей в возрасте 5–9 лет, который был характерен как для детского населения, проживающего на жилой территории, находящейся под воздействием загрязнения от автотранспорта и промышленности (42,9 %), так и под воздействием загрязнения только от автотранспорта (39,4 %). Следует отметить, что статистически значимых различий возрастной структуры первичной заболеваемости БА детского населения в зависимости от территорий проживания в 2011 и 2019 гг. не установлено ( $\chi^2 = 4,32$ ,  $p_{2011\text{АвП}50/\text{Ав}} > 0,05$ ;  $\chi^2 = 3,53$ ,  $p_{2019\text{АвП}50/\text{Ав}} > 0,05$ ).

Анализ возрастной структуры первичной заболеваемости детей, проживающих на жилой территории, находящейся под воздействием загрязнения от автотранспорта и промышленности (АвП<sub>50</sub>), показал, что в 2011 г. в структу-

Таблица 1 — Динамика первичной заболеваемости бронхиальной астмой детского населения, проживающего на территориях с загрязнением от автотранспорта и промышленности, по возрастным группам

Год	Первичная заболеваемость БА (на 100 тыс. населения), $P \pm m$							
	1–4 года		5–9 лет		10–14 лет		15–17 лет	
	Ав	АвП <sub>50</sub>	Ав	АвП <sub>50</sub>	Ав	АвП <sub>50</sub>	Ав	АвП <sub>50</sub>
2011	130,0± 58,1	586,4± 127,6	330,2± 91,4	485,4± 117,4	131,3± 58,7	189,1± 77,1	39,8± 39,8	95,9± 67,8
2012	148,3± 60,5	708,6± 138,5	467,3± 107	544,8± 121,5	155,7± 63,5	145,2± 64,9	125,0± 72,1	0,0
2013	188,1± 66,4	603,5± 125,5	283,0± 81,6	265,4± 83,8	103,3± 51,6	146,5± 65,5	127,6± 73,6	47,9± 47,9
2014	309,9± 82,7	130,2± 58,2	431,3± 98,7	179,4± 67,8	151,0± 61,6	176,0± 71,8	172,3± 86,1	47,9± 47,9
2015	254,3± 73,3	389,3± 100,3	324,3± 83,6	279,7± 84,2	206,9± 73,1	89,7± 51,8	41,9± 41,9	52,0± 52,2
2016	219,9± 66,2	230,8± 76,9	434,2± 99,4	75,2± 43,4	152,4± 62,2	61,8± 43,7	124,4± 71,8	51,9± 51,9
2017	156,7± 55,4	132,9± 59,4	136,4± 51,5	195,3± 69,0	129,5± 57,9	153,8± 68,7	173,2± 86,5	51,2± 51,2
2018	293,5± 78,3	217,5± 76,8	226,5± 65,3	239,6± 75,7	93,3± 46,6	149,3± 66,7	129,7± 74,8	57,3± 57,3
2019	164,2± 58,0	145,5± 65,0	244,9± 67,8	142,9± 58,3	225,4± 71,2	29,0± 29,0	86,2± 61,0	111,0± 78,4
СМТ <sub>пр/уб</sub>	+3,0	-16,0	-3,7	-14,2	+7,0	-20,9	+10,1	+2,1

*Примечание* — Тенденция динамики: 1–4 года — Ав — средней степени выраженности, АвП<sub>50</sub> — выраженной степени; 5–9 лет — Ав — средней степени выраженности, АвП<sub>50</sub> — выраженной степени; 10–14 лет — Ав — выраженной степени, АвП<sub>50</sub> — выраженной степени; 15–17 лет — Ав — выраженной степени, АвП<sub>50</sub> — средней степени выраженности.

ре преобладал удельный вес детей в возрасте 1–4 года (45,7 %), в 2019 г. — удельный вес детей в возрасте 5–9 лет (42,9 %). Несмотря на снижение удельного веса детей в возрасте 1–4 года с 45,7 до 35,7 %, статистически значимых различий возрастной структуры первичной заболеваемости БА детского населения, проживающего на территории АвП<sub>50</sub>, в 2011

и 2019 гг. не установлено (Chi-square test:  $\chi^2 = 2,5, p_{2011/2019} > 0,05$ ).

С 2011 по 2019 г. удельный вес детей в возрасте 5–9 лет, проживающих на территории, находящейся под воздействием загрязнения только от автотранспорта (Ав), снизился с 54,2 до 39,4 %. Статистически значимых различий изменения возрастной структуры пер-

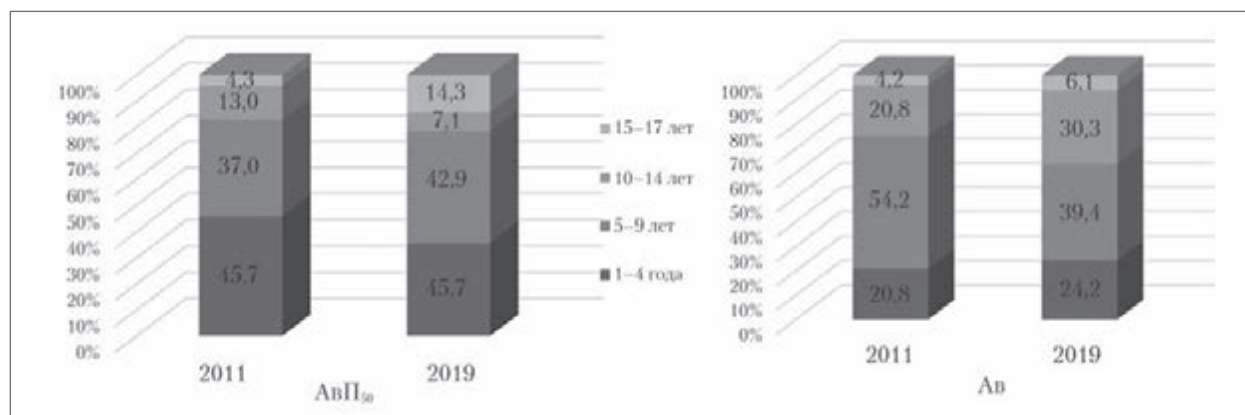


Рисунок 1 — Возрастная структура первичной заболеваемости БА детского населения, проживающего на территории АвП<sub>50</sub> и Ав

вичной заболеваемости БА детского населения, проживающего на территории Ав, в 2011 и 2019 гг. также не установлено ( $\chi^2 = 1,3, p_{2011/2019} > 0,05$ ).

Динамика общей заболеваемости БА детского населения жилой территории, находящейся под воздействием загрязнения от автотранспорта и промышленности (АвП<sub>50</sub>), характеризовалась выраженной тенденцией снижения в возрастных группах 1–4 года, 5–9 лет и ростом в возрастных группах 10–14 и 15–17 лет (таблица 2). За анализируемый период наибольший рост общей заболеваемости наблюдался в возрастной группе 15–17 лет, в которой общая заболеваемость БА увеличилась с 2733,8 до 3385,1 случаев на 100 тыс. населения (на 23,8 %), тенденция динамики соответствует средней степени выраженности (СМТ<sub>пр/уб</sub> = +2,7). Наибольшее снижение общей заболеваемости БА детей, проживающих на территории АвП<sub>50</sub>, отмечено в возрастной группе 1–4 года, уровень которой снизился с 1117,0 до 349,1 случаев на 100 тыс. населения (на 68,7 %). Среднего-

довой многолетний темп убыли достигал 13,5 и свидетельствовал о выраженной тенденции снижения общей заболеваемости БА детей, проживающих на территории АвП<sub>50</sub>.

За период с 2011 по 2019 г. динамика общей заболеваемости БА детского населения на жилой территории, находящейся под воздействием загрязнения только от автотранспорта (Ав) в возрастных группах 5–9 и 10–14 лет, характеризовалась тенденцией к снижению средней степени выраженности, а в возрастных группах 1–4 года и 15–17 лет тенденцией к увеличению средней степени выраженности. Наибольшее снижение общей заболеваемости БА (СМТ<sub>пр/уб</sub> = –3,7) на данной территории отмечено в возрастной группе 10–14 лет — на 26,3 % (с 2967,4 до 2186,7 случаев на 100 тыс. населения), наибольший рост — на 12,8 % в возрастной группе 1–4 года (с 363,9 до 410,4 случаев на 100 тыс. населения, СМТ<sub>пр/уб</sub> = +1,5).

Анализ возрастной структуры общей заболеваемости БА детского населения показал, что в 2011 и 2019 г. преобладал удельный вес детей

Таблица 2 — Динамика общей заболеваемости бронхиальной астмой детского населения, проживающего на территориях с загрязнением от автотранспорта и промышленности, по возрастным группам

Год	Общая заболеваемость БА (на 100 тыс. населения), Р ± m							
	1–4 года		5–9 лет		10–14 лет		15–17 лет	
	Ав	АвП <sub>50</sub>	Ав	АвП <sub>50</sub>	Ав	АвП <sub>50</sub>	Ав	АвП <sub>50</sub>
2011	363,9± 97,1	1117,0± 175,6	2057,4± 226,2	2570,0± 267,4	2967,4± 275,0	2931,0±2 99,4	2707,0± 323,8	2733,8± 357,1
2012	370,6± 95,5	1335,5± 189,5	1697,0± 202,6	2642,3± 264,7	2724,4± 262,2	2933,5± 287,6	2958,3± 345,9	2324,5± 324,9
2013	352,6± 90,9	1338,2± 186,1	1816,0± 205,1	2733,5± 265,6	2530,3± 252,3	3164,4± 299,6	3401,4± 373,8	2252,0± 324,8
2014	509,1± 105,9	1224,0± 177,4	1770,7± 198,7	2742,9± 261,5	2692,5± 256,8	2962,7± 290,4	2928,5± 349,9	2729,9± 365,6
2015	635,9± 115,7	752,7± 139,2	1751,4± 192,9	3025,7± 273,1	2792,9± 265,0	3049,3± 297,3	2263,2± 304,5	2496,1± 355,8
2016	539,7± 103,6	564,2± 120,0	1988,1± 211,0	2707,4± 257,0	2794,7± 262,7	3152,0± 307,1	2694,9± 329,7	3217,4± 402,0
2017	411,4± 89,6	425,4± 106,1	1636,5± 177,1	2245,5± 231,5	2383,4± 245,5	3013,5± 299,8	3291,5± 371,3	3173,0± 396,5
2018	545,1± 106,6	380,6± 101,5	1529,2± 168,6	1941,0± 213,6	1981,8± 212,8	3315,4± 309,4	3156,1± 363,5	3839,5± 460,0
2019	410,4± 91,6	349,1± 100,6	1676,7± 176,2	1643,6± 196,2	2186,7± 219,6	3135,9± 297,0	3018,5± 355,3	3385,1± 426,0
СМТ <sub>пр/уб</sub>	+1,5	–13,5	–2,5	–5,4	–3,7	+0,8	+1,4	+2,7

Примечание — Тенденция динамики: 1–4 года — Ав — средней степени выраженности, АвП<sub>50</sub> — выраженной степени; 5–9 лет — Ав — средней степени выраженности, АвП<sub>50</sub> — выраженной степени; 10–14 лет — Ав — средней степени выраженности, АвП<sub>50</sub> — умеренной степени выраженности; 15–17 лет — Ав — средней степени выраженности, АвП<sub>50</sub> — средней степени выраженности.



в возрасте 10–14 лет, который был характерен как для детского населения, проживающего на жилой территории, находящейся под воздействием загрязнения от автотранспорта и промышленности (2011 г. — 33,2 %, 2019 г. — 43,2 %), так и под воздействием загрязнения только от автотранспорта (2011 г. — 40,9 %, 2019 г. — 35,1 %) (рисунок 2).

Следует отметить статистически значимое различие возрастной структуры общей заболеваемости БА детского населения в зависимости от территорий проживания в 2011 г. (Chi-square test:  $\chi^2 = 15,87$ ,  $p_{2011\text{АвП}_{50}/\text{Ав}} < 0,01$ ), в 2019 г. статистически значимых различий не установлено (Chi-square test:  $\chi^2 = 4,47$ ,  $p_{2011\text{АвП}_{50}/\text{Ав}} > 0,05$ ).

Анализ возрастной структуры общей заболеваемости БА детского населения с 2011 по 2019 г., проживающего на жилой территории, находящейся под воздействием загрязнения от автотранспорта и промышленности (АвП<sub>50</sub>), показал увеличение удельного веса детей в возрасте 10–14 лет с 33,2 до 43,2 % и в возрасте 15–17 лет — с 20,4 до 24,4 %. Установлены статистически значимые различия изменения возрастной структуры общей заболеваемости БА детского населения, проживающего на территории АвП<sub>50</sub>, в 2011 и 2019 гг. (Chi-square test:  $\chi^2 = 17,46$ ,  $p_{2011/2019} < 0,001$ ).

С 2011 по 2019 г. удельный вес детей в возрасте 10–14 лет в структуре общей заболеваемости БА, проживающих на территории, находящейся под воздействием загрязнения только от автотранспорта (Ав), снизился с 40,9 до 35,1 %. Статистически значимых различий изменения возрастной структуры общей заболеваемости БА детского населения, проживающего на территории

Ав, в 2011 и 2019 гг. не установлено (Chi-square test:  $\chi^2 = 2,68$ ,  $p_{2011/2019} > 0,05$ ).

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. За анализируемый период установлены различия тенденций динамики первичной и общей заболеваемости БА детского населения в зависимости от возраста и территории проживания.

2. Снижение уровня первичной заболеваемости БА отмечалось в возрастных группах детей 1–4 года, 5–9 и 10–14 лет, проживающих на территории АвП<sub>50</sub>, и в возрастной группе 5–9 лет детей, проживающих на территории Ав, тенденции динамики которых характеризовались различной степенью выраженности. Тенденция динамики снижения выраженной степени наблюдалась в возрастных группах 1–4 года (СМТ<sub>пр/уб</sub> АвП<sub>50</sub> = –16,0 %), 5–9 лет (СМТ<sub>пр/уб</sub> АвП<sub>50</sub> = –14,2 %), 10–14 лет (СМТ<sub>пр/уб</sub> АвП<sub>50</sub> = –20,9 %), проживающих на территории АвП<sub>50</sub>, и средней степени выраженности (СМТ<sub>пр/уб</sub> Ав = –3,7 %) в возрастной группе детей 5–9 лет, проживающих на территории Ав.

Увеличение уровня первичной заболеваемости БА отмечалось в возрастной группе детей 15–17 лет, проживающих на территории АвП<sub>50</sub>, и в возрастных группах детей 1–4 года, 10–14 и 15–17 лет, проживающих на территории Ав, тенденции динамики которых также характеризовались различной степенью выраженности. Тенденция динамики увеличения средней степени выраженности наблюдалась в возрастной группе 15–17 лет детей, проживающих на территории АвП<sub>50</sub> (СМТ<sub>пр/уб</sub> = +2,1 %), и возрастной группе 1–4 года детей, проживающих на территории Ав (СМТ<sub>пр/уб</sub> Ав = +3,0 %). Тенденция динамики увеличения выраженной

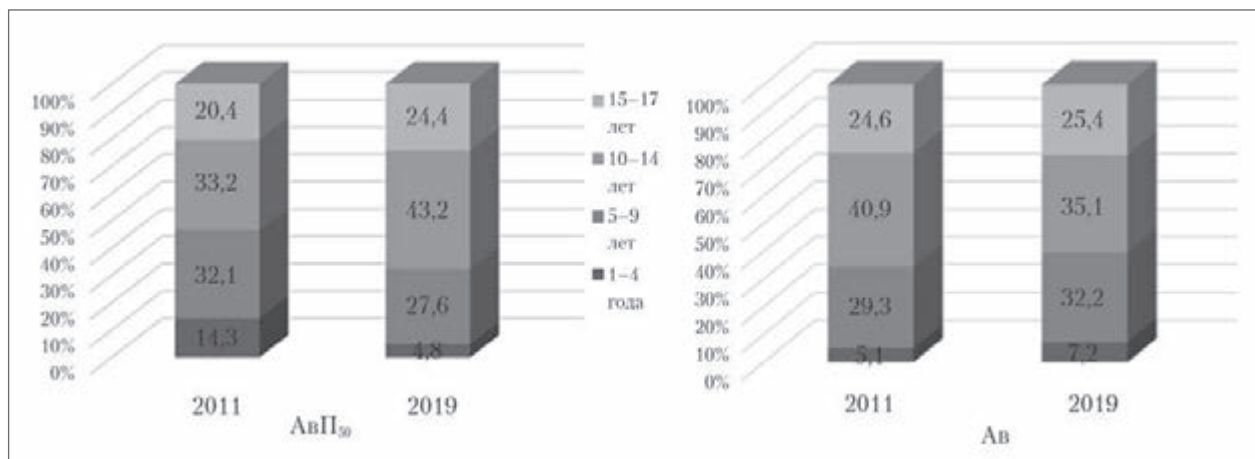


Рисунок 2 — Возрастная структура общей заболеваемости БА детского населения, проживающего на территории АвП<sub>50</sub> и Ав

степени отмечалась только у детей, проживающих на территории Ав в возрастных группах 10–14 лет ( $СМТ_{пр/уб} Ав = +7,0 \%$ ) и 15–17 лет ( $СМТ_{пр/уб} Ав = +10,1 \%$ ).

3. В возрастной структуре первичной заболеваемости БА детского населения в 2011 г. на территории АвП<sub>50</sub> преобладал удельный вес детей в возрасте 1–4 года (45,7 %), на территории Ав — удельный вес детей в возрасте 5–9 лет (54,2 %). В 2019 году в возрастной структуре первичной заболеваемости БА на территориях АвП<sub>50</sub> и Ав преобладали дети в возрасте 5–9 лет, удельный вес которых соответственно составил 42,9 и 39,4 %.

4. Снижение уровня общей заболеваемости БА отмечалось в возрастных группах детей 1–4 года, 5–9 лет, проживающих на территории АвП<sub>50</sub>, и в возрастных группах 5–9 и 10–14 лет, проживающих на территории Ав, тенденции динамики которых характеризовались различной степенью выраженности. Тенденция динамики снижения выраженной степени наблюдалась в возрастных группах детей 1–4 года ( $СМТ_{пр/уб} АвП_{50} = -13,5 \%$ ), 5–9 лет ( $СМТ_{пр/уб} АвП_{50} = -5,4 \%$ ), проживающих на территории АвП<sub>50</sub>, и средней степени выраженности в возрастных группах детей 5–9 лет ( $СМТ_{пр/уб} Ав = -2,5 \%$ ), 10–14 лет ( $СМТ_{пр/уб} Ав = -3,7 \%$ ), проживающих на территории Ав.

Увеличение уровня общей заболеваемости БА отмечалось в возрастных группах детей 10–14 и 15–17 лет, проживающих на территории АвП<sub>50</sub>, и в возрастных группах детей 1–4 года и 15–17 лет, проживающих на территории Ав, тенденции динамики которых также характеризовались различной степенью выраженности. Тенденция динамики увеличения средней степени выраженности наблюдалась в возрастной группе детей 15–17 лет, проживающих на территории АвП<sub>50</sub> ( $СМТ_{пр/уб} АвП_{50} = +2,7 \%$ ), и в возрастных группах детей 1–4 года ( $СМТ_{пр/уб} Ав = +1,5 \%$ ) и 15–17 лет ( $СМТ_{пр/уб} Ав = +1,4 \%$ ), проживающих на территории Ав. Тенденция динамики увеличения умеренной степени отмечалась только у детей в возрастной группе 10–14 лет, проживающих на территории АвП<sub>50</sub> ( $СМТ_{пр/уб} АвП_{50} = +0,8 \%$ ).

5. В возрастной структуре общей заболеваемости БА детского населения в 2011 и 2019 гг. преобладал удельный вес детей в возрасте 10–14 лет, который был характерен как для детского населения, проживающего на жилой территории, находящейся под воздействием загрязнения от автотранспорта и промышленности (2011 г. — 33,2 %, 2019 г. — 43,2 %), так и под воздействием загрязнения только от автотранспорта (2011 г. — 40,9 %, 2019 г. — 35,1 %).

### Список цитированных источников

1. Гиндюк, Л. Л. Организация социально-гигиенического мониторинга бронхиальной астмы детского населения в Республике Беларусь / Л. Л. Гиндюк, И. Н. Мороз // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2021. — № 2(107). — С. 56–62.
2. Некоторые аспекты патогенеза бронхиальной астмы / Л. С. Мадиева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2020. — № 2. — С. 162.
3. Хелимская, И. В. Бронхиальная астма и аллергическая патология — два звена единого процесса / И. В. Хелимская, С. А. Алексеенко // Дневник казанской медицинской школы. — 2013. — № 1(1). — С. 40–42.
4. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков / Л. С. Намазова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6, № 3. — С. 59–65.
5. Особенности течения бронхиальной астмы у девочек / М. Н. Джураев [и др.] // Науч.-практ. журнал Таджикского института последипломной подготовки медицинских кадров. — 2014. — № 4. — С. 99–101.
6. Минина, Е. С. Бронхиальная астма у детей: особенности лечения и реабилитации : монография / Е. С. Минина, В. И. Новикова. — Витебск : ВГМУ, 2017. — 275 с.
7. Скрипникова, Р. С. Бронхиальная астма. причины, симптомы, виды, профилактика астмы / Р. С. Скрипникова, В. В. Савчук // Вестн. науч. общества студентов, аспирантов и молодых ученых. — 2017. — № 4. — С. 78–85.



## Dynamics of Primary and total of bronchial asthma morbidity in of pediatric population different age groups

*Hindziuk L. L., Moroz I. N.*

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

The increase in the incidence and prevalence of bronchial asthma in the children's population over the past decades indicates a deterioration in the health of children and a decrease in the quality of life of the patient and his relatives. This, in turn, makes it necessary to monitor the health status of the child population in order to assess, control and predict the development of bronchial asthma. The article presents one of the monitoring stages — an analysis of the age dynamics of the incidence and prevalence of bronchial asthma in the children's population of Minsk for 2011–2019. The differences in the levels of incidence and prevalence were established and the long-term trend of the dynamics of the indicators of bronchial asthma of the child population in the age groups in the studied territories was assessed. An assessment of the long-term trend in the dynamics of the incidence and prevalence of bronchial asthma in children of different age groups is given.

**Keywords:** bronchial asthma, incidence, prevalence, child population, trends.

*Поступила 10.06.2022*

УДК 616.89-008.47/.48-053.6-079:159.922-084

## ДОНОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ КАК ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕВИАНТНОСТИ ПОДРОСТКОВ

*Волох Е. В., Копытов А. В., Гиндюк А. В.*

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

**Реферат.** В статье затрагивается проблема растущей распространенности отклоняющегося поведения современных подростков. При этом среди различных групп подростков вероятность реализации рискованных поведенческих моделей неравнозначна. В результате комплексного анализа склонности к девиантности в группах подростков с наличием и отсутствием когнитивных и поведенческих нарушений, таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности, установлена прямая корреляционная связь между изучаемыми явлениями. Полученные данные подчеркивают прогностическую значимость донозологической диагностики синдрома дефицита внимания и гиперактивности как явления, характеризующего особенности выбора формы поведения растущего организма и как персонализированный ресурс управления их здоровьем.

**Ключевые слова:** подростки, девиантное поведение, синдром дефицита внимания и гиперактивности, донозологическая диагностика, медицинская профилактика.

**Введение.** Проблема состояния нервно-психического здоровья современных подростков всего мира приобретает в последнее время исключительно важное значение и в первую очередь в связи с крайне неблагоприятными тенденциями в развитии различных форм психической патологии и предпатологических состояний [1, 2]. Отмечен значительный рост

заболеваемости психическими расстройствами за последние годы среди подростков 15–17 лет по сравнению с детской популяцией [1, 2]. Одним из наиболее распространенных заболеваний детского и подросткового населения является синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). При этом СДВГ является не только медицинской проблемой, но и социаль-

ной, так как повышенная раздражительность и импульсивность, психомоторные проявления, недостаточный самоконтроль препятствуют детям и подросткам с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) адаптироваться к жизни в обществе, следовать установленным социальным нормам и правилам, усваивать школьную программу [3, 4]. При этом в ряде случаев типичные для СДВГ поведенческие нарушения могут усугубляться, приобретая формы поведения с наличием признаков девиантности, в том числе и в качестве фоновых факторов криминальной активности [5, 6]. Частота правонарушений, совершенных подростками с СДВГ, увеличивается в 2–3 раза, в сравнении с подростками без данного заболевания [6]. Так, в Соединенных Штатах распространенность СДВГ среди находящихся под стражей несовершеннолетних составляет от 16 % у юношей до 21 % у девушек, а в Германии распространенность данного заболевания у обследованной группы заключенных юношей составляет 45 % [5].

Одним из перспективных направлений в решении проблемы девиантности подростков является донозологическая гигиеническая диагностика, которая позволяет выявлять отклонения в состоянии здоровья человека на стадии предпатологии и проводить своевременную их коррекцию на ранних этапах, в том числе путем минимизации влияния факторов риска [7].

**Цель работы** — анализ взаимосвязи между СДВГ и склонностью к девиантному поведению в подростковой среде для оптимизации мероприятий по медицинской профилактике нарушений поведения.

**Материалы и методы.** Выборка исследования представлена учащимися 5–11-х классов учреждений общего среднего образования и студентами первого курса учреждения высшего образования в возрастной группе 12–17 лет. Средний возраст респондентов составил 16,0 лет. В состав выборки вошли 193 лица обоего пола, из которых 32,1 % мужского пола и 67,9 % женского.

В рамках исследования социологическим методом изучались распространенность СДВГ и степень выраженности его проявлений, а также склонность к девиантным формам поведения подростков. Донозологическая диагностика СДВГ проводилась на основании данных, полученных при заполнении самоотчетов (для студентов), отчетов родителей (воспитателей) и классных руководителей респондентов (для учащихся учреждений общего образования) в виде трех опросников (родительская и учи-

тельская формы опросника Вандербиля, длинная родительская шкала Коннерса), оценка склонности к девиантному поведению производилась по А. Н. Орелу.

Анкетирование являлось анонимным и проводилось после письменного информированного согласия респондентов либо их законных представителей.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием табличного редактора Microsoft Office Excel, статистический программы Statistica 10,0. Для сравнения двух независимых групп по качественному признаку использованы критерии  $\chi^2$  Пирсона, Фишера ( $F$ ), уровень статистической значимости  $p = 0,05$ . Анализ наличия взаимосвязей изучаемых показателей проведен с использованием расчета коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ), уровень статистической значимости  $p = 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных материалов позволил установить, а также оценить наличие и степень проявления СДВГ среди респондентов. Согласно данным опросника Коннерса, наличие СДВГ различной степени выраженности выявлено у 82 участников исследования (42,5 %), соответственно — полное отсутствие дефицита внимания и гиперактивности наблюдается у 111 опрошенных всей выборки (57,5 %). Установлена следующая распространенность степеней проявлений дефицита внимания и гиперактивности среди опрошенных: умеренно выраженные эмоциональные, поведенческие проблемы и проблемы успеваемости отмечены у 10,4 % респондентов, выраженные симптомы СДВГ — у 32,1 %.

Согласно данным, полученным при анализе родительской формы опросника Вандербиля, наличие дефицита внимания отмечено у 18,1 % опрошенных, что соответствует мировым тенденциям распространенности данного явления в детской и подростковой популяции. Признаки гиперактивности и импульсивности отмечены у 11,9 % респондентов. Учительский опросник Вандербиля показал более низкую распространенность отдельных проявлений СДВГ среди опрошенных, за исключением проявлений негативизма (реакций оппозиции). Так, субшкала дефицита внимания (ДВ) выявила данное состояние у 12,9 % респондентов, субшкала гиперактивности и импульсивности (ГА/И) — у 7,9 %. По анализу данных учительских опросников отмечено, что у 25,2 % респондентов выражены проявления реакций оппозиции (РО).



Оценка выраженности проявлений СДВГ согласно родительской форме Вандербильта выявила, что 51,4 % респондентов с дефицитом внимания имеют легкую степень тяжести, 37,1 % — среднюю и 11,4 % — тяжелую степень проявлений. По учительскому опроснику: ДВ — 52,0, 24,0 и 24,0 % соответственно, ГА/И — 60,0, 20,0 и 20,0 % соответственно. На долю реакций протеста (оппозиции) в легкой степени тяжести пришлось 72,9 % лиц с наличием таковых признаков, 18,8 % — с проявлениями средней тяжести и 8,3 % — с тяжелыми.

Для сравнительного анализа наличия и выраженности социально опасного поведения респондентов выборка разделена на три группы методом направленного отбора по качественному признаку: респонденты с отсутствием симптомов СДВГ по шкале Коннерса (Коннерс–), с наличием умеренно-выраженных (Коннерс+) и выраженных проявлений данной патологии (Коннерс++).

По всем семи шкалам опросника А. Н. Орела имеются статистически значимые различия качественных показателей, характеризующих готовность к реализации отдельных форм отклоняющегося поведения среди респондентов трех указанных выше групп.

Слабость волевого контроля эмоциональной сферы, проявляющаяся нежеланием или неспособностью контролировать поведенческие проявления эмоциональных реакций, чаще устанавливалась у несовершеннолетних с гиперактивностью и нарушениями внимания (50,0 и 37,1 % в группах респондентов с нарастанием выраженности данного заболевания против 9,0 % группы опрошенных без СДВГ). Встречаемость поведения, характеризующегося жестким самоконтролем любых поведенческих эмоциональных реакций, закономерно чаще в группе опрошенных без СДВГ (73,9 %), чем с данной патологией (25,0 и 33,9 % в группах респондентов с нарастанием выраженности данного заболевания соответственно) ( $\chi^2 = 39,7$ ,  $p = 0,001$ ).

Таблица 1 — Доля респондентов с различной выраженностью склонности к асоциальному поведению представителей изучаемых групп

Группа	Склонность к отрицанию общепринятых норм			Всего абс, %
	Отсутствие абс, %	Наличие склонности абс, %	Чрезвычайная выраженность склонности абс, %	
Коннерс–	76 (68,5 %)	31 (27,9 %)	4 (3,6 %)	111 (100 %)
Коннерс+	7 (35,0 %)	10 (50,0 %)	3 (15,0 %)	20 (100 %)
Коннерс++	28 (45,2 %)	25 (40,3 %)	9 (14,5 %)	62 (100 %)
Всего	111 (57,5 %)	66 (34,2 %)	16 (8,3 %)	193 (100 %)

Склонность к отрицанию общепринятых норм и ценностей статистически значимо чаще отмечается у респондентов с СДВГ различной степени выраженности ( $\chi^2 = 16,1$ ,  $p = 0,003$ ) (таблица 1).

Готовность реализовать аддиктивное поведение также статистически значимо чаще определялось у респондентов с наличием дефицита внимания и гиперактивности: в 1,7 раза чаще при умеренно-выраженном СДВГ и в 2,6 раза чаще при выраженном СДВГ, чем у опрошенных без данной патологии ( $\chi^2 = 9,4$ ,  $p = 0,009$ ) (рисунок 1).

Среди всех респондентов со склонностью к агрессии и насилию 68,4 % детей и подростков имеют симптомы СДВГ различной степени выраженности (суммарно умеренно-выраженные и выраженные признаки) ( $\chi^2 = 15,7$ ,  $p = 0,003$ ). Показатели склонности к самоповреждающему и саморазрушающему поведению характеризуют готовность реализовать различные формы аутоагрессивного поведения, что проявляется низкой ценностью собственной жизни, склонностью к риску, выраженной потребностью в острых ощущениях. Аутоагрессивные характеристики поведения опрошенных отмечены у 16,2 % респондентов без СДВГ и в 2,2 раза чаще у респондентов с умеренно-выраженными (35,0 %) и в 2,4 раза чаще — с выраженными проявлениями (38,7 %) синдрома дефицита внимания и гиперактивности ( $\chi^2 = 21,5$ ,  $p = 0,001$ ) (рисунок 2).

Готовность к противоправным действиям также более присуща детям и подросткам с СДВГ, как и другие формы девиантного поведения, описанные выше. При этом риск делинквентности увеличивается с выраженностью проявлений СДВГ ( $\chi^2 = 19,3$ ,  $p = 0,001$ ) (таблица 2).

Кроме того, установлены статистически значимые различия количественных показателей склонности к отклоняющимся формам поведения в виде средних значений (в баллах) по всем шкалам опросника А. Н. Орел в указанных выше группах респондентов (таблица 3).

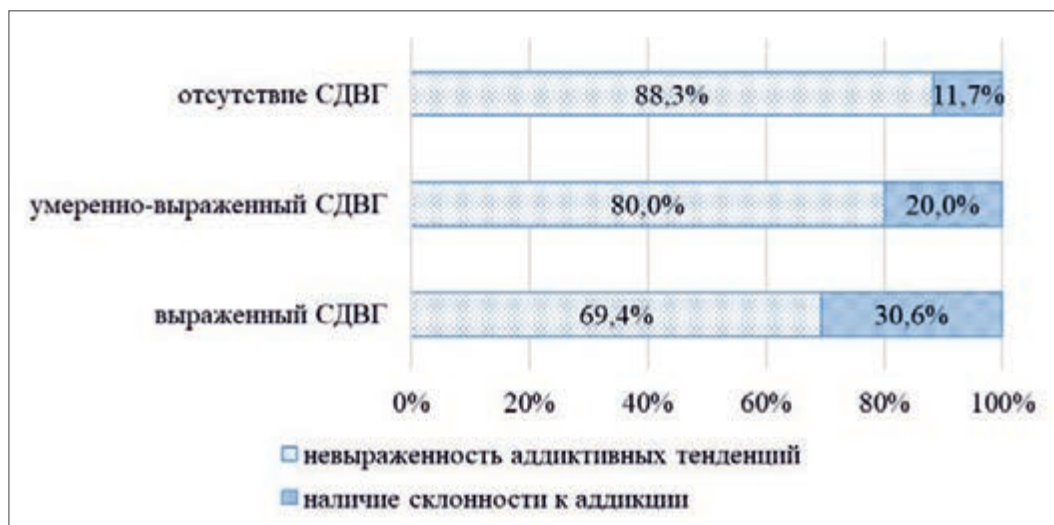


Рисунок 1 — Распространенность склонности к зависимым формам поведения среди респондентов с учетом наличия СДВГ



Рисунок 2 — Распространенность склонности к агрессивным формам поведения среди респондентов с учетом наличия СДВГ

Таблица 2 — Доля респондентов с различной выраженностью склонности к противоправному поведению среди представителей изучаемых групп

Группа	Склонность к делинквентным формам поведения			Всего, абс (%)
	Отсутствие, абс (%)	Наличие склонности, абс (%)	Высокая готовность к реализации делинквентного поведения, абс (%)	
Коннерс–	87 (78,4 %)	22 (19,8 %)	2 (1,8 %)	111 (100 %)
Коннерс+	12 (60,0 %)	6 (30,0 %)	2 (10,0 %)	20 (100 %)
Коннерс++	30 (48,4 %)	24 (38,7 %)	8 (12,9 %)	62 (100 %)
Всего	129 (66,8 %)	52 (26,9 %)	12 (6,2 %)	193 (100 %)

Таблица 3 — Средние значения по разделам опросника А. Н. Орел среди опрошенных с учетом результатов диагностики СДВГ

Шкала	Группа	Среднее значение, баллы (M)	Стандартная ошибка ( $\pm m$ )	Статистическая значимость (p)
Установка на социальную желательность (служебная шкала)	Коннерс–	65,8	1,05	0,021
	Коннерс+	61,3	2,30	
	Коннерс++	61,7	1,10	
Склонность к преодолению норм и правил	Коннерс–	43,4	1,02	0,001
	Коннерс+	52,2	2,27	
	Коннерс++	49,5	1,28	
Склонность к аддиктивному поведению	Коннерс–	38,8	0,81	0,001
	Коннерс+	42,9	2,02	
	Коннерс++	44,5	1,27	
Склонность к самоповреждающему и саморазрушающему поведению	Коннерс–	38,9	1,21	0,001
	Коннерс+	44,8	2,73	
	Коннерс++	49,0	1,68	
Склонность к агрессии и насилию	Коннерс–	37,7	0,93	0,001
	Коннерс+	42,9	1,43	
	Коннерс++	46,8	1,29	
Волевой контроль эмоциональных реакций	Коннерс–	45,2	0,92	0,001
	Коннерс+	57,3	2,33	
	Коннерс++	55,3	1,54	
Склонность к деликвентному поведению	Коннерс–	42,6	0,76	0,001
	Коннерс+	48,3	1,78	
	Коннерс++	50,0	1,13	

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязи перечисленных выше изучаемых параметров. Установлена прямая средней силы связь СДВГ со склонностью к преодолению норм и правил ( $r = 0,43, p < 0,01$ ), склонностью к аддиктивному поведению ( $r = 0,31, p < 0,01$ ), склонностью к самоповреждающему и саморазрушающему поведению ( $r = 0,36, p < 0,01$ ), склонностью к агрессии и насилию ( $r = 0,44, p < 0,01$  в группе респондентов с семейным воспитанием и  $r = 0,30, p < 0,05$  — с интернатным воспитанием), склонностью к деликвентному поведению ( $r = 0,53, p < 0,01$  в группе респондентов с семейным воспитанием и  $r = 0,39, p < 0,01$  — с интернатным воспитанием), с недостаточным контролем эмоциональных реакций ( $r = 0,67, p < 0,01$ ).

**Заключение.** Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выявить особенности поведения современных подростков с учетом диагностики СДВГ:

1) полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком уровне распространенности СДВГ среди представителей выборки исследования (до 42,5 %) детей и подростков в зависимости от методики донозологической диагностики СДВГ;

2) установлены статистически значимые различия в готовности к реализации отдельных форм отклоняющегося поведения среди респондентов трех групп исследования: слабость волевого контроля эмоциональной сферы, склонность к отрицанию общепринятых норм и ценностей, к агрессии (аутоагрессии) и насилию, готовность реализовать аддиктивное и деликвентное поведение чаще отмечались у респондентов с СДВГ различной степени выраженности;

3) выявлена прямая корреляционная связь между изучаемыми явлениями: всеми моделями девиантного поведения и наличием проявлений синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Выявленные особенности психического здоровья и закономерности нарушений поведения современных подростков подчеркивают необходимость проведения дальнейшего исследования в данном направлении с выявлением факторов риска, способствующих нарушению детьми и подростками социально принятых норм и правил. Но уже на данном этапе установлено, что дети и подростки с СДВГ являются группой риска нарушений поведения и соответственно являются целевой группой для проведения комплекса персонализированных медицинских профилактических мероприятий.

**Список цитированных источников**

1. Зорина, И. Г. Проблемные вопросы психоэмоционального статуса и перспектива донозологической диагностики нервно-психических заболеваний у школьников / И. Г. Зорина, В. В. Макарова // Стратегия научно-технологического развития России: проблемы и перспективы реализации : монография. — Петрозаводск : Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская Ирина Игоревна), 2021. — С. 111–130.
2. United Nations Children’s Fund, The State of the World’s Children 2021: On My Mind — Promoting, protecting and caring for children’s mental health. — UNICEF, New York. — 2021. — 259 p. — Mode of access: <https://www.unicef.org/eca/media/18046/file/Full%20report.pdf>. — Date of access: 08.06.2022.
3. Маткеева, А. Т. Факторы риска у детей с СДВГ в сочетании с соматической патологией / А. Т. Маткеева, М. Е. Ашералиев, Г. Ш. Маймерова // Бюллетень науки и практики. — 2020. — Т. 6, № 5. — С. 120–127.
4. Катунова, В. В. Причины снижения учебной мотивации у учащихся с синдромом дефицита внимания (и гиперактивности) / В. В. Катунова // Современная зарубежная психология. — 2019. — Т. 8, № 2. — С. 56–66.
5. Чэпмэн, Д. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у несовершеннолетних правонарушителей в Соединенных штатах Америки / Д. Чэпмэн, Е. Л. Григоренко // Вестник поморского университета. Сер. : Естественные науки. — 2010. — № 3. — С. 90–95.
6. Hartvig, P. AD/HD and criminality: Differential diagnostic and therapeutic/prophylactic aspects (A general literature study and a description of Norwegian challenges in the field) / P. Hartvig // Психология и право. — 2011. — № 2. — С. 143–153.
7. Солтан, М. М. Донозологическая диагностика и профилактика дисбиотических нарушений : учеб.-метод. пособие / М. М. Солтан. — Минск : БГМУ, 2016. — 36 с.

## **Prenosological diagnosis of adhd as the basis for personalized medical prevention of adolescent deviancy**

*Volakh E. V., Kopytov A. V., Hindziuk A. V.*

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

This article addresses the problem of the growing prevalence of deviant behavior of modern adolescents. Moreover, among various groups of adolescents, the likelihood of implementing risky behavioral models is unequal. As a result of a comprehensive analysis of the tendency to deviancy in groups of adolescents with the presence and absence of cognitive and behavioral disorders such as attention deficit hyperactivity disorder, as well as those raised in various social conditions, a direct correlation relationship between the studied phenomena was established. The findings highlight the predictive significance of the prenosological diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder as a phenomenon characterizing the features of the choice of the form of behavior of a growing organism and as a personalized resource for managing their health.

**Keywords:** adolescents, deviant behavior, attention deficit hyperactivity disorder, prenosological diagnostics, medical prevention.

*Поступила 10.06.2022*





УДК 616.944-022.7:579.842.16]-078.088.7

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В БАКТЕРИАЛЬНЫХ КУЛЬТУРАХ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Руденкова Т. В., Костюк С. А., Горбич Ю. Л., Полуян О. С., Глинкина Т. В., Лямцева А. К.

Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В бактериальных культурах *Klebsiella pneumoniae* проведено выявление генетических детерминант устойчивости возбудителя к антибактериальным лекарственным средством группы карбапенемов:  $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{IMP}$ ,  $bla_{VIM}$ . В изученных бактериальных культурах *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 348$ ) установлена высокая частота выявления генетических детерминант устойчивости  $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$  (93,10 %,  $n = 324$ ). Присутствия генов резистентности  $bla_{IMP}$  и  $bla_{VIM}$  в изученных бактериальных культурах *Klebsiella pneumoniae* не было выявлено. Генетические детерминанты устойчивости были выявлены в бактериальных культурах *Klebsiella pneumoniae* как в моноварианте (KPC-моно, OXA-моно, NDM-моно), так и в варианте одновременного присутствия нескольких генетических детерминант устойчивости в одном образце (KPC + OXA; KPC + NDM; OXA + NDM; KPC + OXA + + NDM). Дальнейшие исследования и анализ данных дадут возможность оптимизировать схемы эмпирического и направленного антибактериального лечения, снизить вероятность неблагоприятных исходов, а также уменьшить частоту необоснованного применения антибактериальных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** *Klebsiella pneumoniae*, бактериальные культуры, генетические детерминанты устойчивости, ПЦР.

**Введение.** *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) — широко распространенный условно-патогенный грамотрицательный микроорганизм, который является причиной развития у человека заболеваний органов дыхания, мочевыводящих путей, печени и др. Эффективность использования антибактериальных лекарственных средств (ЛС) ( $\beta$ -лактамы, аминогликозиды) для лечения инфекций, обусловленных присутствием *K. pneumoniae*, ограничивается широким распространением штаммов возбудителя, устойчивых к их действию. Распространение штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, играет важную роль в развитии сепсиса у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, приводит к увеличению смертности и затрат на здравоохранение [1, 2].

Можно выделить два основных пути эволюции бактериальных клеток, направленных на формирование устойчивости к антибактериальным ЛС: мутации в хромосомах и приобретение мобильных генетических элементов, содержащих детерминанты устойчивости. Возникновение мутаций в геноме микроорганизмов процесс случайный и передача данных генетических особенностей происходит вертикально, от материнской клетки дочерним. Распростра-

нение среди микроорганизмов мобильных генетических элементов, содержащих детерминанты устойчивости, происходит посредством механизма горизонтального переноса генов, т. е. путем обмена генетической информацией между клетками-соседями за счет процессов конъюгации, трансформации и трансдукции. Процесс передачи происходит стохастически внутри микробного сообщества между патогенными, условно-патогенными и непатогенными бактериями. Данный механизм позволяет бактериальной клетке объединять в себе несколько генов устойчивости или получать множество копий одного гена резистентности [3].

Плазмиды представляют собой внехромосомные, независимо реплицирующиеся, кольцевые, мобильные молекулы ДНК, которые способствуют распространению генетических детерминант устойчивости за счет механизма горизонтального переноса. Успешная циркуляция генов резистентности напрямую зависит от свойств плазмиды, с которой они конъюгированы, и определяется такими факторами, как скорость конъюгации, несовместимость с другими плазмидами, присутствующими в той же бактериальной клетке, стабильность. Кроме генетических детерминант устойчивости плазмиды

также содержат факторы вирулентности и системы привыкания, способствуя их стабилизации и сохранению в бактериальной клетке-носителе в условиях изменяющейся окружающей среды. Поэтому именно плазмиды, несущие генетические детерминанты резистентности, представляют собой одну из самых сложных проблем для противодействия распространению устойчивости к антибактериальным ЛС [3, 4].

Присутствие в бактериальной клетке генетических детерминант устойчивости (хромосомных или плазмидных), которые кодируют белки (ферменты), участвующие в процессах инактивации антибактериальных ЛС, позволяет их носителям доминировать и успешно распространяться в популяции [4, 5].

Обширный перечень генов устойчивости постоянно пополняется. Для *K. pneumoniae* развитие резистентности к антибактериальным ЛС ассоциировано с присутствием генов β-лактамаз ( $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{IMP}$ ,  $bla_{VIM}$ ), частота выявления которых варьирует в различных регионах, однако имеет стойкую тенденцию к увеличению во всем мире. К β-лактамазам относят большую группу ферментов, которые обладают способностью гидролизовать β-лактамы антибактериальные ЛС, тем самым обуславливая развитие резистентности к ним у бактерий. β-лактамазы делят на четыре молекулярных класса. Классы А, С и D относят к серин-β-лактамазам; металло-β-лактамазы, относят к классу В [4].

β-лактамазы OXA-типа названы так из-за их способности гидролизовать оксациллин (oxacillinases), их относят к молекулярному классу D. Для *K. pneumoniae* характерной является продукция двух типов ферментов OXA-типа: OXA-48 и OXA-54. Ген  $bla_{OXA-54}$  имеет хромосомную локализацию, поэтому его распространение в микробных сообществах происходит медленно. В то же время ген  $bla_{OXA-48}$  кодируется плазмидной ДНК и входит в состав транспозона Tn1999, что обеспечивает его быстрое распространение среди широкого спектра микроорганизмов за счет механизма горизонтального переноса [4, 5].

β-лактамазы KPC-типа (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* — карбапенемазы *K. pneumoniae*) относят к молекулярному классу А. Синтез и продукция ферментов KPC-типа контролируется плазмидным геном  $bla_{KPC}$ , который расположен в транспозоне семейства Tn3–Tn4401 — это мобильный генетический элемент, обладающий генами транспозазы (*tnpA*) и резольвазы (*tnpR*) в дополнение к двум неродственным инсерционным последовательностям (IS):

ISKpn6 и ISKpn7. Так как ген  $bla_{KPC}$  кодируется плазмидной ДНК это способствует его широкому распространению между разными видами микроорганизмов, так как данный транспозон способен встраиваться в плазмиды любых грамотрицательных бактерий [4, 5].

Для *K. pneumoniae* характерна продукция металло-β-лактамаз (MBL — metallo-β-lactamases) типов IMP, VIM, NDM. Ген  $bla_{IMP}$  кодируется плазмидной ДНК и в составе плазмид большого размера переносится микроорганизмами рода *Enterobacteriaceae*. Частота выявления изолятов, продуцирующих ферменты IMP-типа, намного меньше, чем изолятов продуцирующих другие β-лактамазы (KPC, VIM, NDM или OXA-48) [4].

Гены  $bla_{VIM}$  являются частью генной кассеты, включенной в интегрон класса 1, который дает им возможность с очень высокой эффективностью встраиваться в геном (в плазмиды или в хромосомы) других бактерий, тем самым способствуя их широкому распространению как среди разных клонов одного вида грамотрицательных микроорганизмов, так и среди других видов бактерий.

Гены  $bla_{NDM}$  переносятся более чем 10 видами плазмид. Кроме того, у микроорганизмов, несущих гены  $bla_{NDM}$ , с высокой частотой присутствуют также гены  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{SHV}$ ,  $bla_{CTX-M}$ , что приводит к появлению микроорганизмов с фенотипом множественной устойчивости [4, 5].

Мобильные генетические элементы (плазмиды, интегроны, транспозоны), в состав которых входят гены устойчивости, способны как независимо друг от друга проникать в бактериальные клетки, так и объединяться в массивы (модули) антибиотикорезистентных генов, экспрессия которых взаимосвязана, в результате чего при их распространении среди микроорганизмов происходит развитие устойчивости сразу к нескольким антибактериальным ЛС. Комбинация нескольких генов β-лактамаз различных классов в одном геноме очень эффективна, поскольку в результате микроорганизм приобретает устойчивость к широкому спектру антибактериальных ЛС [5].

Нерациональное использование антибактериальных ЛС и дезинфицирующих средств создает условия для появления и распространения микроорганизмов, устойчивых к их воздействию. Актуальных данных о распространении изолятов *K. pneumoniae*, несущих гены β-лактамаз ( $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{IMP}$ ,  $bla_{VIM}$ ), у пациентов с сепсисом в Беларуси в доступной медицинской литературе не представлено.

**Цель работы** — установить распространенность генов  $\beta$ -лактамаз ( $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{IMP}$ ,  $bla_{VIM}$ ) в бактериальных культурах *K. pneumoniae* от пациентов с сепсисом.

**Материалы и методы.** В качестве биологического материала для проведения молекулярно-биологических исследований использовали бактериальные культуры *K. pneumoniae*, полученные в ходе бактериологического исследования гемокультур пациентов с сепсисом ( $n = 351$ ). В качестве отрицательного контроля использовали бактериальные культуры, в которых с применением бактериологического метода не была выявлена *K. pneumoniae* ( $n = 5$ ).

Для проведения молекулярно-биологических исследований проводили взятие материала с поверхности плотной питательной среды для культивирования *K. pneumoniae* с использованием одноразовых стерильных зондов. Полученный материал помещали в пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл, содержащую 200 мкл транспортной среды с муколитиком («АртБиоТех», Беларусь). При необходимости пробирки замораживали и оставляли для хранения при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ .

Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов «АртДНК легкий» («АртБиоТех», Беларусь). Полученную ДНК использовали для постановки полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Для подтверждения присутствия в пробе ДНК *K. pneumoniae* проводили амплификацию специфических фрагментов генома возбудителя с использованием последовательностей праймеров, которые были взяты из литературных источников (таблица 1) [6, 7]:

Амплификацию ДНК проводили с использованием готовой смеси для ПЦР-РВ «2Х премикс для ПЦР-РВ» («Праймтех», РБ) на приборе «Rotor-Gene-6000» («Corbett research», Австралия). В состав амплификационной смеси при использовании праймеров Kl.pn.-1 были включены: 15,0 мкл «2Х премикс для ПЦР-РВ», 1,1 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров (прямого и обратного), 1,0 мкл интеркалирующего красителя ZUBR Green-1, 0,3 мкл  $\text{MgCl}_2$ , 7,5 мкл воды и 5 мкл ДНК.

При использовании праймеров Kl.pn.-2 в состав смеси были включены: 15,0 мкл «2Х премикс для ПЦР-РВ», 1,1 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров (прямого и обратного), 1,0 мкл интеркалирующего красителя ZUBR Green-1, 9,9 мкл воды и 3 мкл ДНК. Программа амплификации была универсальной: 1 цикл:  $94^{\circ}\text{C} - 5$  мин; 35 циклов:  $94^{\circ}\text{C} - 30$  с,  $55^{\circ}\text{C} - 30$  с,  $72^{\circ}\text{C} - 30$  с; 1 цикл:  $72^{\circ}\text{C} - 10$  мин.

Для идентификации уровней амплификации специфических и неспецифических фрагментов проводили анализ кривых плавления и электрофоретический анализ ампликонов.

В образцах выделенной ДНК, в которых методом ПЦР-РВ было подтверждено присутствие ДНК *K. pneumoniae*, проводили выявление приобретенных генов карбапенемаз групп KPC и OXA-48 с использованием набора реагентов «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» («АмплиСенс», РФ), а также приобретенных генов карбапенемаз класса металло- $\beta$ -лактамаз (МБЛ) (групп VIM, IMP и NDM) с использованием набора реагентов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» («АмплиСенс», РФ).

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ IBM SPSS 16.0.2.

Для описания частоты выявления признака приводили абсолютные ( $n$ ) и относительные (%) значения.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе результатов, полученных в ходе выявления специфических фрагментов ДНК *K. pneumoniae* в биологическом материале с применением метода ПЦР-РВ, было установлено присутствие ДНК возбудителя в 348 образцах (99,15 %). Данные, полученные при выявлении ДНК *K. pneumoniae* с применением различных пар праймеров и различных вариантов детекции результатов ПЦР, представлены в таблице 2.

Оценку результатов ПЦР-РВ проводили по нарастанию уровня флуоресцентного сигнала по каналу Green. Также для оценки результатов амплификации специфических фрагментов ДНК возбудителя дополнительно был проведен анализ кривых плавления. Во всех образцах идентифицированных как положи-

Таблица 1 — Последовательности праймеров для идентификации ДНК *K. pneumoniae*

Название	Последовательность	Источник
Kl.pn.-1-f	ATTTGAAGAGGTTGCAAACGAT	[6]
Kl.pn.-1-r	TTCACCTCTGAAGTTTTCTTGTGTTC	
Kl.pn.-2-f	TTCTTCTGCGTCGTTGCC	[7]
Kl.pn.-2-r	GCGATCACCTGGCTGAAAG	

Таблица 2 — Результаты выявления ДНК *K. pneumoniae* методом ПЦР

Вариант детекции (пара праймеров)	Количество положительных образцов, n (%)	
	Бактериальные культуры <i>K. pneumoniae</i> (n = 351)	Отрицательные контрольные образцы (n = 5)
ПЦР + анализ кривых плавления (праймеры Kl.pn.-1)	348 (99,15 %)	0 (0 %)
ПЦР + анализ кривых плавления (праймеры Kl.pn.-2)	348 (99,15 %)	0 (0 %)
ПЦР + электрофоретический анализ (праймеры Kl.pn.-1)	348 (99,15 %)	0 (0 %)
ПЦР + электрофоретический анализ (праймеры Kl.pn.-2)	348 (99,15 %)	0 (0 %)

тельные (т. е. содержащие ДНК *K. pneumoniae* (n = 348)) пик плавления ампликонов находился на уровне 87,5 °С при амплификации с праймерами Kl.pn.-1, и на уровне 88,4 при амплификации с праймерами Kl.pn.-2. Значительных дополнительных пиков на кривых плавления зафиксировано не было.

При электрофоретическом анализе ампликонов, полученных с использованием обоих пар праймеров (n = 696), были зафиксированы четкие полосы свечения на уровне, соответствующем массе специфического фрагмента, дополнительных полос неспецифических фрагментов выявлено не было.

В образцах отрицательного контроля (n = 5) амплификации фрагментов ДНК не было зафиксировано ни при проведении ПЦР-РВ, ни при анализе кривых плавления, ни при проведении электрофоретического анализа.

Таким образом, для дальнейших молекулярно-биологических исследований по выявлению генетических детерминант устойчивости β-лактамаз групп КРС, ОХА-48, VIM, IMP и NDM использовали 348 образцов, в которых с применением метода ПЦР-РВ было подтверждено присутствие ДНК *K. pneumoniae*. В данных образцах проводили выявление генов: *bla*<sub>ОХА-48</sub>, *bla*<sub>КРС</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>.

В ходе анализа полученных результатов в изученных образцах было выявлено присутствие КРС (34,48 % (n = 120)), ОХА-48 (75,00 % (n = 261)), NDM (60,06 % (n = 209)). Присутствия генов *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>VIM</sub> в исследованных бактериальных культурах зафиксировано не было. Полученные результаты, характеризующие частоту выявления сочетаний генов устойчивости к карбапенемам в изученных образцах, представлены в таблице 3.

В ходе анализа полученных данных в бактериальных культурах *K. pneumoniae* было выявлено присутствие как генетических детерминант устойчивости в моноварианте (КРС-моно, ОХА-моно, NDM-моно), так и одновременное присутствие нескольких генетических детерминант устойчивости в одном образце (КРС + ОХА; КРС + NDM; ОХА + NDM; КРС + ОХА + NDM). В 24 образцах (6,90 %) не было обнаружено присутствие приобретенных генов карбапенемаз: *bla*<sub>ОХА-48</sub>, *bla*<sub>КРС</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>.

Среди бактериальных культур *K. pneumoniae*, в которых было зафиксировано присутствие только одного генетического элемента устойчивости, наибольшая частота выявления была установлена для ОХА — 28,16 % случаев (n = 98). Частота выявления NDM в моноварианте составила 6,90 % случаев (n = 24), а вари-

Таблица 3 — Результаты выявления генетических детерминант устойчивости к карбапенемам в бактериальных культурах *K. pneumoniae* (n = 348)

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	n
КРС-моно	1,72	6
ОХА-моно	28,16	98
NDM-моно	6,90	24
КРС + ОХА	3,16	11
КРС + NDM	9,48	33
ОХА + NDM	23,56	82
КРС + ОХА + NDM	20,11	70
Не выявлено	6,90	24



ант присутствия в культуре *K. pneumoniae* с КРС в качестве единственного генетического элемента устойчивости был выявлен в 6 образцах (1,72 %).

В 56,32 % случаев ( $n = 196$ ) в изученных образцах культур *K. pneumoniae* было выявлено одновременное присутствие нескольких приобретенных генов карбапенемаз. С высокой частотой были выявлены сочетания генетических детерминант OXA + NDM (23,56 % ( $n = 82$ )) и КРС + OXA + NDM (20,11 % ( $n = 70$ )). Сочетание генетических элементов КРС + NDM и КРС + OXA было выявлено в 9,48 % случаев ( $n = 33$ ) и 3,16 % случаев ( $n = 11$ ) соответственно.

В бактериальных культурах *K. pneumoniae*, в которых было установлено присутствие фрагментов гена  $bla_{KPC}$  ( $n = 120$ ), моноварианты были выявлены в 5,00 % случаев ( $n = 6$ ), в 95,00 % случаев ( $n = 114$ ) было зафиксировано присутствие в образцах и других приобретенных генов карбапенемаз (таблица 4).

Среди бактериальных культур *K. pneumoniae*, в которых было установлено присутствие фрагментов гена  $bla_{OXA-48}$  ( $n = 261$ ), моноварианты были выявлены в 37,55 % случаев ( $n = 98$ ), дополнительное присутствие в образцах других при-

обретенных генов карбапенемаз было зафиксировано в 62,45 % случаев ( $n = 163$ ) (таблица 5).

Среди бактериальных культур *K. pneumoniae*, в которых было установлено присутствие фрагментов гена  $bla_{NDM}$  ( $n = 209$ ), моноварианты были выявлены в 11,48 % случаев ( $n = 24$ ), дополнительное присутствие в образцах других приобретенных генов карбапенемаз было зафиксировано в 88,52 % случаев ( $n = 185$ ) (таблица 6).

**Заключение.** В изученных бактериальных культурах *K. pneumoniae* ( $n = 348$ ) установлена высокая частота выявления генетических детерминант устойчивости  $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$  (93,10 %,  $n = 324$ ). Присутствия генов резистентности  $bla_{IMP}$  и  $bla_{VIM}$  в изученных бактериальных культурах *K. pneumoniae* ( $n = 348$ ) не было выявлено.

В бактериальных культурах *K. pneumoniae* выявлено присутствие как генетических детерминант устойчивости в моноварианте (КРС-моно, OXA-моно, NDM-моно), так и одновременное присутствие нескольких генетических детерминант устойчивости в одном образце (КРС + OXA; КРС + NDM; OXA + NDM; КРС + OXA + NDM). Присутствие только одного генетического элемента устойчивости было зафиксировано для OXA — 28,16 % случаев

Таблица 4 — Результаты выявления гена  $bla_{KPC}$  в бактериальных культурах *K. pneumoniae* ( $n = 120$ )

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	$n$
КРС-моно	5,00	6
КРС + OXA	9,17	11
КРС + NDM	27,50	33
КРС + OXA + NDM	58,33	70

Таблица 5 — Результаты выявления гена  $bla_{OXA-48}$  в бактериальных культурах *K. pneumoniae* ( $n = 261$ )

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	$n$
OXA-моно	37,55	98
КРС + OXA	4,21	11
OXA + NDM	31,42	82
КРС + OXA + NDM	26,82	70

Таблица 6 — Результаты выявления гена  $bla_{NDM}$  в бактериальных культурах *K. pneumoniae* ( $n = 209$ )

Сочетание генов	Количество образцов	
	%	$n$
NDM-моно	11,48	24
КРС + NDM	15,79	33
OXA + NDM	39,23	82
КРС + OXA + NDM	33,49	70

( $n=98$ ); для NDM — 6,90 % случаев ( $n=24$ ), для KPC — 1,72 % случаев ( $n=6$ ). Одновременное присутствие нескольких приобретенных генов карбапенемаз было выявлено в 56,32 % случаев ( $n=196$ ): OXA + NDM — 23,56 % ( $n=82$ ) случаев; KPC + OXA + NDM — 20,11 % ( $n=70$ ) случаев; KPC + NDM — 9,48 % ( $n=33$ ) случаев и KPC + OXA — 3,16 % ( $n=11$ ) случаев.

Проведенные исследования позволили установить высокую распространенность при-

обретенных генов карбапенемаз  $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$  и отсутствие циркуляции генов  $bla_{IMP}$  и  $bla_{VIM}$  среди пациентов с сепсисом. Дальнейшие исследования и анализ данных дадут возможность оптимизировать схемы эмпирического и направленного антибактериального лечения, снизить вероятность неблагоприятных исходов, а также уменьшить частоту необоснованного применения антибактериальных лекарственных средств.

### Список цитированных источников

1. Navon-Venezia, S. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance / S. Navon-Venezia, K. Kondratyeva, A. Carattoli // FEMS Microbiol Rev. — 2017. — Vol. 41 (3). — P. 252–275. DOI: 10.1093/femsre/fux013. PMID: 28521338.
2. Bush, K. Updated functional classification of beta-lactamases / K. Bush, G. A. Jacoby // Antimicrob Agents Chemother. — 2010. — Vol. 54 (3). — P. 969–76. DOI: 10.1128/AAC.01009-09. PMID: 19995920; PMCID: PMC2825993.
3. A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes / V. K. Sharma [et al.] // Chemosphere. — 2016. — Vol. 150. — P. 702–714. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.084. PMID: 26775188.
4. Bebrone, C. Metallo-beta-lactamases (classification, activity, genetic organization, structure, zinc coordination) and their superfamily / Bebrone C. // Biochem. Pharmacol. — 2007. — Vol. 74 (12). — P. 1686–701. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.05.021. PMID: 17597585.
5. El Salabi, A. Extended spectrum  $\beta$ -lactamases, carbapenemases and mobile genetic elements responsible for antibiotics resistance in Gram-negative bacteria / A. El Salabi, T. R. Walsh, C. Chouchani // Crit. Rev. Microbiol. — 2013. — Vol. 39 (2). — P. 113–22. DOI: 10.3109/1040841X.2012.691870. PMID: 22667455.
6. PCR detection of Klebsiella pneumoniae in infant formula based on 16S-23S internal transcribed spacer / Y. Liu [et al.] // Int J Food Microbiol. — 2008. — Vol. 125, № 3. — P. 230–235. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.03.005.
7. Primer and probe for quantitative determination of Klebsiella pneumonia, and application of primer and probe : Worldwide patent CN103642910B. — Application filed by Suzhou Baiyuan Gene Technology Co Ltd. — Publ. 09.09.2015.

## Identification of resistance genetic determinants in bacterial cultures of klebsiella pneumoniae obtained from patients with sepsis

Rudenkova T. V., Kostiuk S. A., Gorbich Y. L., Poluyan O. S., Hlinkina T. V., Lyamtseva A. K.

State Education Institution “Belarusian medical academy of postgraduate education”,  
Minsk, Republic of Belarus

The genetic determinants of pathogen resistance to antibacterial drugs of the carbapenem group ( $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{IMP}$ ,  $bla_{VIM}$ ) were identified in Klebsiella pneumoniae bacterial cultures. In the studied samples of Klebsiella pneumoniae ( $n=348$ ), a high frequency of  $bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$  genetic determinants (93.10 %,  $n=324$ ) was established. The presence of  $bla_{IMP}$  and  $bla_{VIM}$  resistance genes in the studied bacterial cultures was not detected. Genetic determinants of resistance were identified in bacterial cultures of Klebsiella pneumoniae both in the mono-variant (KPC-mono, OXA-mono, NDM-mono) and in the variant of the simultaneous presence of several genetic determinants of resistance in one sample (KPC + OXA; KPC + NDM; OXA + NDM; KPC + OXA + NDM). Further research and data analysis will make it possible to optimize empiric and targeted antibacterial treatment regimens, reduce the adverse outcomes, and reduce the incidence of unreasonable use of antibacterial drugs.

**Keywords:** Klebsiella pneumoniae, bacterial cultures, genetic determinants of resistance, PCR.

Поступила 10.06.2022



УДК 616.24:616.98:579.873.21

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫЗЫВАЕМОГО *Mycobacterium tuberculosis* ПОДТИПА B0/W148 ГЕНЕТИЧЕСКОГО СЕМЕЙСТВА BEIJING

Слизень В. В., Суркова Л. К., Иванова А. Л.

Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Проведен ретроспективный анализ клинического течения и эпидемиологических особенностей туберкулеза легких, вызываемого *M. tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing. В исследовании включены 152 пациента с туберкулезом легких, проходивших стационарный курс лечения в период с 2016 по 2018 г.

Для выявления генотипа Beijing использовали мультиплексную ПЦР в реальном времени с парными флюоресцирующими зондами R6G (для детекции генотипа Beijing) и FAM (для суммарной детекции других генотипов). Для выявления B0/W148 применяли стандартную ПЦР с праймерами INS1, RV26G5R, W139F2.

Установлено, что *M. tuberculosis* генетического семейства Beijing и его подтипа B0/W148 широко распространены на территории республики, наибольшая частота выделения подтипа B0/W148 генотипа Beijing была зарегистрирована в г. Минске — 44,5 % ( $p < 0,05$ ). Этому подтипу свойственна активная экспансия среди лиц молодого возраста: подтип B0/W148 генотипа Beijing чаще инфицировал женщин в возрастной группе 21–30 лет (10,84 %,  $p < 0,024$ ). Установлена более высокая частота встречаемости *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью ( $18,1 \pm 8,5$ ) среди пациентов, у которых туберкулез был вызван подтипом B0/W148 генотипа Beijing, по сравнению с пациентами, у которых выделяли другие генотипы —  $7,7 \pm 8,5$  %.

**Ключевые слова:** *M. tuberculosis*, генотип Beijing, подтип B0/W148, множественно и широко лекарственно устойчивый туберкулез.

**Введение.** Популяция возбудителя туберкулеза насчитывает более 20 генетических семейств, среди которых в большинстве стран постсоветского пространства доминирует эпидемически значимый генотип Beijing, на долю которого приходится от 50 до 80 % всех изолятов [5].

Особенности распространения генотипов *M. tuberculosis*, наличие ассоциации между отдельными семействами и профилем лекарственной устойчивости варьирует в зависимости от региональных географических особенностей [4].

Генетическое семейство Beijing подразделяется на 11 субтипов, из которых два эпидемических субтипа CC1 (CentralAsia) и CC2-B0/W148 (Europa-Russia) встречаются на территории РФ и стран бывшего Советского Союза. Из них подтип B0/W148 является наиболее распространенным вариантом генотипа Beijing [1–3].

Частота встречаемости штаммов этого подтипа на территории Республики Беларусь и его клинико-эпидемиологическое значение изучены недостаточно.

**Цель работы** — изучение клинико-эпидемиологического значения и профиля ле-

карственной устойчивости штаммов подтипа B0/W148 генетического семейства Beijing *M. tuberculosis* в Республике Беларусь.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов генотипирования клинических изолятов *M. tuberculosis* у 152 пациентов (мужчин — 105, женщин — 47) с туберкулезом легких, постоянных жителей Беларуси и проходивших стационарный курс лечения в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в период с 2016 по 2018 г.

Средний возраст мужчин составил  $43,66 \pm 1,23$ , женщин —  $35,52 \pm 1,8$  лет. С впервые выявленным туберкулезом легких было 70 пациентов, с рецидивами — 18, после первого неэффективного лечения — 16, после второго неэффективного лечения — 19, после перерыва — 2, прибывших — 1, с переводом из других категорий — 1, других, в том числе не получавших лечение, было 25 пациентов.

Все штаммы *M. tuberculosis* были исследованы на принадлежность к генотипу Beijing и его подтипу B0/W148 и суммарно к другим генотипам (non-Beijing).

Для выявления генотипа Beijing использовали мультиплексную ПЦР-РВ с парными флюоресцирующими зондами, меченными флюорохромами R6G (для детекции генотипа Beijing) и FAM (для суммарной детекции других генотипов). Для выявления подтипа B0/W148 применяли стандартную ПЦР с праймерами INS1, RV26G5R, W139F2 [6].

Фенотипическую лекарственную устойчивость *M.tuberculosis* определяли культуральным методом на плотной питательной среде (метод абсолютных концентраций) и в жидкой среде в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson, США) и молекулярно-генетическими методами: тест Xpert MTB/Rif (Cepheid, США) и гибридационные линейные тесты (тест-системы GenoType MTBDR plus, GenoType MTBDRsl, Hain Life Science, Германия).

Для изучения клинико-эпидемиологических особенностей туберкулеза легких пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа включала 30 пациентов, у которых были выделены штаммы *M.tuberculosis* генотипа Beijing, 2-я группа включала 83 пациента, у которых определялись штаммы кластера B0/W148 генотипа Beijing, 3-я группа (сравнения) включала 39 пациентов, у которых выделялись *M. tuberculosis* других (non-Beijing) генотипов. При проведении анализа использовались данные Республиканского государственного регистра «Туберкулез».

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Использовали метод доверительных интервалов и критерий  $\chi^2$  Пирсона. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных исследований установлена более высокая частота встречаемости подтипа B0/W148 генотипа Beijing среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких. У 59 % (49/83) ( $\chi^2 = 5,42, p < 0,05$ ) впервые выявленных пациентов туберкулез был обусловлен подтипом B0/W148, в то время как у 26,7 (8/30) и 33,3 % (13/39) был обусловлен другими подтипами генотипа Beijing и другими генотипами соответственно (таблица 1).

Отмечались значимые различия в частоте выделения подтипа B0/W148 генотипа Beijing в когортах пациентов с рецидивами туберкулеза ( $p < 0,01$ ), а также после первого и повторного неэффективного лечения ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой впервые выявленных пациентов. Подтип B0/W148 реже приводил к рецидивированию в сравнении с остальными подтипами Beijing. Частота встречаемости его

среди пациентов с неудачным первым и вторым лечением составляла 8,4 и 9,6 %, что не имело достоверных отличий с остальными подтипами Beijing и другими генотипами. Подтип B0/W148 реже выявлялся бактериоскопически в сравнении с другими подтипами Beijing.

*M.tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing встречались во всех административных регионах страны, но частота встречаемости этого типа варьировала в разных регионах — от 3,6 % (в Витебской и Гродненской областях) до 15,66% в Минской области, ( $p < 0,001$ ) и до 44,6 % в г. Минске (таблица 2). Трансмиссия подтипа B0/W148 Beijing была более активной в г. Минске по сравнению с другими генотипами. Штаммы B0/W148 генотипа Beijing *M.tuberculosis* определялись среди клинических изолятов пациентов г. Минска достоверно чаще по сравнению с частотой встречаемости других генотипов (44,5 % против 23,07%,  $p < 0,05$ ). В Гродненской, Могилевской и Витебской областях достоверно более активно идет распространение других генетических клонов, чем Beijing B0/W148.

Остальные подтипы генотипа Beijing также были распространены во всех областях республики, но чаще встречались в Минской области и г. Минске — 30,0 и 26,7 % соответственно.

Подтип B0/W148 генотипа Beijing чаще встречался среди возрастной группы 0–20, чем другие генетические варианты *M.tuberculosis* (у 12 из 15 пациентов определялся этот тип). Выявлено доминирование подтипа B0/W148 генотипа Beijing среди изолятов, выделяемых от женщин, страдающих туберкулезом легких, в возрастной группе 21–30 лет по сравнению с мужчинами этой же возрастной группы — 10,8 и 2,4 % ( $\chi^2 = 4,77, p < 0,024$ ) соответственно. В этой возрастной группе среди женщин идет более активное распространение B0/W148, по сравнению с другими генетическими вариантами *M.tuberculosis*. В возрастных группах 31–40, 41–50 лет подтип B0/W148 генотипа Beijing чаще встречается среди мужчин, чем среди женщин — 27,7 против 7,2 % ( $\chi^2 = 14,7$ ) и 19,3 против 1,2 % ( $\chi^2 = 12,1$ ) соответственно, для возрастной группы 51–60 лет также характерно более частое распространение B0/W148 среди мужчин ( $\chi^2 = 5,8$ ). В возрастной группе 31–40 лет более часто распространяются другие подтипы генотипа Beijing, чем в других возрастных группах. Частота встречаемости *M.tuberculosis* других генотипов (non-Beijing), была выше у мужчин в возрастной группе 41–50 лет (12/39; 30,7 %), по сравнению с другими возрастными группами (таблица 3).



Таблица 1 — Клиническая характеристика туберкулеза легких, вызванного *M.tuberculosis* разных генотипов

Показатель	Новые выявлен-ные пациенты		Рецидив		После 1-го не-эффективного лечения		После повтор-ного неэффе-ктивного лече-ния		Другие, в т.ч. не получ. этио-троп. лечение		Пациенты пе-реведены из других катего-рий		Пациенты по-сле перерыва в лечении		Пациенты, прибывшие из других органи-заций здраво-охранения		ТОД подверж-ден бактерио-скопически		ТОД подверж-ден только ро-стом культуры		ТОД подверж-ден результата-ми гистологии		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
(1) Beijing (n = 30)	8	26,7	5	16,7	3	10,0	4	13,3	9	30,0	—	—	—	—	1	3,3	23	76,6	7	23,3	0	—	
95% ДИ	—	10,8–42,5	—	3,3–30,0	—	0,7–20,7	—	1,2–25,5	—	13,6–46,4	—	—	—	—	—	3,1–9,8	—	61,4–91,8	—	8,2–38,5	—	—	
(2) B0/W148 Beijing (n = 83)	49	59,0	8	9,6	7	8,4	8	9,6	10	12,0	1	1,2	—	—	—	—	45	54,2	33	39,8	5	6,0	
95% ДИ	—	48,4–69,6	—	3,3–16,0	—	2,5–14,4	—	3,3–16,0	—	5,0–19,0	—	–1,1–3,5	—	—	—	—	—	—	43,5–64,9	—	29,2–50,3	—	0,9–11,1
(3) non-Beijing (n = 39)	13	33,3	5	12,8	6	15,4	7	17,9	6	15,4	—	—	2	5,1	—	—	28	71,8	10	25,6	1	2,6	
95% ДИ	—	18,5–48,1	—	2,3–23,3	—	4,1–26,7	—	5,9–30,0	—	4,1–26,7	—	—	—	—	—	—	—	—	57,7–85,9	—	11,9–39,3	—	–2,3–7,5
P <sub>1-2</sub>	0,003		0,302		0,796		0,574		0,025		—	—	—	—	—	—	0,032		0,107		0,170		
P <sub>1-3</sub>	0,551		0,653		0,511		0,604		0,145		—	—	—	—	—	—	0,648		0,826		0,377		
P <sub>2-3</sub>	0,009		0,596		0,246		0,193		0,611		—	—	—	—	—	—	0,065		0,128		0,410		

 Таблица 2 — Частота встречаемости разных генотипов *M.tuberculosis* в клинических изолятах пациентов с туберкулезом легких в период 2016–2018 гг.

Генотип	г. Минск		Минская обл.		Брестская обл.		Гродненская обл.		Могилевская обл.		Гомельская обл.		Витебская обл.		БОМЖ	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
(1) Beijing (n = 30)	8	26,7	9	30,0	1	3,3	1	3,3	3	10,0	5	16,7	2	6,7	1	3,3
95% ДИ	—	10,8–42,5	—	13,6–46,4	—	–3,1–9,8	—	–3,1–9,8	—	–0,7–20,7	—	3,3–30,0	—	–2,3–15,6	—	–3,1–9,8

(2) B0/W148 Beijing (n = 83)	37	44,57	13	15,7	11	13,25	3	3,61	4	4,81	7	8,4	3	3,61	3	3,6
95% ДИ		33,9–55,3		7,8–23,5		6,0–20,5		-0,4–7,6		0,2–9,4		2,5–14,4		-0,4–7,6		-0,4–7,6
(3) non-Beijing (n = 39)	9	23,1	5	12,8	3	7,7	5	12,8	6	15,4	2	5,1	6	15,4	3	7,7
95% ДИ		9,8–36,3		2,3–23,3		-0,7–16,1		2,3–23,3		4,1–26,7		-1,8–12,0		4,1–26,7		-0,7–16,1
$P_{1-2}$		0,086		0,09		0,131		0,944		0,314		0,21		0,486		0,944
$P_{1-3}$		0,732		0,079		0,443		0,166		0,511		0,116		0,263		0,443
$P_{2-3}$		0,023		0,68		0,369		0,056		0,048		0,515		0,021		0,332

Таблица 3 — Частота встречаемости разных генетических вариантов *M.tuberculosis* в период 2016–2018 гг. в зависимости от пола и возраста (n = 152)

Генотип	Пол	Возраст													
		0–20		21–30		31–40		41–50		51–60		61–70		71–80	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Beijing n = 30	(1) жен	1	3,3	0	0	8	26,6	2	6,6	–	–	–	–	–	–
	(2) муж	1	3,3	1	3,3	6	20,0	3	10,0	6	20,0	2	6,7	–	–
B0/W148 n = 83	(3) жен	6	7,3	9	10,8	6	7,2	1	1,2	1	1,2	2	2,4	–	–
	(4) муж	6	7,3	2	2,4	23	27,7	16	19,3	8	9,6	–	–	3	3,6
Non-Beijingn = 39	(5) жен	1	2,6	1	2,6	1	2,6	5	12,8	2	5,1	1	2,6	–	–
	(6) муж	–	–	1	2,6	5	2,8	12	30,7	6	15,4	4	10,3	–	–
$\chi^2, (P_{1-3})$		0,575		3,535		7,670		2,544		0,365		0,736		–	–
		0,449		0,061		0,006		0,111		0,546		0,391		–	–
$\chi^2, (P_{1-5})$		0,036		0,781		8,685		0,704		1,584		0,781		–	–
		0,851		0,377		0,004		0,402		0,209		0,377		–	–
$\chi^2, (P_{3-5})$		1,068		2,417		1,068		7,656		1,703		0,003		–	–
		0,302		0,121		0,302		0,006		0,192		0,960		–	–
$\chi^2, (P_{1-2})$		0,00		1,017		0,373		0,218		6,667		0,373		–	–
		1,00		0,314		0,542		0,641		0,010		0,218		–	–

Окончание табл. 3

Генотип	Пол	Возраст													
		0–20		21–30		31–40		41–50		51–60		61–70		71–80	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
$\chi^2$ , (P <sub>3–4</sub> )		0,00		4,771		12,075		14,745		5,757		2,024		3,055	
		1,00		0,029		<0,001		<0,001		0,017		0,155		0,081	
$\chi^2$ , (P <sub>5–6</sub> )		1,013		0,00		2,889		3,686		2,229		1,923		–	
		0,315		1,00		0,090		0,055		0,136		0,166		–	
$\chi^2$ , (P <sub>2–4</sub> )		0,575		0,073		0,687		1,356		2,179		5,633		1,114	
		0,449		0,788		0,408		0,245		0,140		0,018		0,292	
$\chi^2$ , (P <sub>2–6</sub> )		1,319		0,036		0,652		4,299		0,251		0,275		–	
		0,251		0,851		0,420		0,039		0,617		0,600		–	
$\chi^2$ , (P <sub>4–6</sub> )		2,965		0,003		3,327		1,982		0,862		8,801		1,445	
		0,086		0,960		0,069		0,160		0,354		0,004		0,230	

Установлена более высокая частота встречаемости *M.tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью ( $18,1 \pm 8,5$ ) среди пациентов, у которых туберкулез был вызван подтипом B0/W148 генотипа Beijing, по сравнению с пациентами, у которых выделяли другие генотипы —  $7,7 \pm 8,5$  % (таблица 4).

Доля пре-ШЛУ, ШЛУ среди *M.tuberculosis* подтипа B0/W148, других подтипов генотипа Beijing и других генотипов сравнима.

**Заклучение.** Ретроспективный анализ клинического течения и эпидемиологических особенностей туберкулеза легких у 152 пациентов, проходивших стационарный курс лечения в период с 2016 по 2018 г. и у которых выделяли *M.tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing, позволил установить, что *M.tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing присутствуют во всех регионах страны, но наиболее активное распространение получает в г. Минске. Этот подтип реже выявляется при бактериоскопии у половины пациентов (54,2 %), в то время как туберкулез, вызываемый другими подтипами Beijing и другими генотипами, при бактериоскопии выявляется у 2/3 пациентов (у 76,6 и 71,8 % соответственно). Распространенность прешироко и широко лекарственно устойчивых изолятов среди подтипа B0/W148 сравнима с их распространенностью среди других генотипов и подтипов Beijing. Установлена более высокая частота встречаемости *M.tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью ( $18,1 \pm 8,5$ ) среди пациентов, у которых туберкулез был вызван подтипом B0/W148 генотипа Beijing, по сравнению с пациентами, у которых выделяли другие генотипы —  $7,7 \pm 8,5$  %. Подтип B0/W148 имеет особенности распространения в человеческой популяции: он вовлекает более активно в эпидемический процесс возрастную группу до 20 лет и женщин в возрастной группе 21–30 лет, по сравнению с другими генетическим типами. Выявлены гендерные различия в распространении *M.tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing, который достоверно чаще поражает женщин в возрастной группе 21–30 лет и мужчин в возрастных группах 31–40 и 41–50 лет.

Резистентные *M.tuberculosis* подтипа B0/W148 генотипа Beijing могут обеспечить поддержание эпидемического процесса за счет вовлечения новых групп риска и за счет более активного распространения в других административных регионах, чем в г. Минске.

Таблица 4 — Профиль лекарственной устойчивости в зависимости от генетических вариантов *M.tuberculosis* за период 2016–2018 гг.

Характеристика л/ устойчивости МБТ	Генотипы					
	(I) Beijing		(II) B0/W148 Beijing		(III) non-Beijing	
	Абс.	% ± tm	Абс.	% ± tm	Абс.	% ± tm
1. МЛУ ( <i>n</i> = 22)	4	13,3 ± 12,4	15	18,1 ± 8,5	3	7,7 ± 8,5
2. пре-ШЛУ ( <i>n</i> = 53)	8	26,7 ± 16,2	30	36,1 ± 10,6	15	38,5 ± 15,6
3. ШЛУ ( <i>n</i> = 75)	18	60,0 ± 17,9	37	44,6 ± 10,9	20	51,3 ± 16,0
4. л/чувст. ( <i>n</i> = 2)	0	–	1	–	1	–
Итого ( <i>n</i> = 152)	30	19,7 ± 6,5	83	54,6 ± 8,1	39	25,7 ± 7,1

### Список цитированных источников

1. Mokrousov, I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis* / I. Mokrousov // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2013. — Vol. 26, №2. — P. 342–360.
2. Генетический полиморфизм возбудителя туберкулеза на территории города с ограниченной миграцией населения и высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией / Т. В. Умпелева [и др.] // *Туберкулез и болезни легких.* — 2019. — Т. 97, №3. — С. 40–45. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-3-40-45.
3. Моделирование эпидемического распространения генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Саха (Якутия) / С. Н. Жданова [и др.] // *Туберкулез и болезни легких.* — 2017. — Т. 95, №7. — С. 40–47. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-7-40-47.
4. Highest prevalence of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype isolates in Patient newly diagnosed with tuberculosis in the Novosibirsk oblast / M. A. Dymova [et al.] // *J. Medical. Microbiology.* — 2011. — Vol. 60. — P. 1003–1009.
5. Генетическое разнообразие лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Омской области / О. А. Пасечник [и др.] // *Туберкулез и болезни легких.* — 2017. — Т. 95, №7. — С. 33–39. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-7-33-39.
6. Russian “successful” clone B0/W148 of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype: a multiplex PCR assay for rapid detection and global screening / I. Mokrousov [et al.] // *Journal of clinical microbiology.* — 2012. — Vol. 50, №11. — P. 3757–3759.

## Clinical and epidemiological characteristics of tuberculosis caused by *M. tuberculosis* belonging to B0/W148 cluster of the Beijing genetic family

*Slizen V. V., Surkova L. K., Ivanova A. L.*

*State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis”,  
Minsk, Republic of Belarus*

A retrospective analysis was performed to find clinical and epidemiological features of pulmonary tuberculosis caused by *M.tuberculosis* belonging to B0/W148 cluster of Beijing genotype. 152 patients were included in to the study, treated in 2016–2018.

For the detection of *M. tuberculosis* belonging to Beijing genotype and other genotypes (non-Beijing), multiplex RT-PCR was used with paired probes linked with R6G (for the Beijing genotype detection) and FAM (for the total detection of non-Beijing *M.tuberculosis*). Cluster B0/W148 of Beijing genotype was detected by standard PCR with primers INS1, RV26G5R, W139F2.

*M. tuberculosis* of the Beijing genetic family and its B0/W148 cluster was showed to be spread broadly in Belarus with the highest frequency of B0/W148 cluster isolation in Minsk — 44.5 % ( $p < 0.05$ ). It has had a tendency of transmission among young persons: it more often infects females aged 21–30 y.o. (10.84 %,  $p < 0.024$ ). A higher incidence of *M.tuberculosis* with multidrug resistance ( $18.1 \pm 8.5$ ) was established among patients with tuberculosis caused by cluster B0/W148 of the Beijing genotype, compared with patients from whom other genotypes were isolated ( $7.7 \pm 8.5$  %).

**Keywords:** *M. tuberculosis*, Beijing genotype, B0/W148 cluster, multidrug resistant tuberculosis.

*Поступила 16.06.2022*





УДК:616-036.82/.85-053.5-617.75

## КРИТЕРИИ ИНВАЛИДНОСТИ У ШКОЛЬНИКОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Дорошенко И. Т.<sup>1</sup>, Голикова В. В.<sup>2</sup>, Голикова К. В.<sup>1</sup>, Бояровская А. В.<sup>1</sup>, Амельченя М. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», район д. Юхновка, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Учреждение здравоохранения «Медико-реабилитационная экспертная комиссия Минской области», аг. Лесной, Республика Беларусь

**Реферат.** Нарушение зрения создает серьезные проблемы во многих сферах жизни — в школе, на работе и на отдыхе, в семейных отношениях и в обществе в целом. Последствия нарушения зрения для детей особенно серьезны, потому что зрение имеет фундаментальное значение для раннего развития во многих различных областях, таких как двигательные навыки и социальная адаптация. В статье представлены результаты проведенного клинико-функционального и клинико-экспертного исследования детей в возрасте от 6 до 18 лет, имеющих ограничения жизнедеятельности вследствие патологии органа зрения. Установлено, что основным критерием, влияющим на степень выраженности ограничения жизнедеятельности у детей с патологией органа зрения школьного возраста, являлась острота зрения с коррекцией как на лучше видящем глазу ( $r_s = -0,41$ ,  $p < 0,01$ ), так и на хуже видящем глазу ( $r_s = -0,70$ ,  $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** дети-инвалиды, зрение, зрительные нарушения, ограничение жизнедеятельности, степень утраты здоровья.

**Введение.** Высокий уровень детской инвалидности является серьезной медико-социальной проблемой современного общества, и ее неуклонный рост вызывает озабоченность общества с позиций социально-экономического развития государства [1].

Инвалидность вследствие патологии органа зрения у лиц в возрасте до 18 лет обусловлена низкими значениями зрительных функций, явившихся следствием тяжелой офтальмопатологии, преимущественно наблюдаемой в детском возрасте.

Дети-инвалиды испытывают затруднения при интеграции в жизнь общества, что обусловлено ограничением активности и возможности участия, затруднением в приобретении или развитии еще несформированных умений и навыков, линейное поступательное созревание которых свойственно только детству, что усугубляет и так сложное взаимодействие данных детей с окружающей средой.

Основными показателями экспертно-реабилитационной диагностики при медико-социальной экспертизе детей школьного возраста с нарушением зрительных функций являются измерение остроты зрения и полей зрения. Исследователи Украины предлагают выделять также такой показатель, как отсут-

ствие или наличие цветоаномалий, Российской Федерации — зрительная работоспособность, а Республики Казахстан — отсутствие или наличие скотом [2–5]. Указанные показатели в большинстве своем относятся к медицинским критериям, оказывающим влияние на формирование ограничения жизнедеятельности у детей с патологией органа зрения, при проведении медико-социальной экспертизы требуется также учитывать и социальный аспект. У детей школьного возраста необходимо проводить оценку возможности получить образование на уровне общего среднего с созданием или без создания специальных условий (обучение с использованием специальных образовательных программ, учебных планов, организации образовательного процесса и создания иных необходимых условий).

В настоящее время условиями для установления лицу в возрасте до 18 лет категории «ребенок-инвалид» являются стойкие нарушения функций органов и систем организма вследствие заболеваний и травм, приводящие к ограничениям категорий жизнедеятельности (способность к самостоятельному передвижению, способность к самообслуживанию, способность к общению, способность к ориента-

ции, способность контролировать свое поведение, способность к обучению, способность к ведущей возрастной деятельности у лиц возрасте до 14 лет, способность к трудовой деятельности у лиц возрасте от 14 лет до 18 лет) с учетом компенсации лекарственными средствами, техническими средствами социальной реабилитации и иными вспомогательными средствами [6].

**Цель работы** — разработка критериев, характеризующих нарушения сенсорных функций (функции зрения) у детей с патологией органа зрения в возрасте от 6 до 18 лет.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явился 51 ребенок школьного возраста, имеющий патологию органа зрения и прошедший освидетельствование в УЗ «Медико-реабилитационная экспертная комиссия Минской области» и консультативно-поликлиническом отделении ГУ «РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации» с 2019 по 2020 г.

В анализируемой группе преобладали ( $P < 0,001$ ) мальчики (68,6 %, 95% ДИ: 55,0–79,7,  $\chi^2 = 14,2$ ,) и городские жители (70,6 %, 95% ДИ: 57,0–81,3,  $\chi^2 = 17,3$ ). Все пациенты были разделены по возрастным группам в соответствии с общепринятой периодизацией школьного возраста, определяющей основное содержание повседневной жизни ребенка в конкретный возрастной период: младший школьный возраст — 6–9 лет, средний школьный возраст — 10–13 лет, старший школьный возраст — 14–18 лет.

Было проведено клинко-функциональное и клинко-экспертное исследование с целью диагностики нарушенных функций органов и систем организма и ограничений жизнедеятельности у детей школьного возраста с патологией органа зрения. Всем детям проводился комплексный осмотр врача-офтальмолога с визометрией (для дали и для близи), авторефрактометрией, биомикроскопией, офтальмоскопией, осмотром глазного дна (преимущественно бесконтактно, линзой +60D, +90D, но по показаниям — с фундус-линзой), определением угла косоглазия по Гиршбергу.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартного пакета статистического и математического анализа приложения VassarStats: Website for Statistical Computation. Для показателей, характеризующих качественные признаки, учитывалось абсолютное число, относительная величина в процентах ( $p$ ), при расчете погрешности — 95%-й доверительный интер-

вал (95% ДИ). Достоверность различий количественных показателей определялась по критерию Манна — Уитни ( $U$ ), качественных показателей — критерию  $\chi^2$ . Анализ взаимосвязи между количественными и ранговыми критериями проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ), ранговыми и ранговыми — Кендалл тау ( $r_k$ ), дихотомическими — коэффициента ассоциации  $\phi$  (фи) с оценкой силы связи — согласно рекомендациям Rea & Parker. Различия между исследуемыми группами учитывались при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов клинко-функционального и клинко-экспертного исследования 51 ребенка с заболеваниями органа зрения и придаточного аппарата глаза показал, что наиболее распространенной (23,5 %, 95% ДИ: 14,0–36,8) патологией, приводящей к инвалидности у детей школьного возраста, была атрофия зрительного нерва (в том числе частичная). Второе место занимала врожденная миопия (17,7 %, 95% ДИ: 9,6–30,3), третья — гиперметропия (13,7 %, 95% ДИ: 6,8–25,7).

В ходе анализа имеющихся у исследованного контингента функциональных нарушений было установлено, что у всех 100,0 % (95% ДИ: 94,2–100,0) детей имелись нарушения функций зрения, а у 13,7 % (95% ДИ: 5,6–21,5) они характеризовались также анатомическим дефектом (слепотой на один глаз).

По результатам исследования очевидно, что у детей преимущественно ( $p < 0,001$ ) затрагивались такие категории, как способность к ориентации, нарушенная в 62,8 % (95% ДИ: 49,0–74,7) случаев, из них в 46,9 % (95% ДИ: 30,9–63,6) — умеренной степени (ФК 2), и способность к обучению, нарушенная в 47,1 % (95% ДИ: 34,1–60,5) случаев, из них в 70,8 % (95% ДИ: 50,8–85,1) — легкой степени (ФК 1), что отражено в таблице 1.

Среди данного контингента у 66,7 % (95% ДИ: 53,0–78,0) детей была установлена категория «ребенок-инвалид» и степень утраты здоровья (СУЗ), что отражено на рисунке 1.

Анализ влияния некоторых личностных факторов (пола, возрастного периода) на остроту зрения с коррекцией, как на лучше видящем глазу, так и на хуже видящем глазу, показал, что статистически значимых различий среди разных групп детей не обнаружено ( $p \geq 0,05$ ). У сельских жителей острота зрения на хуже видящем глазу (0,18 (0,07; 0,5)) была значительно ( $U = 155$ ,  $Z = -2,36$ ,  $p = 0,018$ ) выше, чем у городских жителей.

Таблица 1 — Нарушенные категории жизнедеятельности у исследованного контингента ( $n = 51$ )

Категория	Количество		
	абс.	$p, \%$	95% ДИ
Способность к самостоятельному передвижению	4	7,8	3,1–18,5
Способность к самообслуживанию	6	11,8	5,5–23,4
Способность к общению	3	5,9	2,0–15,9
Способность к ориентации	32	62,8	49,0–74,7
Способность контролировать свое поведение	2	3,9	10,8–13,2
Способность к ведущей возрастной деятельности	7	13,7	6,8–25,7
Способность к обучению	24	47,1	34,1–60,5

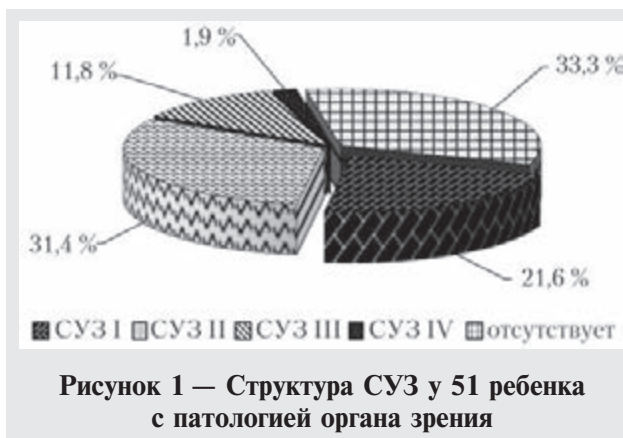


Рисунок 1 — Структура СУЗ у 51 ребенка с патологией органа зрения

Была обнаружена средней силы обратная (отрицательная) взаимосвязь ( $r_s = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ) возраста ребенка и степени выраженности у него ограничения жизнедеятельности: с возрастом отмечалось снижение ограничения способности к ориентации, что обусловлено проведенными мероприятиями медицинской реабилитации и лечением. При этом снижение степени выраженности ограничения жизнедеятельности у данных детей отмечалось за счет улучшения остроты зрения с коррекцией на лучше видящем глазу ( $r_s = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ).

Был проведен анализ влияния различных показателей, характеризующих зрительные на-

рушения, на степень выраженности ограниченной жизнедеятельности и СУЗ, при этом у 34 (66,7 %, 95% ДИ: 53,0–78,0) детей имелось ограничение способности к ориентации различной степени выраженности, отсутствовало — у 17 (33,3 %, 95% ДИ: 22,0–47,0) пациентов.

Распределение детей (51) согласно интервалам остроты зрения по международным классификациям нарушения зрения установило, что у детей с наиболее распространенной остротой зрения с коррекцией на лучше видящем глазу (64,8 %, 95% ДИ: 51,0–76,4) была острота 0,6–1,0 ( $P < 0,001$ ), а на хуже видящем глазу (37,3 %, 95% ДИ: 25,3–51,0) — 0,1–0,3 ( $p < 0,001$ ), что отражено в таблице 2.

Корреляционный анализ установил сильную связь ( $r_s = -0,70$ ,  $p < 0,001$ ) между остротой зрения с коррекцией на хуже видящем глазу и степенью выраженности ограничения способности к ориентации, и среднюю ( $r_s = -0,41$ ,  $p < 0,01$ ) — между остротой зрения с коррекцией на лучше видящем глазу и степенью выраженности ограничения способности к ориентации.

Среднее значение показателей остроты зрения у детей с коррекцией ( $Vis$ ) в зависимости от степени выраженности ограничения жизнедеятельности и СУЗ представлены в таблице 3.

Таблица 2 — Распределение детей со зрительными нарушениями в зависимости от интервала остроты зрения с коррекцией на хуже и лучше видящем глазу

Острота зрения с коррекцией (нарушение)	На лучше видящем глазу ( $n = 51$ )			На хуже видящем глазу ( $n = 51$ )		
	абс.	$p, \%$	95% ДИ	абс.	$p, \%$	95% ДИ
0,6–1,0 (отсутствует или незначительное)	33	64,8	51,0–76,4	3	5,9	2,0–15,9
0,4–0,5 (легкое)	4	7,8	3,1–18,5	7	13,7	6,8–25,7
0,1–0,3 (умеренное)	11	21,6	12,5–34,6	19	37,3	25,3–51,0
0,05–0,09 (тяжелое)	2	3,9	1,1–13,2	7	13,7	6,8–25,7
0,02–0,04 (слепота)	—	0,0	0,0–7,0	10	19,6	11,2–32,5
Ниже 0,02 (слепота)	1	1,9	0,4–10,3	5	9,8	4,3–21,0

Таблица 3 — Средняя острота зрения у детей с патологией органа зрения ( $n = 51$ )

СУЗ		На лучше видящем глазу	На хуже видящем глазу
		Me ( $Q_1; Q_3$ )	Me ( $Q_1; Q_3$ )
1	Первая СУЗ ( $n = 11$ )	0,7 (0,2; 1,0)	0,09 (0,06; 0,2)
2	Вторая СУЗ ( $n = 16$ )	1,0 (0,25; 1,0)	0,03 (0,02; 0,13)
3	Третья СУЗ ( $n = 6$ )	0,1 (0,06; 0,1)	0,04 (0,00; 0,1)
4	Четвертая СУЗ ( $n = 1$ )	0,00	0,00
5	Ограничение отсутствует ( $n = 17$ )	1,0 (0,6; 1,0)	0,3 (0,2; 0,5)
Достоверность различий		$U_{1-3} = 9,0, Z = 2,3,$ $p = 0,018$ $U_{2-3} = 11,5, Z = 2,7,$ $p = 0,008$ $U_{3-5} = 11,5, Z = 2,7,$ $p = 0,003$	$U_{1-2} = 42,5, Z = 2,2,$ $p = 0,026$ $U_{1-5} = 29,5, Z = 2,9,$ $p = 0,003$ $U_{2-5} = 30,5, Z = 3,8,$ $p < 0,001$ $U_{3-5} = 1,0, Z = 3,5,$ $p < 0,001$

У детей с первой СУЗ средняя  $V_{is}$  на лучше видящем глазу находилась в границах незначительного нарушения (0,7), при этом у 50,0 % детей она не опускалась ниже значений умеренного нарушения (0,2; 1,0), а средняя  $V_{is}$  на хуже видящем глазу — выраженного нарушения (0,09), и у 50,0 % детей она не поднималась выше интервалов умеренного нарушения (0,06; 0,2).

Среди детей со второй СУЗ средняя  $V_{is}$  на лучше видящем глазу располагалась в тех же границах, что и при легком нарушении (1,0; 0,25; 1,0), а на хуже видящем глазу — в границах слепоты (0,03), не поднимаясь выше границ умеренного нарушения (0,02; 0,13) у 50,0 % детей.

При третьей СУЗ у школьников с патологией органа зрения средняя  $V_{is}$  на лучше видящем глазу находилась в границах умеренного нарушения (0,1), но могла достигать и значений выраженного нарушения (0,06; 0,1), а на хуже видящем глазу — слепоты (0,04), располагаясь в границах слепоты и умеренного нарушения (0,00; 0,1).

Ввиду того, что в исследовании принимал участие только 1 (1,9 %, 95% ДИ: 0,4–10,3) ребенок с четвертой СУЗ, провести анализ средней  $V_{is}$  не представлялось возможным.

Кроме того, в ходе сравнительного анализа средней остроты зрения у детей при различных СУЗ было установлено следующее:

— у детей с первой СУЗ вследствие патологии органа зрения отмечается более низкая острота зрения с коррекцией на хуже видящем глазу ( $U = 29,5, Z = 2,9, p = 0,003$ ), в отличие от детей с незначительным ограничением жизнедеятельности и более высокая ( $U = 42,5, Z = 2,2,$

$p = 0,026$ ) в отличие от детей со второй СУЗ; при этом различий в остроте зрения на лучше видящем глазу с данными детьми нет ( $p \geq 0,05$ );

— у детей со второй СУЗ различия ( $U = 11,5, Z = 2,7, p = 0,008$ ) в остроте зрения с коррекцией отмечаются с третьей СУЗ на лучше видящем глазу, а различий в остроте зрения на хуже видящем глазу нет ( $p > 0,05$ );

— у детей с третьей СУЗ отмечаются значимые различия ( $U = 9,0, Z = 2,3, p = 0,018$ ) в остроте зрения с коррекцией на лучше видящем глазу с детьми со второй СУЗ ( $p < 0,05$ ).

Важным показателем при оценке степени выраженности нарушения функции зрения является переносимость и эффективность очковой коррекции ( $r_s = 0,52, p < 0,001$ ) нарушений зрительных функций. У 25,5 % (95% ДИ: 15,6–38,9) детей очковая коррекция зрительных нарушений была возможной, но являлась непереносимой, а у 17,6 % (95% ДИ: 9,6–30,3) — являлась неэффективной.

Было установлено, что в 61,8 % (95% ДИ: 45,0–76,1) случаев у детей с СУЗ вследствие патологии органа зрения имеется косоглазие (в 81,0 % случаев, 95% ДИ: 60,0–92,3 содружественное), а в 20,6 % (95% ДИ: 10,4–36,6) — нистагм (в 71,4 % случаев, 95% ДИ: 35,9–91,8 горизонтальный). Среди детей с незначительным ограничением категорий жизнедеятельности косоглазие отмечалось у 58,8 % (95% ДИ: 36,0–78,4) пациентов, а нистагм ни у одного (95% ДИ: 0,0–18,4).

В ходе исследования была установлена сильная взаимосвязь ( $\chi^2_{1-2} = 28,7, p < 0,001, \phi = 0,75$ ) между формированием инвалидности у детей школьного возраста и наличием нистагма.



Среди 31 исследуемого ребенка наиболее часто встречались следующие виды косоглазия: содружественное — в 81,0 % (95% ДИ: 60,0–92,3) случаев, приобретенное — в 57,1 % (95% ДИ: 36,5–75,5), периодическое — в 100,0 % (95% ДИ: 84,5–100,0), монолатеральное — в 81,0 % (95% ДИ: 60,0–92,3), субкомпенсированное — в 52,3 % (95% ДИ: 32,4–71,6), горизонтальное — в 52,3 % (95% ДИ: 32,4–71,6), сходящееся — в 71,4 % (95% ДИ: 50,1–86,2), что нашло отражение в таблице 4.

У детей, не имеющих инвалидности, косоглазие было содружественным в 100,0 % (95% ДИ: 72,3–100,0) случаев, врожденным — в 80,0 % (95% ДИ: 49,0–94,3), постоянным — в 90,0 % (95% ДИ: 59,6–98,2), монолатеральным — в 90,0 % (95% ДИ: 59,6–98,2), субкомпенсированным — в 100,0 % (95% ДИ: 72,3–100,0), смешанным — в 70,0 % (95% ДИ: 39,7–89,2), сходящимся — в 70,0 % (95% ДИ: 39,7–89,2). При этом было установлено, что

у детей-инвалидов периодическое косоглазие встречалось достоверно чаще ( $p < 0,001$ ,  $\phi = 0,93$ ), чем у детей, не имеющих инвалидности.

Проведенное исследование позволило обнаружить средней силы корреляционную связь ( $r_k = 0,47$ ,  $p < 0,01$ ) между степенью выраженности косоглазия и его направлением: горизонтальное косоглазие чаще было компенсированным, нежели смешанным, при котором чаще обнаруживалось субкомпенсированное состояние. Средняя величина угла косящего глаза у детей с первой СУЗ составляла 6°, при второй, третьей и четвертой СУЗ — 10° (таблица 5). Статистически значимой разницы обнаружено не было ( $P \geq 0,05$ ).

Характер зрения был оценен у 47 детей, которые понимали суть исследования (исключение составили дети с умственной отсталостью): у 63,8 % (95% ДИ: 49,5–76,0) зрение было монокулярное, у 34,0 % (95% ДИ:

Таблица 4 — Виды косоглазия и их характеристики у детей-инвалидов и у детей, не имеющих инвалидности

Показатель		Дети с инвалидностью ( $n = 21$ )			Дети без инвалидности ( $n = 10$ )		
		абс.	$p$ , %	95% ДИ	абс.	$p$ , %	95% ДИ
Вид	содружественное	17	81,0	60,0–92,3	10	100,0	72,3–100,0
	паралитическое	4	19,0	0,7–40,0	—	0,0	0,0–27,7
Срок возникновения	врожденное	9	42,9	24,5–63,5	8	80,0	49,0–94,3
	приобретенное	12	57,1	36,5–75,5	2	20,0	5,7–51,0
Стабильность	периодическое	21	100,0	84,5–100,0	1	10,0	1,8–40,4
	постоянное	—	0,0	0,0–15,5	9	90,0	59,6–98,2
Вовлечение	монолатеральное	17	81,0	60,0–92,3	9	90,0	59,6–98,2
	перемежающееся	4	19,0	0,7–40,0	1	10,0	1,8–40,4
Выраженность	скрытое	1	4,8	0,9–22,7	—	0,0	0,0–27,7
	компенсированное	8	38,1	20,8–59,1	—	0,0	0,0–27,7
	субкомпенсированное	11	52,3	32,4–71,6	10	100,0	72,3–100,0
	декомпенсированное	1	4,8	0,9–22,7	—	0,0	0,0–27,7
Направление	горизонтальное	11	52,3	32,4–71,6	2	20,0	5,7–51,0
	вертикальное	3	14,3	5,0–34,6	1	10,0	1,8–40,4
	смешанное	7	33,4	17,9–54,6	7	70,0	39,7–89,2
Форма	сходящееся	15	71,4	50,1–86,2	7	70,0	39,7–89,2
	расходящееся	6	28,6	13,5–50,0	3	30,0	10,8–60,3

Таблица 5 — Средняя величина угла косоглазия у детей с косоглазием ( $n = 31$ )

СУЗ	Me ( $Q_1$ ; $Q_3$ ), в градусах
Первая ( $n = 5$ )	6 (5; 8,5)
Вторая ( $n = 10$ )	10 (7; 15)
Третья ( $n = 5$ )	10 (10; 15)
Четвертая ( $n = 1$ )	10 (10; 10)
СУЗ отсутствует ( $n = 10$ )	7 (7; 10)

22,2–48,3) — бинокулярное, у 2,1 % (95% ДИ: 0,4–11,1) — одновременное.

Сужение полей зрения отмечалось у 5,9 % (95% ДИ: 2,0–15,9) детей: у одного ребенка оно было двухсторонним в пределах 10–15°, у двух — одностороннее до 40–65°.

**Заключение.** На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1) наиболее распространенной (23,5 %, 95% ДИ: 14,0–36,8) патологией у детей, приводящей к инвалидности, была атрофия зрительного нерва;

2) все (100,0 %, 95% ДИ: 93,0–100,0) дети с патологией органа зрения имели нарушения сенсорных функций, которые приводили к ограничению преимущественно ( $p < 0,001$ ) таких категорий, как способность к ориентации (62,8 %, 95% ДИ: 49,0–74,7) и способность к обучению (47,1 %, 95% ДИ: 34,1–60,5), что привело к установлению категории «ребенок-инвалид» у 66,7 % (95% ДИ: 53,0–78,0) детей;

3) важным критерием, влияющим на степень выраженности ограничения способности к ориентации у детей школьного возраста с патологией органа зрения, была острота зрения с коррекцией как на лучше видящем глазу ( $r_s = -0,41$ ,  $p < 0,01$ ), так и на хуже видящем глазу ( $r_s = -0,70$ ,  $p < 0,001$ );

4) при наличии легкого ограничения способности к ориентации у школьников со зрительными нарушениями наиболее важным показателем является острота зрения на хуже видящем глазу: именно она позволяет наиболее объективно дифференцировать его от незначительного ( $U = 29,5$ ,  $Z = 2,9$ ,  $p = 0,003$ ) и умеренного ( $U = 42,5$ ,  $Z = 2,2$ ,  $p = 0,026$ );

5) при разграничении умеренного ограничения способности к ориентации с выраженным ограничением жизнедеятельности требуется использовать параметр остроты зрения с коррекцией на лучше видящем глазу ( $U = 11,5$ ,  $Z = 2,7$ ,  $p = 0,008$ ), а с легким — на хуже видящем глазу ( $U = 42,5$ ,  $Z = 2,2$ ,  $p = 0,026$ );

6) при оценке степени выраженности нарушения функции зрения необходимо учитывать переносимость и эффективность очковой коррекции ( $r_s = 0,52$ ,  $p < 0,001$ ) нарушения и наличие нистагма ( $\phi = 0,75$ ).

Таким образом, по данным исследования были выделены критерии, характеризующие нарушения сенсорных функций (функции зрения) у детей, имеющих ограничения жизнедеятельности вследствие патологии органа зрения, в возрасте от 6 до 18 лет.

### Список цитированных источников

1. Смычек, В. Б. Конвенция о правах инвалидов: разные возможности — равные права / В. Б. Смычек // Здравоохранение. — 2017. — № 5. — С. 5–10.
2. Количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма ребенка в возрасте до 18 лет, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами (в процентах, применительно к клинико-функциональной характеристике стойких нарушений функций организма человека) [Электронный ресурс] : приложение № 2 к классификациям и критериям, используемым при осуществлении медико-социальной экспертизы федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, утвержденным приказом М-ва труда и социальной защиты Рос. Федерации от 27 авг. 2019 г. № 585н. — Режим доступа: [https://www.invalidnost.com/MSE/PRMT/585n/PR\\_MT\\_N585n\\_DETI\\_pril\\_2.html](https://www.invalidnost.com/MSE/PRMT/585n/PR_MT_N585n_DETI_pril_2.html). — Дата доступа: 18.05.2022.
3. Косова, Е. А. Классификация детей с нарушением зрения по признаку «Использование информационно-коммуникационных технологий в обучении» / Е. А. Косова // Інформаційні технології в освіті. — 2010. — № 8. — С. 132–137.
4. Коррекционно-развивающая работа с детьми с нарушением зрения / Е. Л. Норкина [и др.] — Йошкар-Ола : ГБОУ РМЭ «Центр психолого-педагогической реабилитации и коррекции, подготовки семей для принятия детей и их профессионального сопровождения «Детство», 2014. — 40 с.
5. Магзумова, Д. Г. Оценка признаков ограничения жизнедеятельности и степени их выраженности у детей с офтальмопатологией / Д. Г. Магзумова // Медицина и экология. — 2009. — Т. 53, № 4. — С. 60–62.
6. Об утверждении Инструкции о порядке освидетельствования (переосвидетельствования) пациентов (инвалидов) при проведении медико-социальной экспертизы [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохр. Респ. Беларусь, 9 июня 2021 г., № 77 // ILEX / ООО «ЮрСпектр». — Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/174712/#M100001>. — Дата доступа: 18.05.2022.



## Disability criteria in schoolchildren with vision organ pathology

*Doroshenko I.<sup>1</sup>, Golikova V.<sup>2</sup>, Golikova K.<sup>1</sup>, Boyarovskaya A.<sup>1</sup>, Amelchenya M.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>State Institution "National science and practice center of medical assessment and rehabilitation", district of the village of Yukhnovka, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Republic of Belarus;

<sup>3</sup>Health Care Institution "Medical and rehabilitation assessment commission of the Minsk region", Lesnoy, Republic of Belarus

The article presents the results of the clinical-functional and clinical assessment of schoolchildren with disabilities due to the vision organ pathology. It has been proved that an important criterion influencing the severity of disability in schoolchildren with vision organ pathology was visual acuity with correction both in the better seeing eye ( $r_s = -0.41$ ,  $p < 0.01$ ) and in the worse seeing eye ( $r_s = -0.70$ ,  $p < 0.001$ ).

**Keywords:** disabled children, vision, visual impairment, disability, health loss degree.

*Поступила 16.06.2022*

УДК 616-006+616.1]-058-036.865

## КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ)

*Тишкина Ю. Е.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», Минский район, д. Юхновка, Республика Беларусь*

**Реферат.** Медико-социальная экспертиза и реабилитация пациентов с коморбидной патологией до настоящего времени проводилась отдельно по каждому заболеванию, без учета их влияния друг на друга. Развившиеся в ходе лечения или выявленные ранее сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их последствия при определенной степени выраженности нарушений, приводящих к ограничению жизнедеятельности и социальной недостаточности, также могут быть основанием для определения инвалидности. Данное исследование поможет стандартизировать подход к определению группы инвалидности у пациентов с коморбидной патологией и учесть сопутствующую патологию, отягощающую жизнедеятельность пациентов.

**Ключевые слова:** коморбидная патология, сердечно-сосудистые заболевания, онкологические заболевания, медико-социальная экспертиза, группа инвалидности.

**Введение.** Ежегодно в мире регистрируется до 13 млн новых случаев онкологических заболеваний. Рак — одна из основных причин смертности, которая уступает первенство лишь сердечно-сосудистым заболеваниям [1]. Тем не менее, ситуация меняется: благодаря ранней диагностике и применению более эффективных методов лечения, смертность от злокачественных новообразований проявляет устойчивую тенденцию к снижению. Современная химио- и лучевая терапия в комплексе с оперативной онкологией позволяют сохранять

жизнь и работоспособность больных в течение десятилетий [2].

Ситуация изменилась настолько, что при успешном лечении прогноз заболевания нередко определяется не столько основным заболеванием, сколько сопутствующей патологией — в первую очередь болезнями сердца и сосудов. ССЗ обычно выявляются в возрастной группе от 45 лет и старше. В преклонном возрасте теми или иными заболеваниями сердца страдают более половины населения [3].

**Цель работы** — повышение качества медико-социальной экспертизы путем выделения новых критериев определения инвалидности у пациентов с коморбидной патологией

**Материалы и методы.** Нами было выполнено ретроспективное исследование, в которое были включены 42 пациента в возрасте от 47 до 78 лет (средний возраст составил  $63,8 \pm 7,8$  лет), имеющих наиболее распространенные в популяции заболевания — онкологическое заболевание и болезни сердечно-сосудистой системы. Нами проведено ретроспективное изучение медицинских, медицинских экспертных документов пациентов, проходивших освидетельствование в учреждении здравоохранения «Минская городская медико-реабилитационная комиссия».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартного пакета статистического и математического анализа программного приложения Microsoft Excel, а также с использованием приложения Vassarstats.

Применялись следующие методы описательной статистики. Для показателей, харак-

теризующих качественные признаки, учитывалось абсолютное число, относительная величина в процентах ( $p, \%$ ), при расчете погрешности относительной величины использовался 95%-й доверительный интервал (95% ДИ), для определения степени корреляции — коэффициент ранговой корреляции Кендалла.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ клинико-функционального состояния пациентов, включенных в исследование, проводился на основании комплексной оценки состояния здоровья пациента, включающей оценку нарушений функций органов и систем организма, вовлеченных в патологический процесс, ограничений активности и возможности участия с учетом влияния факторов окружающей среды.

Как видно из таблицы 1, тематические пациенты имели множественную патологию, затрагивающую функции практически всех систем организма.

У всех тематических пациентов отмечались нарушения функции кровообращения и иммунитета. Большая часть пациентов имела значимые для медицинской экспертизы нару-

Таблица 1 — Оценка степени нарушения функций организма у пациентов с коморбидной патологией, включенных в исследование ( $n = 42$ )

Функции	Степень выраженности нарушения, случаев (% , 95% ДИ)				
	Отсутствует или незначительные	Легкие	Умеренные	Выраженные	Резко выраженные
Кровообращения	10 (23,8 %, 13,5–38,5)	28 (66,7 %, 51,6–79,0)	3 (7,1 %, 2,5–19,0)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—
Иммунитета	12 (28,6 %, 17,2–43,6)	11(42,9 %, 29,1–57,8)	7 (16,7 %, 8,3–30,6)	12(28,6 %, 17,2–43,6)	—
Психические	39 (92,8 %, 81,0–97,5)	2 (4,8 %, 1,3–15,8)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—	—
Сенсорные	38 (90,5 %, 77,9–96,2)	3 (7,1 %, 2,5–19,0)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—	—
Языка и речи	41 (97,6 %, 87,7–99,6)	—	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—	—
Статодинамические	32 (76,2 %, 61,5–86,5)	5(11,9 %, 5,2–25,0)	5 (11,9 %, 5,2–25,0)	—	—
Дыхания	20 (47,6 %, 33,4–62,3)	12 (28,6 %, 17,2–43,6)	10 (23,8 %, 13,5–38,5)	—	—
Пищеварения	18 (42,9 %, 29,1–57,8)	2 (4,8 %, 1,3–15,8)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—
Выделения	39 (92,8 %, 81,0–97,5)	2 (4,8 %, 1,3–15,8)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—	—
Обмен веществ	39 (92,8 %, 81,0–97,5)	2 (4,8 %, 1,3–15,8)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—	—
Внутренней секреции	39 (92,8 %, 81,0–97,5)	2 (4,8 %, 1,3–15,8)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—	—



шения системы кровообращения (32 пациента, 76,2 %, 95% ДИ: 61,5–86,5) и иммунитета (30 пациентов, 71,4 %, 95% ДИ: 56,4–82,8).

Для оценки нарушенных функций с позиций МКФ был сформирован следующий набор доменов, характеризующих профиль функционирования у пациентов с коморбидной патологией, страдающих сердечно-сосудистым и онкологическим заболеванием:

- b352 (функция лимфатических сосудов);
- b435 (функции иммунитета);
- b410 (функции сердца);
- b4100 (функции темпа сердечных сокращений);
- b4103 (функции кровоснабжения сердца);
- b415 (функции кровеносных сосудов);
- b420 (функции артериального давления);
- b440 (функции дыхания);
- b515 (функции пищеварения);
- b555 (функции эндокринных желез);
- b710 (функции подвижности суставов).

Абсолютных нарушений функции не выявлено ни у одного пациента. Наибольшее число пациентов имело легкие нарушения функции иммунитета (17, 40,5 %, 95% ДИ: 27,1–55,5) и легкие нарушения функции

сердца (34 пациента, 81,0 %, 95% ДИ: 67,2–90,0), что в свою очередь не является основанием для установления группы инвалидности при изолированной патологии сердечно-сосудистой системы или онкологическом заболевании, что отражено в таблице 2.

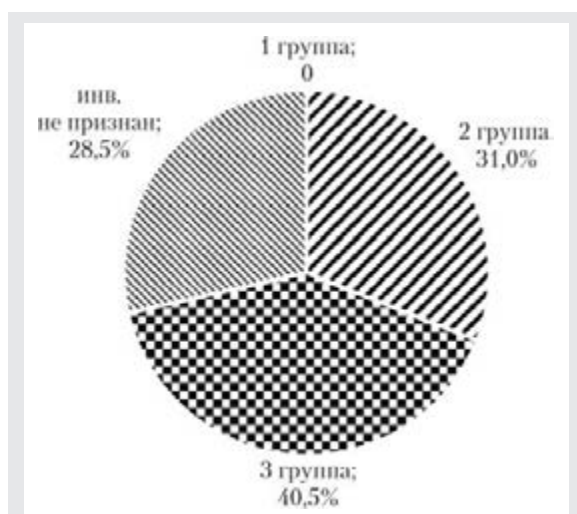
Однако в нашем исследовании выявлено, что данным пациентам была определена 3-я группа инвалидности с учетом взаимного отягощения онкологического и сердечно-сосудистого заболевания. В свою очередь коморбидным пациентам, имеющим умеренные нарушения функций сердца (2 пациента, 4,8 %, 95% ДИ: 1,3–15,8) и функции иммунитета (5 пациентов, 11,9 %, 95% ДИ: 5,2–25,0), была установлена 2-я группа инвалидности, с учетом усугубляющей сердечно-сосудистой патологии.

Была оценена структура инвалидности пациентов, включенных в исследование, графически представленная на рисунке.

На момент обследования 24 (97,8 %, 95% ДИ: 88,4–99,6) пациента были признаны инвалидами. Чаще всего определялась 3-я группа инвалидности-17 пациентов (40,5 %, 95% ДИ: 27,1–55,5). Вторая группа была установлена 13 (31,0 %, 95% ДИ: 19,1–46,0) пациентам.

Таблица 2 — Оценка нарушений функции у пациентов с коморбидной патологией, включенных в исследование, с позиций МКФ ( $n = 42$ )

Домены категории «функции организма»	Нет нарушений, абс. (% , 95% ДИ)	Легкие нарушения, абс. (% , 95% ДИ)	Умеренные нарушения, абс. (% , 95% ДИ)	Тяжелые нарушения, абс. (% , 95% ДИ)
b352	35 (83,3 %, 69,4–91,7)	—	—	7 (16,7 %, 8,3–30,6)
b435	8 (19,1 %, 10,0–33,3)	17 (40,5 %, 27,1–55,5)	5 (11,9 %, 5,2–25,0)	12 (28,6 %, 17,2–43,6)
b410	6 (14,3 %, 6,7–27,9)	34 (81,0 %, 67,2–90,0)	2 (4,8 %, 1,3–15,8)	—
b4100	40 (95,2 %, 84,2–98,7)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—
b4103	30 (71,4 %, 56,4–82,8)	8 (19,1 %, 10,0–33,3)	4 (9,5 %, 3,8–22,1)	—
b415	40 (95,2 %, 84,2–98,7)	2 (4,8 %, 1,3–15,8)	—	—
b420	10 (23,8 %, 13,5–38,5)	32 (76,2 %, 61,5–86,5)	—	—
b440	20 (47,6 %, 33,4–62,3)	12 (28,6 %, 17,2–43,6)	10 (23,8 %, 13,5–38,5)	—
b515	39 (92,8 %, 81,0–97,5)	2 (4,8 %, 1,3–15,8)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—
b555	30 (71,4 %, 56,4–82,8)	12 (28,6 %, 17,2–43,6)	—	—
b710	36 (85,7 %, 72,2–93,3)	6 (14,3 %, 6,7–27,9)	—	—



**Рисунок — Структура инвалидности у пациентов, включенных в исследование**

Также у тематических пациентов нами были оценены степени ограничения категорий жизнедеятельности. Как видно из таблицы 3, у всех обследуемых пациентов отмечались ограничения способности к трудовой деятельности, однако данная категория, согласно действующим нормативным документам, в настоящее время выведена из категории основных и не учитывается при определении группы инвалидности.

Наибольшее число пациентов имели ограничение способности к самообслуживанию (29 пациентов, 69,1 %, 95% ДИ: 54,0–80,9) и самостоятельному передвижению (35 пациентов, 83,3 %, 95% ДИ: 69,4–91,7), которые относятся к базовым категориям жизнедея-

тельности и в определенной степени выраженности являются основанием для определения группы инвалидности. В нашем исследовании выявлено, что способность к самообслуживанию в умеренной и выраженной степени (т. е. являющейся основанием для определения группы инвалидности) была ограничена у 7 (24,1 %, 95% ДИ: 12,2–42,1) пациентов, а способность к самостоятельному передвижению у 20 (57,1 %, 95% ДИ: 40,9–72,0) пациентов.

В нашем исследовании мы использовали индекс коморбидности Charlson — общепринятый метод измерения коморбидности, включающий оценку сердечно-сосудистых заболеваний и онкологической патологии. При вычислении индекса коморбидности Charlson суммируются баллы за возраст и соматические заболевания. По одному баллу начисляется пациентам, имеющим такие заболевания, как инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, болезнь периферических артерий, цереброваскулярное заболевание, деменция, хроническое заболевание легких, болезнь соединительной ткани, язвенная болезнь, легкое поражение печени, сахарный диабет без поражения органов-мишеней. По 2 балла начисляется пациентам с гемиплегией, умеренной или тяжелой болезнью почек, диабетом с поражением органов, злокачественной опухолью без метастазов, лейкемией, лимфомой; 3 балла — при умеренном или тяжелом поражении печени; 6 баллов — при метастазирующих злокачественных опухолях. Также за каждые 10 лет жизни после 40 добавляется по одному баллу (40–49 лет — 1 балл, 50–59 — 2 балла и т. д.) [4].

**Таблица 3 — Структура степени ограничения категорий жизнедеятельности у обследованного контингента (n = 42)**

Категория жизнедеятельности	ФК 1	ФК 2	ФК 3	ФК 4
	абс. (%; 95% ДИ)	абс. (%; 95% ДИ)	абс. (%; 95% ДИ)	абс. (%; 95% ДИ)
Способность к самообслуживанию (n = 29)	22 (52,4 %, 37,7–66,6)	4 (9,5 %, 3,8–22,1)	3 (7,1 %, 2,5–19,0)	—
Способность к передвижению (n = 35)	15 (35,7 %, 23,0–50,8)	19 (45,2 %, 31,2–60,1)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—
Способность к трудовой деятельности (n = 42)	9 (21,4 %, 11,7–35,9)	14 (33,3 %, 23,0–50,8)	16 (38,1 %, 25,0–53,2)	3 (7,1 %, 2,5–19,0)
Способность к ориентации (n = 1)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—	—	—
Способность к общению (n = 2)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—	—
Способность к контролю поведения (n = 1)	1 (2,4 %, 0,4–12,3)	—	—	—

У большинства пациентов, включенных в исследование, как видно из таблицы 4, значение индекса Charlson составило от 4 до 5 баллов — 13 (28,9 %, 95% ДИ: 17,7–43,4) пациентов.

Таблица 4 — Результаты балльной оценки по индексу Charlson

Количество баллов	Количество пациентов		
	абс.	%	95% ДИ
4–5	13	28,9	17,7–43,4
6–7	10	22,2	12,5–36,3
8–9	9	20,0	10,9–33,8
10–11	11	24,4	14,2–38,7
12 и выше	2	4,4	1,2–14,8

Среднее значение индекса Charlson у пациентов, включенных в исследование, составило  $7,4 \pm 2,6$ . Также был проведен анализ корреляционной связи между группами инвалидности и индексом коморбидности Charlson с использованием коэффициента ранговой корреляции Кендалла. У пациентов, включенных в исследование, отмечалась отрицательная

корреляционная связь ( $-0,632$ ) между группой инвалидностью и индексом коморбидности Charlson ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Таким образом, для определения группы инвалидности у коморбидных пациентов, страдающих онкологическим заболеванием, необходимо учитывать не только общепринятые критерии, такие как стадия онкологического заболевания и клиническая группа, но и степени нарушенных функций и ограничений жизнедеятельности, возникающих вследствие имеющихся сопутствующих заболеваний.

Наше исследование доказало, что с высокой степенью вероятности ( $p < 0,01$ ) сердечно-сосудистое заболевание усугубляло течение онкологического заболевания и являлось основанием для определения более высокой группы инвалидности. В дальнейшем планируется продолжить наше исследование на более многочисленной группе пациентов и изучить, имеется ли связь между группой инвалидности и иными индексами коморбидности у пациентов, страдающих онкологическим и сердечно-сосудистым заболеванием.

#### Список цитированных источников

1. Екушева, Е. В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога / Е. В. Екушева // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2018. — № 11. — С. 26–29.
2. Евдокимова, А. Г. Кардиocereбральная дисфункция: факторы риска и возможности цитопротективной терапии / А. Г. Евдокимова, В. В. Евдокимов // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. — 2013. — Т. 1, № 11. — С. 6–10.
3. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017. — Т. 16, № 6. — С. 5–56.
- A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson [et al.] // J. Chron. Dis. — 1987. — № 40 (5). — P. 373–383.

## Disability criteria in the patients with comorbid pathology (oncological and cardiovascular diseases)

*Thishkina Y. E.*

*State Institution “National science and practice center of medical assessment and rehabilitation”,  
Minsk district, village of Yukhnovka, Republic of Belarus*

Until now, medical assessment and rehabilitation of patients with comorbid pathology has been carried out separately for each disease, without taking into account their influence on each other. Pre-existing or developed in the course of treatment, cardiovascular diseases and their consequences, with a certain degree of severity of disorders leading to disability and social insufficiency, can also be the basis for determining disability. Our study proved that, with a high degree of probability ( $p < 0.01$ ), cardiovascular disease aggravated the course of cancer and was the basis for determining a higher disability.

**Keywords:** Comorbid pathology, cardiovascular diseases, oncological diseases, medical assessment, disability.

*Поступила 10.06.2022*

УДК 616-002.5-08-039.57

## МОДЕЛЬ ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ: СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ЦЕЛЕВЫЕ ИНДИКАТОРЫ

*Скрягина Е.М., Калечиц О. М., Журкин Д.М., Климук Д. А., Саприкина Ж. А.,  
Бобрукевич Е. Л., Белько А. Ф.*

*Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Представлена модель пациентоориентированного контролируемого лечения пациентов разных клинико-затратных групп туберкулеза в амбулаторных условиях. Составлены основные статистические показатели и даны оценочные критерии деятельности противотуберкулезных организаций в новых условиях работы: частоты теста лекарственной чувствительности к противотуберкулезным лекарственным средствам, охвата пациентов лечением туберкулеза, госпитализации, средней длительности пребывания в стационаре, эффективности лечения, структуры коечного фонда. Переход на широкое использование амбулаторного этапа лечения позволило сократить общую численность туберкулезных коек за последние 2 года в Беларуси на 12,7 %, а для пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом — на 12,2 %.

**Ключевые слова:** туберкулез, амбулаторное лечение, статистические показатели, целевые индикаторы.

**Введение.** В Республике Беларусь последние 15 лет наблюдается положительная эпидемическая ситуация по туберкулезу. Заболеваемость туберкулезом за этот период снизилась в 3,7 раза и составила в 2021 г. 12,7 на 100 тыс. населения, смертность — в 7,7 раза (1,2 на 100 тыс. населения), численность контингентов с активным туберкулезом — в 7,2 раза (18,9 на 100 тыс. населения). У пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом эффективность лечения достигла 85,2 %, с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом при использовании новых противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС) — 86,4 %.

Благодаря широкому внедрению в практику быстрых бактериологических и молекулярно-генетических методов диагностики микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности, стало возможным своевременно диагностировать заболевание и с индивидуальным подходом проводить лечение, в том числе амбулаторно, а использование режимов с новыми ПТЛС позволяет достигнуть положительных результатов терапии в более короткие сроки от начала заболевания до выздоровления. При этом сокращается продолжительность дорогостоящего стационарного этапа в общем курсе химиотерапии и, соответственно, уменьшается число больничных

коек. Так, за последние 2 года в республике численность туберкулезных коек сократилась на 12,7 %, а для стационарного лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом — на 12,2 %.

Европейским региональным бюро ВОЗ в рамках проекта по борьбе с туберкулезом в Восточной Европе и Центральной Азии «Укрепление систем здравоохранения для эффективного контроля туберкулеза, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя» был подготовлен проект модели противотуберкулезной помощи, ориентированной на нужды людей, в странах Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА), включая Беларусь, где организации лечения туберкулеза в амбулаторных условиях отводится приоритетное место [4].

В Беларуси с целью адаптации данной модели реформирована противотуберкулезная служба в направлении более широкого смещения медицинских услуг со стационарного на менее затратный амбулаторный этап лечения. Актуальным является проведение анализа эффективности и качества деятельности противотуберкулезных организаций (ПТО) в новых условиях работы.

**Цель работы** — на основе официальной статистической отчетности составить показатели и определить оценочные критерии деятель-



ности ПТО в условиях внедрения пациенто-ориентированного контролируемого лечения туберкулеза.

**Материалы и методы.** Проведен анализ статистических показателей по эпидемиологии туберкулеза в Беларуси за последние 15 лет, результатов лабораторной диагностики и лечения в зависимости от характера клинической формы заболевания, длительности госпитализации и диспансерного наблюдения пациентов. На основе полученных данных предложены статистические показатели и целевые индикаторы деятельности ПТО.

**Результаты и их обсуждение.** В Республике Беларусь в соответствии с заданиями подпрограмм по туберкулезу государственных программ «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы и на 2021–2025 годы разработана и внедрена в практику новая система диспансерного наблюдения пациентов, состоящих на учете в противотуберкулезных организациях, в которой представлена модель пациенто-ориентированного контролируемого лечения туберкулеза в амбулаторных условиях и финансирования фтизиатрической службы по клинико-затратным группам туберкулеза [2].

Клинико-затратные группы (КЗГ) — это группы клинических случаев, сходные по средней ресурсоемкости затрат на методы диагностики и лечения пациентов с туберкулезом и затрат на содержание материально-технической базы [3, 4]. Все случаи туберкулеза разделяются на следующие КЗГ: лекарственно-чувствительный туберкулез (ЛЧ-ТБ), включая моно- и полирезистентность; туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), включая моно- и полирезистентность к рифампицину (РУ-ТБ); преширокая лекарственная устойчивость (МЛУ/РУ-ТБ) с установленной дополнительной устойчивостью к любому фторхинолону (пре-ШЛУ-ТБ); широкая лекарственная устойчивость (МЛУ/РУ-ТБ) с установленной дополнительной устойчивостью к любому фторхинолону и как минимум к одному из ПТЛС группы А действующей классификации (бедаквилин и/или линезолид) (ШЛУ-ТБ).

Существует ряд важных преимуществ классификации пациентов по КЗГ. Так, с помощью разделения пациентов на группы можно снизить уровень сложности данных и выработать общую терминологию, которая позволит медицинским работникам и руководителям лучше понимать, как в действительности функционируют те или иные учреждения здравоохранения

или отделения. Такое определение различных категорий пациентов или различных медицинских услуг является для медицинских работников и руководителей обязательным условием сотрудничества в области оптимизации лечебных процессов.

КЗГ могут использоваться для сравнения расходов на лечение схожих пациентов, т. е. пациентов, входящих в одну и ту же КЗГ. Поскольку у каждой КЗГ имеется свой весовой коэффициент расходов, это дает возможность выразить в количественной форме деятельность всей больницы (или отделения) с поправкой на различный уровень потребления ресурсов в связи с разницей в уровнях сложности лечения пациентов.

КЗГ могут применяться для сравнения фактических расходов на каждую КЗГ в разных медицинских учреждениях. Руководство медицинских учреждений может использовать КЗГ на микроуровне для сравнения собственной структуры расходов и средней стоимости лечения в других медицинских учреждениях или для выявления пациентов, лечение которых сопряжено с чрезвычайно высокими расходами.

Системы классификации пациентов помогают определить различные типы пациентов (или результатов деятельности здравоохранения) и рассчитать разные уровни сложности на основании взвешенных расходов на каждую группу пациентов [6]. Разделение пациентов на КЗГ позволяет проводить ряд информативных сравнений расходов медучреждений по отношению к получаемым промежуточным результатам.

В то же время существуют некоторые ограничения, которые следует принимать во внимание при использовании КЗГ. Как и в любом другом статистическом анализе, случайные вариации здесь могут привести к значительной неопределенности оценки уровня эффективности медицинских услуг. Особенно серьезные сложности возникают в том случае, если медицинские услуги оказываются относительно небольшому числу пациентов, подпадающих под критерии конкретной КЗГ (или любой другой категории пациентов). Следовательно, результаты сравнения эффективности должны рассматриваться вместе с доверительными интервалами для обозначения уровня неопределенности оценок эффективности.

Кроме того, существует еще ряд других факторов, которые могут приводить к возникновению систематической погрешности при оценке эффективности на основании КЗГ или других систем классификации пациентов.

Во-первых, КЗГ или другие группы пациентов, выделенные в рамках систем классификации, учитывают лишь ограниченный набор факторов, влияющих на стоимость медицинской помощи. Если у некоторых поставщиков медицинских услуг в каждой группе пациентов чаще, чем у других, оказываются более сложные клинические случаи, то эти поставщики неизбежно будут нести более высокие расходы.

Во-вторых, при использовании систем КЗГ и большинства других систем классификации пациентов основное внимание сосредоточено на одном конкретном медучреждении и при этом не учитывается возможная взаимосвязь между расходами нескольких учреждений.

В-третьих, важную роль имеет качество данных. КЗГ и другие группы пациентов формируются на основании административных данных, подготовленных поставщиками медицинских услуг.

С одной стороны, любые неточности при записи диагнозов и процедур могут приводить к неверной классификации пациентов и их разделению на некорректные КЗГ, что может стать причиной систематических погрешностей при сравнении. С другой стороны, взвешенные значения расходов отдельных КЗГ могут быть неверными в том случае, если они рассчитываются на основании данных, некорректно составленных больничными системами учета расходов. Следовательно, необходимо тщательно контролировать качество данных, чтобы при сравнительном анализе использовались достоверные сведения [5].

Переход на широкое использование контролируемой формы лечения туберкулеза в амбулаторных условиях позволяет в значительной степени сократить число больничных коек и уменьшить численность медицинского и обслуживающего персонала, что обеспечивает существенный экономический эффект, а высвободившиеся финансовые средства становятся возможным направить на лекарственное обеспечение пациентов и материальное стимулирование медицинских работников [3, 7].

Основными задачами новой модели оказания медицинской помощи пациентам с туберкулезом, от решения которых зависит успех борьбы с туберкулезом, являются: повышение качества и доступности лечения пациентов в амбулаторных условиях; рациональное использование расходов на борьбу с туберкулезом путем перераспределения финансовых средств со стационарного на амбулаторный этап лечения пациентов.

Для успешной реализации модели пациентоориентированного контролируемого лечения в подготовительном периоде потребовалось провести реструктуризацию противотуберкулезной службы регионов: создание крупных головных противотуберкулезных организаций (диспансеров, больниц) с правом аккумулирования всех финансовых средств региона, сокращение коечного фонда, укомплектование штатов квалифицированными специалистами. Медицинские учреждения обеспечены в достаточном количестве противотуберкулезными лекарственными средствами и лекарственными средствами для купирования нежелательных реакций ПТЛС. Созданы необходимые условия для бактериологического и рентгенологического исследования пациентов и работы республиканского регистра «Туберкулез»; налажена четкая система контроля, включая видеоконтроль за приемом пациентами ПТЛС; повышена приверженность пациентов к излечению [2].

С целью оперативного управления и контроля за оказанием медицинской помощи в условиях новой модели фтизиатрической службы разработаны следующие статистические показатели и критерии деятельности противотуберкулезных организаций:

1. Удельный вес случаев туберкулеза легких с проведением теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) рассчитывается по формуле

$$A_1 = \frac{a_1}{b_1} \cdot 100, \quad (1)$$

где  $A_1$  — удельный вес ТЛЧ к ПТЛС первого ряда среди пациентов с ЛЧ-ТБ;  $a_1$  — число пациентов ЛЧ-ТБ с ТЛЧ к ПТЛС первого ряда;  $b_1$  — общее число зарегистрированных пациентов с ЛЧ-ТБ.

Данный показатель рассчитывается отдельно для пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ), множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом (МЛУ-ТБ) и туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ).

Критерием эффективности бактериологического обследования пациентов ЛЧ-ТБ и МЛУ-ТБ с ТЛЧ к ПТЛС первого ряда является показатель, равный 100 %, при ШЛУ-ТБ с ТЛЧ к препаратам второго ряда — 85 %.

Выполнение ТЛЧ у пациентов с впервые диагностированным и повторно леченным туберкулезом позволяет проводить лечение в соответствии с моделью лекарственной устойчивости МБТ, применяя в необходимых

случаях новые и перепрофилированные ПТЛС по стандартным и укороченным режимам лечения [1].

2. Охват лечением пациентов в зависимости от характера клинико-затратной группы туберкулеза (ЛЧ-ТБ, в том числе полирезистентный туберкулез (ПР-ТБ), МЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ, в том числе пре-ШЛУ-ТБ), рассчитывается по формуле

$$A_2 = \frac{a_2}{b_2} \cdot 100, \quad (2)$$

где  $A_2$  — охват лечением пациентов ЛЧ-ТБ, в том числе с ПР-ТБ;  $a_2$  — число пациентов с ЛЧ-ТБ, в том числе с ПР-ТБ начавших лечение;  $b_2$  — общее число зарегистрированных пациентов ЛЧ-ТБ, в том числе с ПР-ТБ.

Аналогичным образом рассчитываются показатели в группах пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, в том числе пре-ШЛУ-ТБ.

Критерием охвата лечением пациентов с ЛЧ-ТБ, в том числе с ПР-ТБ, и МЛУ-ТБ является показатель, равный 100 %, при ШЛУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ — 85 %.

Задержка начала лечения повышает риск передачи инфекции, потери пациента для последующего наблюдения и снижает результат терапии.

3. Удельный вес пациентов, подлежащих госпитализации в разных клинико-затратных группах туберкулеза, рассчитывается по формуле

$$A_3 = \frac{a_3}{b_3} \cdot 100, \quad (3)$$

где  $A_3$  — удельный вес пациентов с ЛЧ-ТБ, подлежащих госпитализации;  $a_3$  — число пациентов с ЛЧ-ТБ, подлежащих госпитализации;  $b_3$  — общее число зарегистрированных пациентов с ЛЧ-ТБ.

Аналогичным образом рассчитываются показатели в группах пациентов с ПР-ТБ, МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, в том числе пре-ШЛУ-ТБ.

Критерием госпитализации пациентов при ЛЧ-ТБ является показатель, равный 50 %, с полирезистентным туберкулезом (ПР-ТБ) — 65 %, при МЛУ-ТБ — 70 %, при ШЛУ-ТБ, в том числе пре-ШЛУ-ТБ — 100 %.

Основными показаниями для госпитализации пациентов являются: 1) осложненные формы туберкулеза с выраженной дыхательной недостаточностью, а также случаи, требующие хирургических вмешательств (кровотечение, пневмоторакс, экссудативный плеврит); 2) тяжелые формы сопутствующих заболеваний, лечение которых безуспешно в амбулаторных условиях (заболевание пече-

ни, почек, неконтролируемый сахарный диабет и др.); 3) серьезные медицинские состояния, обусловленные нежелательными реакциями при приеме противотуберкулезных лекарственных средств. Дополнительными показаниями для госпитализации пациентов является невозможность обеспечить строгий инфекционный контроль в домашних условиях (проживание в общежитии, многоквартирной квартире, контакт с детьми), а также большая удаленность от амбулаторного медицинского учреждения.

Увеличение критериев госпитализации пациентов той или иной клинико-затратной группы будет свидетельствовать о недостаточно четкой постановке работы по организации лечения в амбулаторных условиях. В организационном плане лечение туберкулеза в амбулаторных условиях значительно повышает качество жизни пациентов за счет их социализации.

4. Средняя длительность пребывания на больничной койке пациентов разных клинико-затратных групп туберкулеза, рассчитывается по формуле

$$A_4 = \frac{a_4}{b_4}, \quad (4)$$

где  $A_4$  — средняя длительность пребывания на больничной койке пациентов с ЛЧ-ТБ (дней);  $a_4$  — число койко-дней пациентов с ЛЧ-ТБ за анализируемый период;  $b_4$  — число выбывших пациентов с ЛЧ-ТБ за анализируемый период.

Аналогичным образом рассчитываются показатели в группах пациентов ПР-ТБ, МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, в том числе пре-ШЛУ-ТБ, при симптоматическом лечении.

Критерием длительности пребывания на больничной койке пациентов при ЛЧ-ТБ является показатель, равный 30 дням, при ПР-ТБ — 45 дней, при МЛУ-ТБ — 90 дней, при ШЛУ-ТБ, в том числе пре-ШЛУ-ТБ — 180 дней, при симптоматическом лечении — 180 дней.

При анализе показателей стационарного лечения пациентов с туберкулезом и выявлении более высоких, чем нормативные, сроков длительности пребывания пациентов в стационаре следует установить причины задержки пациентов в больнице.

5. Основываясь на нормативных показателях численности пациентов, подлежащих госпитализации, и средней длительности пребывания на больничной койке пациентов разных клинико-затратных групп, составлен показатель структуры коек по профилю лекарственной устойчивости, рассчитывается по формуле

$$A_5 = \frac{a_5}{b_5} \cdot 100, \quad (5)$$

где  $A_5$  — количество коек ЛЧ-ТБ, в том числе ПР-ТБ;  $a_5$  — число зарегистрированных пациентов с ЛЧ-ТБ, в том числе ПР-ТБ;  $b_5$  — общее количество коек.

Аналогичным образом рассчитываются показатели коечного фонда для пациентов с МЛУ-ТБ и для симптоматического лечения туберкулеза.

Критерием эффективного распределения коечного фонда для пациентов в соответствии с профилем лекарственной устойчивости являются следующие показатели: койки ЛЧ-ТБ, в том числе ПР-ТБ — 40 %, койки МЛУ-ТБ — 57 %, койки для симптоматического лечения туберкулеза — 3 %.

6. Показатель эффективности лечения туберкулеза, рассчитывается по формуле

$$A_6 = \frac{a_6}{b_6} \cdot 100, \quad (6)$$

где  $A_6$  — эффективность лечения пациентов с ЛЧ-ТБ, в том числе ПР-ТБ;  $a_6$  — число пациентов с ЛЧ-ТБ, в том числе ПР-ТБ с результатами «излечение» и «лечение завершено»;  $b_6$  — число зарегистрированных пациентов с ЛЧ-ТБ, в том числе с ПР-ТБ, закончивших основной курс лечения.

Аналогичным образом рассчитываются показатели в группах пациентов МЛУ-ТБ, в том числе пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

Критерием эффективности лечения пациентов с ЛЧ-ТБ, в том числе с ПР-ТБ является показатель, равный 95 %, при МЛУ-ТБ, в том числе пре-ШЛУ-ТБ — 75 % и с ШЛУ-ТБ — 55 %.

При оценке результатов лечения пациентов с разными формами туберкулеза и в первую очередь с МЛУ-ТБ, следует установить причины, свидетельствующие о неудовлетворительных результатах лечения.

Приведенные показатели и целевые индикаторы пациентоориентированного контролируемого лечения пациентов с туберкулезом включаются в модель конечных результатов деятельности противотуберкулезной организации, что позволяет ежеквартально оценивать эффективность проводимых мероприятий,

определять клинико-трудовой прогноз пациентов, выявлять дефекты в работе.

**Заключение.** В Беларуси с 2019 г. в работе противотуберкулезной службы используется новая организационная форма пациентоориентированного контролируемого лечения туберкулеза в амбулаторных условиях и финансирования противотуберкулезных мероприятий по клинико-затратным группам заболевания. Система классификации пациентов по КЗГ позволяет выявить группы пациентов, которые отличаются однородностью с клинической и экономической (относительно) точки зрения. Главное преимущество системы классификации пациентов заключается в том, что она дает четкое представление о результатах деятельности медучреждения руководителям и медицинским работникам, которые благодаря этому могут объединять свои усилия в целях оптимизации процессов лечения для конкретной группы пациентов. Появляется возможность выявить неравномерно высокие расходы на лечение пациентов с одинаковыми проблемами или отдельных представителей КЗГ, лечение которых значительно превышает средние показатели по группе.

Для оценки деятельности противотуберкулезных организаций в новых условиях работы предложены статистические показатели и целевые индикаторы модели медицинской помощи, предусматривающей смещение медицинских услуг пациентам со стационарных в амбулаторные условия: частоты теста лекарственной чувствительности к ПТЛС, охвата пациентов лечением туберкулеза, госпитализации, средней длительности пребывания в стационаре, эффективности лечения, структуры коечного фонда по профилю лекарственной чувствительности возбудителя болезни.

Анализ статистических показателей, сопоставление полученных результатов между собой дает возможность выявить дефекты в лечении и диспансерном наблюдении пациентов, что позволяет руководителям противотуберкулезной службы своевременно принимать управленческие решения по улучшению качества медицинской помощи населению.

### Список цитированных источников

1. Внешняя оценка ВОЗ-СРЛ тестирования лекарственной чувствительности микобактерий в 2017 году / Е. Н. Николенко [и др.] // Проблемы диагностики и лечения рифампицин-устойчивого туберкулеза на современном этапе : сб. статей / под ред. Г. Л. Гуревича. — Минск, 2017. — С. 120–121.
2. Итоги реализации государственных программ и грантов по борьбе с туберкулезом и новые возможности для достижения контроля за распространением инфекции / Г. Л. Гуревич [и др.] // Современные направления развития : сб. науч. трудов Первого съезда фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь / под ред. Г. Л. Гуревича. — Минск, 2018. — С. 101–106.





3. Методические рекомендации по внедрению пациентоориентированного контролируемого лечения туберкулеза в амбулаторных условиях и совершенствованию финансирования фтизиатрической службы по клинико-затратным группам : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 06.11.2018 г. № 1148. — 13 с.
4. Модель противотуберкулезной помощи, ориентированная на нужды людей. — ВОЗ, 2018. — С. 40–49.
5. Низамов, И. Г. О проблемах и парадоксах оценки конечных результатов деятельности в системе здравоохранения // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2015. — № 4. — С. 5–8.
6. Об утверждении примерного Перечня основных индикаторов здравоохранения и здоровья населения и методик их расчета [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 25.03.2019 г., № 363 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «Юрспектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2020.
7. Русович, В. Совершенствование амбулаторной модели лечения туберкулеза для предотвращения развития лекарственно-устойчивого туберкулеза / В. Русович // Современные проблемы диагностики и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза : материалы междунар. науч.-практ. конф. «Проблемы мультирезистентного туберкулеза в Беларуси и пути их решения», Минск, 10–11 окт. 2013 г. — Минск, 2013. — С. 9–11.

## **Model of patient-centered controlled treatment of tuberculosis in outpatient settings: statistical indicators, target indicators**

*Skryagina E. M., Kalechits O. M., Zhurkin D. M., Klimuk D. A., Saprykina Zh. A.,  
Bobrukevich E. L., Belko A. F.*

*State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthysiology”,  
Minsk, Republic of Belarus*

A model of patient-centered controlled treatment of patients of different clinical-costly groups of tuberculosis on an outpatient basis is presented. The main statistical indicators are compiled and the evaluation criteria for the activities of anti-tuberculosis organizations in the new working conditions are given: the frequency of drug sensitivity tests to anti-tuberculosis drugs, the coverage of patients with tuberculosis treatment, hospitalization, the average length of stay in the hospital, the effectiveness of treatment, the structure of the bed fund. The transition to the widespread use of the outpatient stage of treatment has reduced the total number of TB hospital beds over the past 2 years in Belarus by 12.7 %, and for patients with drug-susceptible tuberculosis - by 12.2 %.

**Keywords:** tuberculosis, outpatient treatment, statistical indicators, target indicators.

*Поступила 24.06.2022*

УДК 613.6.02:614-084

## **ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ТРУДА И СОХРАНЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

*Филонюк В. А.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Практическое использование полученных новых научных результатов, реализованных в форме 53 токсикологических паспортов и заключений, 6 предельно допустимых концентраций и 4 методик выполнения измерений промышленных микроорганизмов и микробных препаратов в воз-

духе рабочей зоны, 2 Специфических санитарно-эпидемиологических требований, 11 оригинальных методов и методик, защищенных 6 патентами, 7 инструктивно-методических документов, утвержденных и введенных в действие в установленном порядке, обеспечивает гигиеническую безопасность промышленных микроорганизмов и микробных препаратов на их основе для здоровья работников предприятий биотехнологического профиля.

**Ключевые слова:** микроорганизмы-продуценты, микробные препараты, здоровье работников предприятий биотехнологического профиля, гигиеническое нормирование в воздухе рабочей зоны, медицинская профилактика, профессиональные и производственно обусловленные заболевания.

**Введение.** Ассортимент и объем продукции промышленной биотехнологии, базирующиеся на использовании различных видов и родов, штаммов и серотипов природных, селективных или мутантных микроорганизмов (м.о.) и микробных препаратов на их основе (МП), постоянно увеличиваются во всем мире, в том числе в Беларуси. Естественным следствием этого прогрессивного процесса является повышение удельного веса биологического загрязнения, включающего промышленные штаммы м.о., в объектах производственной и окружающей среды, увеличение контингента работающих в этих условиях.

Условия труда работников предприятий биотехнологического профиля (ПБП) характеризуются воздействием комплекса вредных производственно-профессиональных факторов: биологически активных веществ, микробных аэрозолей, шума, химических веществ, органической пыли, физических нагрузок, дискомфорта микроклимата. Причем поступление м.о. в воздух рабочей зоны, а также контакт с микробными аэрозолями во время их применения являются ведущим неблагоприятным фактором, качественные и количественные характеристики которого определяют степень биологической опасности производства.

В то же время микробный фактор на предприятиях биотехнологического профиля — один из наименее изученных, но, как установлено в экспериментах, все его разновидности как гетероантигены проявляют преимущественно выраженное аллергическое и иммунотоксическое действие на организм, а, следовательно, при загрязнении воздуха рабочей зоны представляют высокую опасность развития профессиональной и производственно обусловленной патологии у работников.

**Цель работы** — обосновать систему комплексной медицинской профилактики, обеспечивающей оптимизацию условий труда и сохранение здоровья работников предприятий биотехнологического профиля.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явились 28 промышленных штаммов м.о. и 24 МП; штаммы и пыль сухих хлебопекарных, винных и спиртовых дрожжевых грибов; подвергшиеся их воздействию лабораторные живот-

ные разных видов; 91 работник ПБП (РУП «Белмедпрепараты», ОАО «Минский дрожжевой комбинат», ОАО «Бобруйский завод биотехнологий», «Скидельский сахарный комбинат»), имеющие профессиональный контакт с м.о. и МП, предметом исследования — биологические эффекты воздействия м.о. и МП на организм; состояние здоровья и условия труда работников ПБП. В работе использованы общепринятые в санитарно-гигиенической и токсикологической практике и специальные методы гигиенических, токсикологических, иммуноаллергологических, биохимических, гематологических, микробиологических, клинично-лабораторных, статистических и иных исследований, использованные для решения поставленных задач, общими признаками которых являются высокие информативность, доступность, низкая стоимость.

**Результаты и их обсуждение.** Высокая распространенность и выраженность вторичных иммунодефицитных состояний у работников различных предприятий биотехнологического профиля, проявляющихся угнетением факторов неспецифической резистентности кожи и слизистых оболочек, гуморальной защиты, перенапряжением фагоцитарного звена иммунитета, дисбалансом в крови основных популяций и некоторых субпопуляций иммунокомпетентных клеток, свидетельствующем об активации Th2-типа регуляции гипериммунного ответа, формированием механизмов аллергической реакции смешанного типа, обуславливает высокую частоту донозологических нарушений здоровья у работников ПБП преимущественно аллергического и иммунопатологического генеза, особенно со стороны органов дыхания (в среднем у 67,8 % обследованных лиц), нервной (61,5 %) и сердечно-сосудистой (51,9 %) систем, опорно-двигательного аппарата (42,6 %) и кожных покровов (43,6 %), возрастающих с увеличением профессионального стажа, что доказывает вредный характер действия на организм микробного производственного фактора и необходимость его включения в перечень факторов, в контакте с которыми требуется проведение обязательных медицинских осмотров работников и выполнение обоснованных мер первичной и вторичной медицинской профилактики.



С учетом установленных особенностей биологического действия на организм и высокого риска формирования профессиональных аллергических и производственно обусловленных иммунозависимых заболеваний микробного производственного фактора на предприятиях биотехнологического профиля обеспечение сохранения здоровья работников требует разработки и реализации системы комплексных и взаимосвязанных профилактических мер в следующих трех основных направлениях:

1) разработка и внедрение научно обоснованных гигиенических нормативов и методик контроля содержания в воздухе рабочей зоны всех производимых и используемых м.о. и МП;

2) минимизация вредного действия микробного и сопутствующих неблагоприятных производственных факторов путем соблюдения требований действующих и специфических технических нормативных правовых актов по гигиене труда при производстве и применении алергоопасных м.о. и МП;

3) рациональная первичная и вторичная медицинская профилактика за счет совершенствования медико-профилактического обеспечения работников предприятий биотехнологического профиля при проведении предварительных и периодических медицинских осмотров.

Загрязнения производственной среды м.о. и МП, негативное влияние их на здоровье работников определяют настоятельную необходимость их гигиенического нормирования. Однако наблюдалось значительное отставание в разработке гигиенических и экологических проблем биологического загрязнения по сравнению с унифицированными уровнем и объемом токсикологических исследований по гигиеническому нормированию промышленных химических и биологических веществ. Большой частью возникали вопросы на этапах выявления патогенности, определения сенсibiliзирующей активности и аллергенной опасности, обоснования предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны (ПДК<sub>врз</sub>) м.о., используемых в биотехнологических процессах, микробных препаратов, содержащих жизнеспособные клетки и их структурные элементы, а также продуктов микробного синтеза, поскольку методология их решения недостаточно отвечала требованиям современной науки и практики.

Использование для первичной токсикологической оценки м.о. и МП инновационных методик унифицированного экспериментального определения и оценки степени их патогенности и сенсibiliзирующей способности, классифицирования токсической

и аллергенной опасности позволило доказать их новизну, объективность и более широкие возможности в получении новых научно-практических результатов. Например, получение сравнительных результатов степени патогенности и сенсibiliзирующей способности разных м.о. и МП, что позволяет целенаправленно создавать более безопасные новые МП с заданными необходимыми позитивными качествами, подбирая для этого те м.о. со схожими полезными свойствами, степень патогенности и аллергенной активности которых более низкая [1]. Применение этих методик позволило установить III или IV класс опасности 28 новых и применяемых м.о. и квалифицировать их как промышленные, классифицировать степень токсической и аллергенной опасности 24 новых отечественных МП, установить роль характера комбинированного действия входящих в их состав м.о.

Полученные на основе методических разработок (утвержденные директором РУП «Научно-практический центр гигиены» (НПЦ гигиены) методика «Критерии оценки степени токсичности и опасности микроорганизмов и микробных препаратов» от 28.05.2013, «Методика определения степени сенсibiliзирующей активности и аллергенной опасности микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов» от 05.11.2013) экспериментальные результаты использованы для разработки «Токсикологических паспортов штамма бактерий», которые внедрены в практическую деятельность научных организаций-разработчиков м.о. и МП (РУП «Институт защиты растений», ГНУ «Институт микробиологии НАН Беларуси», ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», ГНУ «Институт леса НАН Беларуси», БГУ) для внесения разрешенных штаммов м.о. в Коллекцию непатогенных микроорганизмов и для последующего создания на их основе новых МП. Результаты по изучению новых 24 МП отражены в ряде разработанных заключений о токсиколого-гигиенической оценке микробного препарата, утвержденных в установленном порядке. Обоснованные гигиенические требования, изложенные в заключениях, в обязательном порядке включались в ТНПА на использование МП: в раздел «Требования безопасности» технических условий и в другие технические регламенты, что обеспечивало государственную регистрацию, безопасное внедрение новых МП для опытного производства и использования.

Использование методик первичной токсикологической оценки м.о. и МП рационально, поскольку по нашим уточненным расчетам (в ценах на 01.01.2018) обеспечивает сокращение

затрат на исследование 1 МП в объеме токсикологического паспорта на 920 долл. США и в объеме оценки аллергенной активности и опасности на 137 долл. США по сравнению с ранее применяемыми традиционными методиками [1].

В последующих экспериментах обоснована рациональная методика обоснования гигиенических нормативов м.о. и МП в воздухе рабочей зоны (инструкция по применению № 009-1015 «Обоснование предельно допустимых концентраций и методик выполнения измерений содержания в воздухе рабочей зоны микроорганизмов-продуцентов и микробных препаратов на их основе», утвержденная Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь от 16.10.2015), включающая унифицированную экспериментальную модель воспроизведения ингаляционного воздействия, информативные морфофункциональные показатели организма и методы их определения для выявления характерных особенностей биологического дозозависимого действия на организм МП, уточненные критерии их оценки, принципы нормирования. Разработана унифицированная технология проведения микробиологических исследований по установлению дисбиотического действия м.о. и МП на микробиоту кишечника белых крыс и критерии его оценки, формализованные в утвержденной Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь от 09.09.2014 инструкции по применению № 008-0914 «Методы экспериментального определения дисбиотического действия микроорганизмов-продуцентов и биотехнологических препаратов на их основе». Их применение позволило получить экспериментальные данные о степени выраженности и характере токсических, аллергических, иммунотоксических, дисбиотических и диссеминирующих эффектов в организме лабораторных животных в зависимости от ингалируемой концентрации промышленного штамма хлебопекарных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* Л153, новых монокомпонентных («Стимул» и «Бетапротектин») и комбинированных («Жыцень» и «Профибакт™-Фито») микробных препаратов, а также установить, что наиболее характерным в организме на воздействие гетероантигенов микроорганизмов-продуцентов является преимущественное развитие аллергических и иммунотоксических патогенетических механизмов, которые явились критериями ведущего вредного действия МП и определены как лимитирующие показатели, определить действующие, пороговые и недействующие

концентрации. На основании полученных данных разработаны и утверждены их ПДК изученных м.о. и МП в воздухе рабочей зоны, а также 4 редакции актуализированных гигиенических нормативов м.о. и МП (2012, 2015, 2017, а также 2021 гг. [2]), включающих обобщенные перечни ПДКврз м.о., МП и их компонентов, установленных в Беларуси и странах СНГ.

Для обеспечения контроля уровня загрязнения м.о. воздуха производственной среды ПБП необходимы аттестованные методики их определения, что определило необходимость проведения исследований по обоснованию технологий их разработки. На первом этапе экспериментальных исследований обоснованы методические подходы и принципы моделирования микробных аэрозолей, обеспечения необходимых условий и требований отбора проб воздуха на микробную обсемененность, посева и культивирования м.о. на подобранных селективных питательных средах, морфологического типирования и учета количества характерных колоний. На этой основе установлены концентрационные зависимости и разработаны достоверные и чувствительные методы количественного определения концентраций в воздухе аэрозолей как изолированных штаммов м.о. (штамм хлебопекарных дрожжей), так и монокомпонентных («Стимул» и «Бетапротектин») и комбинированных («Жыцень» и «Профибакт™-Фито») МП по содержащимся в их составе м.о.

Методы определения содержания этих м.о. и МП в воздухе рабочей зоны утверждены директором НПЦ гигиены и внедрены в практику его деятельности для обоснования и разработки методик выполнения измерений (МВИ) их содержания и контроля в воздухе рабочей зоны. Разработаны унифицированные методические подходы метрологических исследований по определению операционных характеристик и валидности разработанных методов определения микроорганизмов в воздухе, вошедшие в инструкцию по применению № 009-1015, что обеспечивает рационализацию (по снижению объема работ и затрат) и стандартизацию исследований по разработке аттестованных МВИ содержания м.о. в воздухе рабочей зоны.

На основании выполненных метрологических исследований были разработаны и аттестованы РУП «Белорусский государственный институт метрологии» МВИ.МН 4594-2013 «Методика выполнения измерений концентраций клеток и спор микроорганизма *Bacillus subtilis* М-22 — продуцента микробного препарата «Бетапротектин» в воздухе рабочей зоны» (свидетельство об аттестации № 760/2013





от 29.03.2013), МВИ.МН 4619-2013 «Методика выполнения измерений концентрации клеток штамма *Pseudomonas fluorescens* S32 — продуцента микробного препарата «Стимул» в воздухе рабочей зоны» (свидетельство об аттестации № 770/2013 от 29.04.2013), МВИ.МН 5321-2015 «Методика выполнения измерений концентраций клеток *Pseudomonas aurantiaca* В-162/255.17, клеток и спор *Bacillus* sp. ВВ58-3 — продуцентов микробного препарата «Профибакт™-Фито» в воздухе рабочей зоны» (свидетельство об аттестации № 896/2015 от 31.08.2015), МВИ.МН 5591-2018 «Методика выполнения измерений концентрации клеток дрожжевых грибов штамма *Saccharomyces cerevisiae* Л153 в воздухе рабочей зоны» (свидетельство об аттестации № 11052018 от 21.05.2018). Их использование аттестованными микробиологическими лабораториями научных учреждений, центров гигиены и эпидемиологии и предприятиями биотехнологического профиля позволяет объективно проводить контроль содержания в воздухе рабочей зоны этих м.о. и МП на соответствие гигиеническим нормативам.

Разработаны обоснованные требования по организации и проведению динамического производственного контроля степени загрязнения воздуха рабочей зоны м.о. и МП на соответствие установленным ПДКврз, определяющие ответственность, а также кем, как, когда, каким образом, с какой частотой и где осуществлять мониторинг содержания м.о. в воздухе рабочей зоны, которые вошли в Специфические санитарно-эпидемиологические требования (ССЭТ) к условиям труда работающих [3].

Методология гигиенического нормирования и разработки МВИ содержания м.о. и содержащих их МП, формализованная в инструкциях по применению № 008-0914 и № 009-1015, внедрена для практического использования в НПЦ гигиены, республиканском и областных центрах гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минском городском центре гигиены и эпидемиологии, УО «Белорусский государственный медицинский университет» и ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО).

С использованием адаптированной методологии изучения и гигиенического нормирования промышленных белоксодержащих аэрозолей установлена сильная аллергенная активность и чрезвычайно высокая аллергенная опасность белково-антигенного комплекса сухих хлебопекарных, винных и спиртовых дрожжей, обоснована по критерию ведущего вредного аллергического действия на орга-

низм и утверждена их групповая ПДКврз [2]; для контроля уровня загрязнения пылью сухих пищевых дрожжей воздуха рабочей зоны разработана и апробирована на производстве «Методика определения массовой концентрации белка сухих пищевых дрожжевых грибов в воздухе рабочей зоны экстракционно-фотометрическим методом» № 335/10-02/05-04 ОНТП (утверждена директором НПЦ гигиены от 12.11.2018).

Обеспечение гигиенической безопасности условий труда работников при производстве и использовании м.о. и МП требует проведения всего комплекса санитарно-гигиенических, технических и технологических мероприятий, направленных на устранение или минимизацию их аллергенной опасности для работников. При этом, чем выше класс аллергенной активности (аллергенной опасности) вещества, тем более «жесткими» и комплексными должны быть меры медицинской профилактики.

Основные меры медицинской профилактики аллергенной опасности м.о. и МП, аналогичные таковым вообще для всех промышленных веществ-аллергенов, обобщенные нами ранее в Руководстве Р 11-11-11 РБ 02 [4], включают обеспечение максимальной герметизации оборудования и коммуникаций, автоматизации технологических процессов, исключающие выделение и попадание веществ-аллергенов в среду обитания человека, оборудование производственных помещений эффективными системами общеобменной и местной приточно-вытяжной вентиляции, предусматривающими локализацию источников и аспирацию возможных выделений м.о. в производственную среду, эффективные способы очистки и обеззараживания выбросов и сбросов, обеспечение работников спецодеждой и средствами индивидуальной защиты органов дыхания (респираторы), создание условий соблюдения работниками личной гигиены (полный набор санитарно-бытовых помещений, оборудованных санитарно-техническими устройствами и необходимыми моющими и дезинфицирующими средствами) и др.

Конкретные требования по оптимизации условий труда работников, разработанные с учетом специфических особенностей ПБП и аллергоопасности микробного производственного фактора, изложены в главах 2-3 и 6-7 ССЭТ к условиям труда работающих [3] и в главе 19 «Требования к объектам биотехнологической промышленности» ССЭТ к содержанию и эксплуатации объектов агропромышленного ком-

плекса и объектов промышленности, деятельность которых потенциально опасна для населения [5].

Однако большинство используемых м.о. и производимых на их основе МП еще не имеют ПДК и методов контроля их содержания в воздухе рабочей зоны, что согласно разработанным нами общим критериям гигиенической оценки степени алергоопасности производственной среды [6] с учетом в основном сильной или выраженной сенсibiliзирующей способности м.о. потенциально обуславливает высокую степень алергоопасности условий труда работников ПБП (до 7–9 баллов) и опосредованно прогнозируемый высокий уровень риска (до 30 %) развития профессиональных алергических заболеваний (ПАЗ) и производственно обусловленной иммунозависимой патологии. Данный прогноз подтвержден установлением среди обследованных работников ПБП высокой распространенности расстройств здоровья иммунопатологического и алергического характера, частота которых нарастала с увеличением профессионального стажа и, следовательно, имела четкую производственно-профессиональную обусловленность.

Исходя из этого и учитывая высокий социальный и экономический ущерб в результате временной нетрудоспособности и инвалидности, весьма эффективно направление медицинской профилактики ПАЗ микробной этиологии при проведении обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников биотехнологических и подобных им микробиологических производств.

Отрасль промышленной биотехнологии относительно молода, и характерный вредный микробный производственный фактор ранее не учитывался при регламентировании необходимости обязательного прохождения работниками медицинского освидетельствования, что определило первоочередной мерой обоснование, разработку и включение как отдельного вредного фактора производственной среды «2.8. Промышленные штаммы микроорганизмов-продуцентов, микробные препараты» в приложение 1 «Факторы производственной среды, показатели тяжести и напряженности трудового процесса, при работе с которыми обязательны предварительные, периодические и внеочередные медосмотры» к Инструкции о порядке проведения обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих [7], с соответствующими требованиями по периодичности медицинских осмотров, перечням

врачей-специалистов, диагностическим исследованиям, медицинским противопоказаниям.

В развитие этого дополнения разработаны методические подходы к оптимизации проведения медицинского профотбора, алгоритм и стандартные процедуры проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников, критерии выделения лиц в группы риска и динамического наблюдения с рекомендациями медицинской профилактики профессиональной и производственно обусловленной патологии, которые сформулированы в инструкции по применению № 030-1915 «Первичная и вторичная медицинская профилактика профессиональной алергической и производственно обусловленной патологии у работников биотехнологических производств», утвержденной Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 07.04.2016. Широкое ее использование в организациях здравоохранения, осуществляющих государственный санитарный надзор, республиканском и областных центрах и клинических отделениях профпатологии, кафедрами медицинских университетов и БелМАПО позволяет реализовать дифференцированный подход и повысить качество медицинского обеспечения работающих во вредных алергоопасных условиях труда в контакте с м.о. и МП, что является эффективной мерой первичной и вторичной медицинской профилактики профессионально обусловленной и общей заболеваемости.

Для реализации возможности и усовершенствования профпатологических подходов к достоверному установлению диагноза ПАЗ у работников ПБ, с учетом отсутствия стандартизованных коммерческих тест-аллергенов на промышленные штаммы м.о., используют специфические тест-аллергены, полученные в лабораторных условиях из конкретных промышленных штаммов м.о. С этой целью применяют разработанные с нашим участием оригинальные унифицированные методы получения бактериальных и грибковых тест-аллергенов, утвержденные директором НПЦ гигиены от 28.08.2014 и 07.05.2015. Доказана высокая специфичность и чувствительность полученных бактериальных и грибкового тест-аллергенов при использовании в подобранных доступных и информативных лабораторных методиках для диагностики у работников ПБП алергии микробной этиологии.

Технология получения тест-аллергенов из промышленных штаммов м.о., доступные и информативные методы лабораторной диагностики, алгоритм проведения диагностических ис-

следований формализованы в инструкции по применению № 020-1215 «Иммуно- и аллергодиагностика профессиональных аллергических заболеваний у работников, контактирующих с промышленными штаммами микроорганизмов-продуцентов», утвержденной Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 08.12.2015. Ее практическое использование республиканским и областными центрами профпатологии, лабораториями НПЦ гигиены, кафедрами профпатологии и аллергологии медицинских университетов республики и БелМАПО обеспечивает реальную возможность получения в иммунологических (микробиологических) лабораториях организаций здравоохранения тест-аллергенов из конкретных промышленных штаммов бактерий и грибов, их практическое применение в доступных лабораторных аллергологических методиках и тестах для объективной диагностики аллергозов микробной этиологии и подтверждения их профессионального генеза у работников ПБП.

Внедрение на предприятиях биотехнологического профиля и других производствах и в организациях, производящих или использующих аллергоопасные промышленные штаммы м.о., а также в организациях здравоохранения, осуществляющих государственный санитарный надзор за биотехнологическими объектами и медико-профилактическое обслуживание работников этих предприятий научно обоснованной системы комплексной медицинской профилактики, включающей гигиенические нормативы, методики определения и контроля содержания в воздухе рабочей зоны м.о. и МП на соответствие ПДК, меры по минимизации их вредного действия на организм работающих и загрязнения ими производственной среды, изложенные в различных технических нормативных правовых актах, эффективные подходы и критерии медицинского профотбора, принципы и технологии оптимизации предварительных и периодических медицинских осмотров работников ПБП, обеспечивают в со-

ответствии с разработанными гигиеническими критериями оценки степени аллергоопасности производственной среды [6] снижение риска развития ПАЗ у работников ПБП с потенциального высокого уровня до минимально возможного (1–0,1 %), уменьшение уровня производственно обусловленной иммунозависимой патологии, что определяет социальный эффект применения разработок.

Поэтапное параллельное внедрение и применение в полном объеме на практике взаимосвязанных научных разработок определяет их совокупную экономическую эффективность, заключающуюся в сокращении прямых и не прямых материально-финансовых затрат (предотвращаемый экономический ущерб) вследствие предупреждения ПАЗ микробной этиологии и снижения уровня производственно обусловленных иммунозависимых заболеваний у работников, контактирующих с промышленными штаммами м.о.

**Заключение.** Осуществлено концептуальное развитие системы комплексной медицинской профилактики профессиональной и производственно обусловленной патологии у работников, подвергающихся воздействию промышленных микроорганизмов, включающее усовершенствование методологии их гигиенического нормирования, разработку аттестованных методик контроля содержания в воздухе рабочей зоны, гигиенических требований по оптимизации условий труда, эффективных подходов медицинского профессионального отбора, алгоритма и стандартных процедур проведения обязательных предварительных и периодических медосмотров работников предприятий биотехнологического профиля с учетом установленной аллергоопасности микробного производственного фактора, технологии получения тест-аллергенов из конкретных промышленных штаммов бактерий и грибов, методов и алгоритма специфической диагностики аллергопатологии микробной этиологии и подтверждения ее профессионального генеза.

### Список цитированных источников

1. Филонюк, В. А. Методология гигиенического регламентирования микробных препаратов и разработки методик выполнения измерений содержания микроорганизмов в воздухе рабочей зоны / В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Н. В. Дудчик ; М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. унитар. предприятие «Науч.-практ. центр гигиены». — Минск : БелНИИТ «Транстехника», 2018. — 264 с.
2. Показатели безопасности и безвредности микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов, вредных веществ в воздухе рабочей зоны и на кожных покровах работающих : гигиенический норматив [Электронный ресурс] : утв. и введены в действие постановл. Совета Министров Респ. Беларусь от 25.01.2021 № 37 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 12.02.2021 № 5/48783] // разраб. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова. — Табл. 1, 2. — Режим доступа: <https://ilexprivate.ilex.by/view-document/BELAW/193879/%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0>

%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%B0%2037?searchKey=харj&searchPosition=9#M143667 — Дата доступа: 09.04.2021.

3. Специфические санитарно-эпидемиологические требования к условиям труда работающих [Электронный ресурс] : утв. и введены в действие постановл. Совета Министров Респ. Беларусь от 01.02.2020 № 66 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 03.02.2020 № 5/47755] / разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова. — Гл. 2–3, 6–7. — Режим доступа : <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/189254/%D0%B3%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%B0%202#M100028>. — Дата доступа: 22.03.2021.

4. Классификация и перечень алергоопасных для человека промышленных веществ, основные меры профилактики : руководство Р 11-11-11 РБ 02 / М-во здравоохран. Респ. Беларусь ; разработ. : В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова, В. А. Филонюк, Н. А. Ивко, А. В. Буйницкая, Т. В. Козловская, Л. М. Сычик // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидем. и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; под общ. ред. В. П. Филонова, С. М. Соколова. — Минск : Бизнесофсет, 2003. — Ч. XI. — С. 94–126.

5. Требования к объектам биотехнологической промышленности : Специфические санитарно-эпидемиологические требования к содержанию и эксплуатации объектов агропромышленного комплекса и объектов промышленности, деятельность которых потенциально опасна для населения [Электронный ресурс] : утв. и введены в действие постановл. Совета Министров Респ. Беларусь от 24.01.2020 № 42 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 27.01.2020 № 5/47723] / разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Е. В. Чернышова. — Гл. 19. — Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/189154/%D0%B3%D0%BB%D0%B0%D0%B2%D0%B0%2019#M100228>. — Дата доступа: 22.03.2021.

6. Критерии гигиенической оценки степени алергоопасности производственной среды : инструкция 2.2.5.11-11-24-2003 / М-во здравоохран. Респ. Беларусь ; разработ. : В. В. Шевляков, Г. И. Эрм, Н. А. Ивко, А. В. Буйницкая, Т. В. Козловская, Е. В. Чернышова, В. А. Филонюк // Сб. официальных документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидем. и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; под общ. ред. В. П. Филонова, С. М. Соколова. — Минск : Бизнесофсет, 2004. — Ч. XIII. — С. 106–121.

7. Факторы производственной среды, показатели тяжести и напряженности трудового процесса, при работе с которыми обязательны предварительные, периодические и внеочередные медосмотры (приложение 1) п. 2.8: Промышленные штаммы микроорганизмов-продуцентов, микробные препараты // Инструкция о порядке проведения обязательных и внеочередных медицинских осмотров работающих [Электронный ресурс] : утв. постановл. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 29.07.2019 № 74 [Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 03.10.2019 № 8/34675] / разработ. : В. А. Филонюк, В. В. Шевляков, Т. М. Рыбина, Г. И. Эрм, О. Ф. Кардаш, Е. В. Чернышова, А. В. Буйницкая. — Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/186736/2.8#M100445>. — Дата доступа: 22.03.2021.

*В настоящей статье использованы данные, полученные автором в рамках его диссертационного исследования «Научное обеспечение гигиенической безопасности работников биотехнологических предприятий, контактирующих с промышленными микроорганизмами» (2021). Автор признателен сотрудникам лабораторий промышленной токсикологии, микробиологии, хроматографических исследований НПЦ гигиены (д.м.н., профессор В. В. Шевляков, к.б.н. Г. И. Эрм, к.м.н. Е. В. Чернышова, к.б.н. С. А. Ушков, к.б.н. Т. С. Студеничник, к.б.н. Е. В. Колеснева, А. В. Буйницкая, Т. В. Козловская, к.м.н., доцент В. Ю. Зиновкина, Н. А. Щурская, д.б.н., доцент Н. В. Дудчик, Т. О. Козлова, В. В. Трейлиб, С. А. Янецкая, к.б.н. О. А. Емельянова, к.б.н. А. А. Кузовкова), научно-го отдела ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (В. В. Смольникова, В. Ю. Гриневич) за совместную работу по получению и внедрению в практику новых научных и научно-практических результатов.*

## Optimization of working conditions and the health preserving of biotechnological workers

*Filanyuk V.*

*Belarusian State Medical University, Republican Unitary Enterprise  
“Scientific practical centre of hygiene”, Minsk, Republic of Belarus*

Practical use of new the results obtained, implemented in the form of 53 toxicological passports and conclusions, 6 MPC and 4 MVI of industrial microorganisms and microbial preparations in the air of the working area, 2 specific sanitary and epidemiological requirements, 11 original methods and techniques, protected by 6 patents, 7 instructive and methodological documents approved and put into operation in





the prescribed manner, ensures the hygienic safety of industrial microorganisms and microbial preparations based on them for the health of workers in industrial biotechnology.

**Keywords:** microorganisms-producers, microbial preparations, health preserving of biotechnological workers, hygienic regulation in the air of the working area, medical prevention, professional and occupational diseases.

Поступила 21.07.2022

УДК 616.34-022.6-071 : 577.214.3.08 (045)

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ КИШЕЧНЫХ МОНО- И МИКСТ-ИНФЕКЦИЙ НА ОСНОВЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРОПРОТОЧНЫХ КАРТ

Семейко Г. В.<sup>1</sup>, Ермолович М. А.<sup>1</sup>, Кастюкевич Л. И.<sup>2</sup>, Романова О. Н.<sup>2</sup>, Самойлович Е. О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** С использованием микропроточных карт TaqMan Array Card, позволяющих одновременно определять множество возбудителей в одном образце на основе количественной ПЦР в реальном времени, исследованы образцы стула от 107 детей в возрасте 1 мес — 5 лет с острыми кишечными инфекциями (ОКИ). Этиология заболевания была установлена у 77,6 % (83/107) детей. Всего было выявлено 12 энтеропатогенов, среди которых *Rotavirus* (57,9 %), *Norovirus* (14,0 %) и *Campylobacter* (7,5 %) являлись наиболее часто встречающимися. Среди детей с установленной этиологией заболеваний у 61 (73,5 %) была выявлена моноинфекция, у 22 (26,5 %) — микст-инфекция, когда в образце выявлялось одновременно 2 или 3 возбудителя. Выявлена зависимость степени тяжести заболевания от количества выявленных возбудителей.

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, микст-инфекции, ротавирус, диагностика.

**Введение.** Острые диарейные, или кишечные инфекции — это группа полиэтиологических заболеваний, объединенных единым механизмом передачи возбудителя и симптомами поражения желудочно-кишечного тракта. Эти заболевания являются одной из основных причин болезней и смерти детей в возрасте до 5 лет, особенно в странах с низким уровнем доходов, и вызывают более 500 тыс. смертей в год во всем мире [1].

Этиологическая структура ОКИ чрезвычайно разнообразна. Она включает более 30 нозологических форм, этиопатогенами могут быть бактерии, вирусы, простейшие, гельминты. В силу полиэтиологичности данных заболеваний их диагностика является сложной, однако своевременная этиологическая верификация чрезвычайно важна, от ее результатов зависят объем, характер и эффективность проводимых клинических и противоэпидемических мероприятий.

Трудности, а зачастую невозможность выявления всех возможных патогенов в каждом конкретном случае ОКИ при применении традиционных методов обследования (бактериологический метод, ИФА), ограничивают расшифровку этиологического диагноза. Улучшение этиологической диагностики кишечных инфекций, особенно смешанной этиологии, связано с применением молекулярных методов верификации патогенов [2]. Количественная ПЦР стала золотым стандартом диагностического подхода для определения причин диареи [3]. Применение ее мультиплексного варианта позволяет одновременно проводить обнаружение генетического материала нескольких (2–5) патогенов.

Революционная разработка последнего десятилетия — микропроточные TaqMan Array Cards (TAC) карты, которые позволяют одновременно определять множество возбудителей в одном образце на основе количественной

ПЦР в реальном времени [4]. Карта представляет собой 384-луночную планшету, в лунки которой предварительно загружены лиофилизированные праймеры и зонды. Одна карта предназначена для исследования 8 образцов в 48 лунках с тестированием одной или двух мишеней в каждой из лунок. Впервые ТАС-карты были использованы для исследования экспрессии генов человека в 2006 г., но значительно более широкое применение получили карты, разработанные для детекции возбудителей респираторных и кишечных инфекций, гнойных менингитов, лихорадок, гепатитов и др. [5, 6].

Поскольку при использовании методов молекулярного тестирования бессимптомная идентификация генетического материала патогенов является частым явлением, работы международного уровня последних лет были направлены на определение количественных порогов обнаружения нуклеиновых кислот энтеропатогенов с целью определения их этиологической значимости. Так, в работе, опубликованной в 2016 г., J. Liu с соавт. была использована модель, разработанная на основе анализа более 5300 пар образцов фекалий, собранных у детей с диареей и без диареи (случай-контроль) в рамках Глобального многоцентрового исследования кишечных заболеваний (Global Enteric Multicenter Study — GEMS) и исследованных в количественной ПЦР с использованием микропроточных карт на 32 патогена в сравнении с результатами, полученными с помощью классических микробиологических методов, ИФА и ОТ-ПЦР с электрофоретической детекцией [6]. Двумя годами позднее, в 2018 г., J. Platts-Mills с соавт. опубликовал результаты исследования 6625 образцов диарейных фекалий и 31 000 образцов фекалий от 1715 детей без диареи в рамках когортного исследования новорожденных «Взаимосвязь кишечных инфекций и недоедания и последствия для здоровья и развития детей» (MAL-ED) в количественной ПЦР с использованием микропроточных карт и вывели строгие количественные критерии для определения этиологической значимости энтеропатогенов [7]. Используя модель условной логистической регрессии (GEMS) и обобщенную линейную модель смешанных эффектов (MAL-ED), для каждого патогена была подобрана персональная модель для описания связи между количеством возбудителя и диареей, а также определены пороговые значения для оценки результатов.

Как следует из анализа данных литературы, к настоящему времени только появляются первые публикации по результатам применения количественной ПЦР в реальном времени с использованием микропроточных карт, однако даже небольшой опыт применения данного метода свидетельствует о его большой перспективности. Несмотря на то что он является достаточно дорогостоящим, требует тщательной подготовки (деконтаминации) лаборатории перед исследованием, проведения серьезного биоинформационного анализа полученных результатов, метод дает возможность одномоментного исследования на большой перечень энтеропатогенов и является незаменимым в диагностике тяжелых ОКИ, в том числе имеющих смешанную этиологию.

В данной работе мы представляем первые результаты использования данного метода в Республике Беларусь для оптимизации этиологической диагностики кишечных моно- и микст-инфекций.

**Материалы и методы.** В исследование включено 107 пациентов с ОКИ в возрасте 1 месяц — 5 лет (средний возраст 1 год 7 месяцев), госпитализированных в Городскую детскую инфекционную клиническую больницу г. Минска (ГДИКБ), которые при поступлении наряду с гастроинтестинальным синдромом имели общеинфекционный синдром.

У всех пациентов проведен забор крови и выполнено общеклиническое обследование, а также проведен забор образцов фекалий (не менее 0,5 г или 0,5 мл) для исследования в количественной ПЦР с использованием микропроточных карт, выполнена доставка образцов в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, где до начала исследования они хранились замороженными при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Выделение тотальной нуклеиновой кислоты (РНК и ДНК) проводили с использованием набора QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Германия) с модификациями, включавшими предварительное механическое измельчение пробы при помощи стеклянных бусин и дополнительный этап инкубации в течение 5 мин при  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

В качестве внешних контролей экстракции ДНК и РНК во все образцы вносили вирус герпеса туленей (Phocine Herpes virus) и фaг MS2 соответственно. Каждая партия образцов для экстракции также включала одну пробу отрицательного контроля для мониторинга загрязнения.

Детекцию ДНК/РНК кишечных патогенов выполняли с использованием набора реагентов AgPath-ID One Step RT-PCR Reagents (Applied Biosystems, США) на 384-луночных микропроточных картах TaqMan Array Card (Applied Biosystems, США). Каждый образец был исследован на наличие 34 патогенов, способных вызывать диарею, включая:

– вирусы: *Adenovirus*, *Astrovirus*, *Norovirus*, *Rotavirus*, *Sapovirus*;

– бактерии: *Aeromonas*, *Bacteroides fragilis*, *Campylobacter jejuni/coli*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* (EAEC, ETEC, EPEC, STEC), *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Plesiomonas*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae*;

– простейшие: *Blastocystis*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia*, *Isoospora*, *Microsporidia* (*Enterocytozoon bieneusi*, *Encephalitozoon intestinalis*);

– гельминты: *Ancylostoma*, *Ascaris*, *Necator*, *Hymenolepis nana*, *Schistosoma*, *Strongiloides*, *Trichuris*.

Анализ данных выполняли с помощью лицензионного программного обеспечения QuantStudio 7 Real-Time PCR software v 1.3 (Life Technologies, США) со стандартизованными пороговыми значениями флуоресценции. Согласно инструкции разработчика образцы со значением порогового цикла (Ct) менее 35 считались положительными. Отрицательными результаты засчитывались только тогда, когда соответствующий внешний контроль был положительным. Положительными результаты засчитывались только тогда, когда соответствующий отрицательный контроль экстракции был отрицательным.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование 107 образцов фекалий от детей с ОКИ с использованием микропроточных карт TaqMan Array Card при значении порогового цикла (Ct) менее 35 позволило обнаружить генетический материал 16 кишечных патогенов. В частности, были выявлены следующие возбудители: вирусы — *Adenovirus* 40/41, *Astrovirus*, *Norovirus*, *Sapovirus*, *Rotavirus*; бактерии — *Aeromonas*, *Bacteroides fragilis*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella flexneri*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* (ETEC — энтеротоксигенная *E. coli*, EPEC — энтеропатогенная *E. coli* (tEPEC — типичная bfaA+/eae+ и aEPEC — атипичная bfaA-/eae+), EAEC — энтероагрегативная *E. coli*, STEC — шигатоксин-продуцирующая *E. coli*); простейшие — *Blastocystis* (рисунок 1). Кишечные патогены были обнаружены в 92 из 107 (86,0 %) исследованных образцов фекалий, в 15 (14,0 %) образцах ни одного возбудителя идентифицировано не было.

Анализ частоты выявления генетического материала энтеропатогенов показал, что наиболее частой находкой являлся *Rotavirus* (выявлен в 65 из 107 образцов (60,7 %)). Следующими по частоте выявления оказались *Norovirus* (20/18,7 %) и *Campylobacter* (15/14,0 %). Значимую долю составляли aEPEC (9/8,4 %), *Salmonella* и *Sapovirus* (по 7/6,5 %), а также *Clostridium difficile* и *Bacteroides fragilis* (по 6/5,6 %). Остальные возбудители

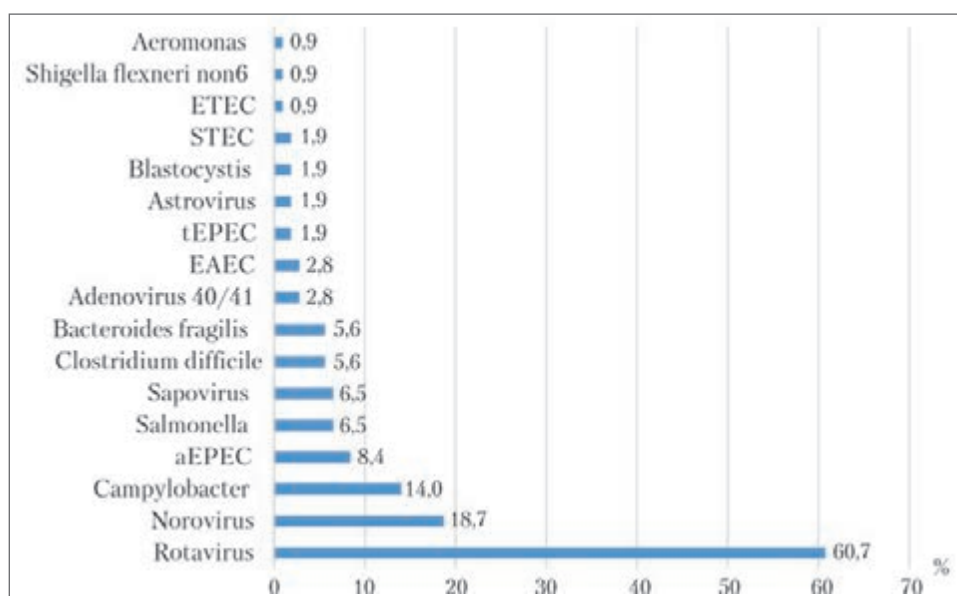


Рисунок 1 — Частота выявления различных кишечных патогенов у пациентов с диареей (при значении Ct менее 35)

встречались существенно реже и были обнаружены у 1–3 % обследуемых. При этом практически у половины обследованных, у которых в образцах фекалий был обнаружен генетический материал возбудителя (46/92; 46,7 %), одновременно выявлялось от 2 до 4 энтеропатогенов.

*Определение количественных параметров содержания генетического материала возбудителей в образце фекалий.* Принимая во внимание тот факт, что ПЦР в различных ее модификациях обладает высокой чувствительностью и выявленный в пробе стула пациента с диареей в малых количествах генетический материал патогена не всегда указывает на его этиологическую роль в развитии диареи, нами были предприняты попытки дифференцировать этиологически значимые энтеропатогены среди всех 16, генетический материал которых был выявлен в образцах фекалий с диареей. Для этого мы воспользовались как результатами других исследователей, так и собственным опытом.

В таблице представлены результаты двух исследований, в рамках которых с использованием моделей условной логистической регрессии [6] и обобщенной линейной модели смешанных эффектов [7] для каждого выявленного энтеропатогена была подобрана персональная модель описания связи между его

количеством и диареей, а также определены пороговые значения (cut off) для учета результатов. Как следует из таблицы, в более позднем исследовании [7] пороговые значения выявленных энтеропатогенов, указывающие на их этиологическую роль, были несколько ниже, чем в предыдущем [6]. Поскольку нами применялся тот же метод исследования (количественная ОТ-ПЦР с использованием микропроточных карты), для интерпретации результатов мы воспользовались количественными критериями оценки, полученными в более позднем исследовании [7].

После анализа полученных нами результатов с использованием откорректированного на основании последних данных литературы количественного порога в определении роли возбудителя в развитии диареи мы получили следующие результаты. Этиологически значимые возбудители кишечных инфекций были обнаружены в 83 из 107 (77,6 %) образцов, количество случаев диареи с неустановленной этиологией составило 24 (22,4 %). Таким образом, общее количество выявленных патогенов уменьшилось на 4 и составило 12.

К этиологически незначимым находкам по причине обнаружения незначительного количества их генетического материала с большой долей вероятности было отнесено выявление следующих патогенов (*Sapovirus*

Таблица — Количественные параметры и пороговые значения для определения этиологии, полученные в рамках исследований GEMS и MAL-ED [6, 7]

Патоген	Количество, связанное с диареей (GEMS) (13)		Количество, связанное с диареей (MAL-ED) (14)	
	Cq	Кол-во копий	Cq	Кол-во копий
Adenovirus 40/41	35,0	$2,5 \times 10^5$ копий/г	24,0	$9,9 \times 10^7$ копий/г
Astrovirus	25,5	$4,8 \times 10^8$ копий/г	23,7	$1,9 \times 10^9$ копий/г
Norovirus GII	27,6	$1,1 \times 10^8$ копий/г	27,2	$1,7 \times 10^8$ копий/г
Rotavirus	35,0	$1,5 \times 10^5$ копий/г	31,7	$1,9 \times 10^6$ копий/г
Sapovirus	31,6	$9,4 \times 10^5$ копий/г	26,1	$1,5 \times 10^7$ копий/г
Campylobacter jejuni/coli	19,7	$2,5 \times 10^7$ копий/г	21,8	$2,6 \times 10^8$ копий/г
ST-EPEC (STh)	26,2	$2,0 \times 10^7$ копий/г	23,5	$1,3 \times 10^8$ копий/г
tEPEC	19,5	$2,7 \times 10^9$ копий/г	17,8	$1,7 \times 10^9$ копий/г
Helicobacter pylori	30,8	$3,6 \times 10^5$ копий/г	н/д	—
Salmonella	32,4	$2,2 \times 10^5$ копий/г	н/д	—
Shigella	33,1	$2,1 \times 10^6$ копий/г	28,8	$6,2 \times 10^5$ копий/г
Vibrio cholerae	34,9	$7,3 \times 10^3$ копий/г	32,0	$5,1 \times 10^5$ копий/г
Cyclospora cayetanensis	29,6	$3,7 \times 10^5$ копий/г	н/д	—
Cryptosporidium	29,1	$1,8 \times 10^6$ копий/г	22,0	$3,3 \times 10^8$ копий/г
Iso spora	н/д	—	33,8	$5,8 \times 10^3$ копий/г
Strongyloides	н/д	—	30,4	$2,0 \times 10^4$ копий/г
Entamoeba histolytica	34,8	$4,6 \times 10^6$ копий/г	30,0	$9,4 \times 10^6$ копий/г



(Ст 27,6–33,9), ЕТЕС (Ст 21,8), *Shigella* (Ст 31,7) и *Aeromonas* (Ст 34,9). В наибольшей степени уменьшилась частота выявления *Campylobacter* и аЕПЕС — на 6,5 %, *Norovirus* — на 4,7 %, *Rotavirus* — на 2,8 %. В итоге пересмотра результатов с использованием откорректированного количественного порога 3 наиболее часто встречающиеся возбудителя остались прежними: *Rotavirus* (выявлен в 62 из 107 образцов (57,9 %), *Norovirus* (15/14,0 %) и *Campylobacter* (8/7,5 %). Нередко встречались *Clostridium difficile* (6/5,6 %), *Salmonella* (5/4,7 %) и *Bacteroides fragilis* (4/3,7 %). Остальные возбудители встречались существенно реже и были обнаружены у 1–2 % обследуемых (рисунок 2).

Если при анализе полученных результатов, когда к положительным относились все выявленные энтеропатогены, показавшие значение Ст менее 35, в одном образце фекалий могло быть выявлено до 4 возбудителей, то при использовании откорректированного количественного порога в образце выявлялись одновременно не более 3 возбудителей. Доля образцов, где одновременно выявлялось несколько возбудителей, уменьшилась на 19,6 % (с 43/40,2 % до 22/20,6 %), и, соответственно, увеличилась на 11,2 % доля образцов, где выявлялся только один возбудитель (с 49/45,8 % до 61/57,0 %), либо этиология не была установлена (с 15/14,0 % до 24/22,4 %) (рисунок 3).

Согласно скорректированным результатам у 61 (57,0 %) из 107 обследованных пациентов с диареей была выявлена моноинфек-

ция. У 56/107 (52,3 %) были обнаружены возбудители вирусных инфекций (*Rotavirus* — 45/107 (42,1 %) и *Norovirus* — 11/107 (10,3 %) и у 5/107 (4,7 %) — бактериальных (*Salmonella* и *Clostridium difficile* — по 2/107 (1,9 %) и *Campylobacter* — 1/107 (0,9 %).

Микст-инфекция была выявлена у 22/107 (20,6 %) заболевших, при этом с наибольшей частотой обнаруживались комбинации «вирус+бактерии» — у 15/107 (14,0 %) детей. Наиболее частыми сочетаниями были *Rotavirus* + *Campylobacter* (4), *Rotavirus* + *Bacteroides fragilis* (2) и *Rotavirus* + *Salmonella* (2). Значительно реже встречались такие сочетания, как бактериальная микст-инфекция (у 3/2,8 %), вирусная микст-инфекция и вирусно-паразитарная (по 2/1,9 %) (рисунок 3). Среди вирусных микст-инфекций это были *Rotavirus* + *Norovirus* (2), среди вирусно-паразитарных — *Rotavirus* + *Blastocystis* (2).

В соответствии с клиническими данными среди 107 включенных в исследование госпитализированных с диареей детей, у 44 (41,1 %) она протекала в среднетяжелой форме, у 34 (31,8 %) — в тяжелой и у 29 (27,1 %) — в легкой. Проведенный анализ спектра выявленных возбудителей у 83 заболевших с установленной этиологией заболевания в зависимости от тяжести клинической картины показал следующее. Доля лиц, инфицированных одним возбудителем, в целом составляла 73 % (61/83), при этом в группе с легким течением она являлась наибольшей (81 %), а с увеличением тяжести заболевания снижалась до 74 и 67 % в группе со среднетяжелым и тяжелым

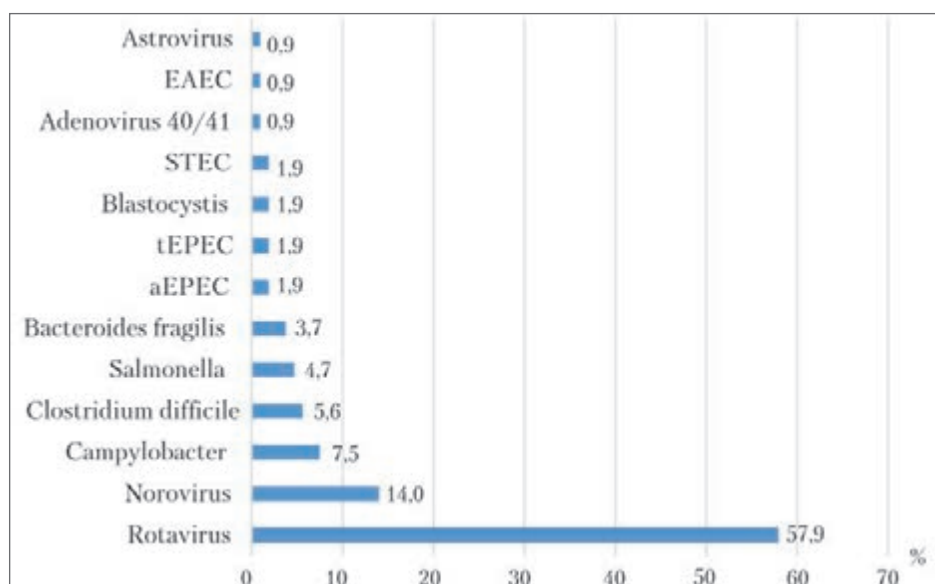
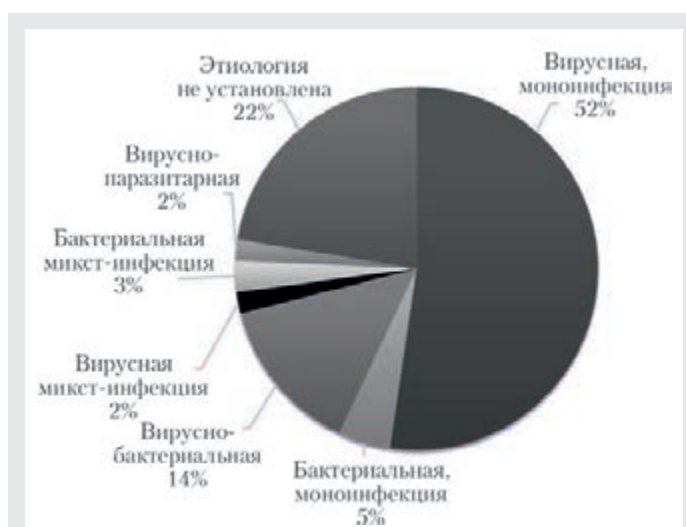


Рисунок 2 — Частота выявления кишечных патогенов у детей с диареей при учете результатов с откорректированным количественным порогом

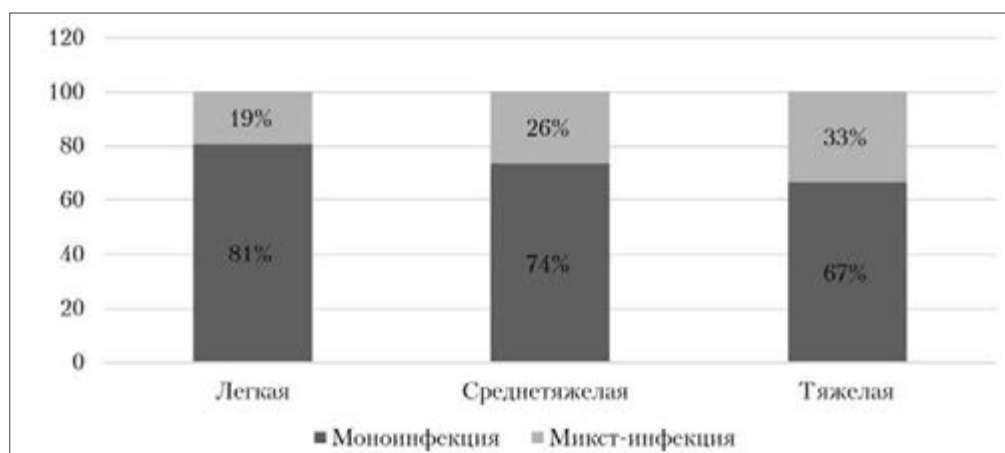


**Рисунок 3 — Сочетания возбудителей, выявленные при моно- и микст-инфекции**

течением соответственно. Таким образом, у каждого пятого ребенка (19 %) в группе с легким течением заболевание было вызвано 2 или 3 патогенами, у каждого четвертого (26 %) — в группе со средней тяжестью и у каждого

третьего (33 %) в группе с тяжелым течением (рисунок 4).

**Заключение.** Проведенное исследование с применением новейшего подхода к диагностике заболеваний, протекающих с диареей у детей, позволило обеспечить одномоментное обнаружение возбудителей вирусной, бактериальной и протозойной природы. С учетом международного и собственного опыта применения TaqMan Array Card для исследования проб фекалий от детей с диареями и без диарей для каждого из выявляемых энтеропатогенов были определены количественные маркеры (значения Ct), позволяющие относить их к этиологически значимым либо не имеющим этиологического значения. Этиология заболевания была установлена у 83 из 107 (77,6 %) детей с диареей. Среди детей с установленной этиологией заболеваний у 61 (73,5 %) была выявлена моноинфекция, у 22 (26,5 %) — микст-инфекция. Выявлена зависимость степени тяжести заболевания от количества определяемых в образцах фекалий возбудителей.



**Рисунок 4 — Зависимость степени тяжести заболевания от количества выявленных возбудителей в образце**

### Список цитированных источников

1. Estimates of global, regional and national morbidity, mortality and aetiologies of diarrheal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 GBD Diarrheal Diseases Collaborators // *Lancet Infect Dis.* — 2017. — Vol. 17, №9. — P. 909–948.
2. Клинико-патогенетические аспекты ротавирусной инфекции / Т. Н. Одинец [и др.] // *Цитокины и воспаление* — 2015. — Т. 14, №4. — С. 35–39.
3. Meeting Report: WHO Workshop on modelling global mortality and aetiology estimates of enteric pathogens in children under five. Cape Town, 28–29th November 2018 / H. J. Prudden [et al.] // *Vaccine.* — 2020. — Vol. 38, № 31. — P. 4792–4800.
4. Low-Density TaqMan Array Cards for the Detection of Pathogens / J. Heaney [et al.] // *Methods in Microbiol.* — 2015. — №42. — P. 199–2018.
5. Application of TaqMan low-density arrays for simultaneous detection of multiple respiratory pathogens / M. Kodani [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2011. — Vol. 49, № 6. — P. 2175–2182.



6. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study / J. Liu [et al.] // *Lancet*. — 2016. — Vol. 388, № 10051. — P. 1291–1301.

7. Use of quantitative molecular diagnostic methods to assess the aetiology, burden, and clinical characteristics of diarrhoea in children in low-resource settings: a reanalysis of the MAL-ED cohort study / J. A. Platts-Mills [et al.] // *Lancet Glob. Health*. — 2018. — Vol. 6, № 12. — P. 1309–1318.

## Optimization of etiological diagnosis of intestinal mono- and mixed infections based on quantitative real-time pcr using taqman array card

*Semeiko G. V.<sup>1</sup>, Yermalovich M. A.<sup>1</sup>, Kastsiukevich L. I.<sup>2</sup>, Romanova O. N.<sup>2</sup>, Samoilovich E. O.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Republican Scientific Practical Centre Epidemiology and Microbiology,  
Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Stool samples from 107 children aged 1 month - 5 years with acute intestinal infection were tested using TaqMan Array Cards, which allow simultaneous detection of multiple pathogens in one sample based on quantitative real-time PCR. The etiology of the disease was established in 77.6 % (83/107) of children. A total of 12 enteropathogens were identified, among which Rotavirus (57.9 %), Norovirus (14.0 %) and Campylobacter (7.5 %) were the most common. Among children with an established etiology of diseases, 61 (73.5 %) had a mono-infection, 22 (26.5 %) had a mixed infection, when 2 or 3 pathogens were detected in the sample. The dependence of the severity of the disease on the number of pathogens was revealed.

**Keywords:** acute intestinal infections, mixed infections, rotavirus, diagnostics.

*Поступила 16.06.2022*

УДК 369.8+616-058]-053.2(476)

## ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ВПЕРВЫЕ ПРИЗНАНЫМИ ИНВАЛИДАМИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В БЕЛАРУСИ

*Перковская А. Ф., Ушакевич И. Г.*

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

**Реферат.** В Республике Беларусь на протяжении многих лет остается актуальной проблема инвалидизации детского населения. В стране с 2016 по 2020 г. выявлена умеренная динамика роста уровней впервые признанных инвалидами среди детского населения. В структуре причин инвалидности в 2016 и 2017 гг. на первом месте — врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения; на втором — болезни нервной системы, на третьем — психические расстройства и расстройства поведения. В 2019 г. психические расстройства и расстройства поведения были на втором месте, а в 2020 г. — на первом. За исследуемый период выявлена выраженная динамика роста частоты психических расстройств и расстройств поведения. Дети-инвалиды получают медико-социальную помощь в организациях здравоохранения, образования, социальной защиты.

**Ключевые слова:** впервые признанные инвалидами дети, медико-социальная помощь, психические расстройства и расстройства поведения.

**Введение.** Во всем мире проблема инвалидизации детского населения является актуальной на протяжении последних десятилетий. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире каждый десятый ребенок живет с инвалидностью.

Контингент детей-инвалидов включает детей, страдающих различными заболеваниями, последствиями травм, врожденными аномалиями развития, при которых наблюдаются нарушения различных функций организма и ограничения жизнедеятельности разной степени выраженности и в их различных сочетаниях.

В нашей стране среди социально-экономических, медицинских проблем, имеющих важное государственное значение, особое место принадлежит проблемам, связанным с инвалидностью детского населения, поскольку они нуждаются не только в медицинской, но и социальной помощи [1].

Организация медико-социальной помощи детскому населению регулируется Законом Республики Беларусь «О предупреждении инвалидности и реабилитации инвалидов» от 23 июля 2008 г. № 422-З, Законом Республики Беларусь «О социальной защите инвалидов в Республике Беларусь» от 11.11.1991 № 1224-XII (ред. от 17.07.2009).

Актуальность инвалидизации детского населения в Республике Беларусь обусловлена негативной динамикой уровня впервые признанных инвалидами и значительными экономическими последствиями [2, 3, 4, 5]. Из государственного бюджета выделяются средства на организацию социальной защиты этого контингента детей; на оказание им медицинской помощи; проведение медицинских, психолого-педагогических и социальных реабилитационных мероприятий, а также на содержание соответствующих социальных учреждений.

В Беларуси в 2020 г. насчитывалось 34 954 ребенка с инвалидностью. Ежегодно статус инвалида получают более 3,5 тыс. детей [1]. Основными причинами, приводящими к инвалидности детей, являются врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения; болезни нервной системы, психические расстройства и расстройства поведения, болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ, новообразования [2, 3, 4, 5]. В структуре причин детской инвалидности психические расстройства и расстройства поведения, болезни нервной системы и врожденные аномалии развития стабильно занимают более 60 % среди болезней, обусловивших инвалидность детей всех возрастных групп.

В республике с 1992 г. начала создаваться эффективная система раннего вмешательства. Ее основная задача выявить у детей в возрасте от 0 до 3 лет на ранней стадии нарушения развития или риски их возникновения. Чем раньше родители обратятся к нужным специалистам, которые увидят проблему и предложат пути решения, тем больше шансов предупредить инвалидность у ребенка. К 2017 г. в системе здравоохранения функционировало 37 центров раннего вмешательства. Проблемы, связанные с инвалидностью детского населения, имеют не только национальное, но и международное значение. В 2017 г. начал работу проект «Профилактика инвалидности и социальная интеграция детей с инвалидностью и особенностями психофизического развития в Республике Беларусь» под эгидой ЮНИСЕФ в Беларуси в сотрудничестве с Министерством здравоохранения Республики Беларусь и при финансовой поддержке правительства Российской Федерации. В рамках проекта были открыты 5 отделений раннего вмешательства на базе домов ребенка.

С 2017 по 2020 г. 20 398 детей до трех лет получили помощь в центрах раннего вмешательства, деятельность которых позволила обеспечить снижение тяжести детской инвалидности на 3 % [1]. Почти 97 % детей в возрасте до трех лет, нуждающихся в медико-социальной помощи, воспользовались услугами специалистов, которые им предоставлялись бесплатно в центрах раннего вмешательства. По данным интернет-опросов, большинство родителей (94 %) удовлетворены деятельностью центров раннего вмешательства, специалисты которых дают четкие и детальные рекомендации по работе с данной категорией детей. Около 1000 специалистов по всей Беларуси прошли обучение современным методикам и подходам работы с детьми с инвалидностью.

**Цель работы** — изучение динамики уровня впервые признанных инвалидами в Республике Беларусь с 2016 по 2020 г., структуры причин впервые признанных инвалидами детей по классам болезней, организации оказания медико-социальной помощи детям-инвалидам.

**Материалы и методы.** Материал для исследования — официальные данные Национального статистического комитета Республики Беларусь.

Изучена динамика уровня впервые признанных инвалидами в Республике Беларусь с 2016 по 2020 г., структура причин впервые признанных инвалидами детей по классам болезней.



Статистическая обработка результатов осуществляется с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel, анализа временных рядов с использованием показателя среднего многолетнего темпа прироста (убыли).

Средний многолетний темп роста (снижения) — средняя геометрическая, равная корню степени  $n$  из произведения годовых показателей темпа роста:

$$\sqrt[n]{T_1 \cdot T_2 \cdot T_3 \dots T_n},$$

где  $T$  — годовой темп роста,  $n$  — число показателей.

Средний многолетний темп прироста — это средний многолетний темп роста — 100 %.

Значения среднего многолетнего темпа прироста (СМТпр) свидетельствуют об отсутствии или же наличии динамики изучаемого явления:

- от 0 до  $\pm 1$  % — отсутствие динамики;
- $> \pm 1$  до  $\pm 5$  % — умеренная динамика;
- $> \pm 5$  — выраженная динамика.

Если средний многолетний темп прироста (убыли) колеблется в пределах от  $0 \pm 1$  %, следовательно, показатель на протяжении анализируемого периода стабилен. Это в свою очередь дает право рассчитывать среднее значение и ошибку, представив ряд как вариационный.

**Результаты и их обсуждение.** В результате анализа уровней впервые признанных инвалидами в Республике Беларусь с 2016 по 2020 г. выявлена умеренная динамика роста показателя (СМТпр + 1,6 %) и в 2020 г. он составил 22,2 случая на 10 тыс. детского населения.

В структуре причин впервые признанных инвалидами детей в 2016 и 2017 гг. установлена следующая закономерность: наибольший удельный вес составляют врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения; болезни нервной системы, психические расстройства и расстройства поведения (таблица). В 2020 г. отмечаются изменения в структуре причин, приводящих к детской инвалидности: психиче-

ские расстройства и расстройства поведения — первое место (21,0 %), второе место — врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (19,1 %)

За исследуемый период выявлена выраженная динамика роста частоты психических расстройств и расстройств поведения (СМТпр составил + 7,8 %) и выраженная динамика снижения частоты врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений (СМТпр — 5,2 %). Динамика частоты болезней нервной системы не выявлена (СМТпр составил + 0,1 %).

В соответствии со статьей 31 Закона Республики Беларусь «О правах ребенка» от 19.11.1993 № 2570-ХП (ред. от 10.11.2008) государство гарантирует детям-инвалидам бесплатную специализированную медицинскую, дефектологическую и психологическую помощь; выбор ими и их родителями (опекунами, попечителями) учреждения образования; обеспечение условий для получения образования на всех уровнях основного образования. Дети-инвалиды получают медико-социальную помощь в организациях здравоохранения, образования и социальной защиты, в которых реализуются индивидуальные программы медицинской, психолого-педагогической и профессиональной реабилитации ребенка-инвалида. Программы включают получение дошкольного воспитания и обучения, получение общего образования, профессионального образования, рекомендации о противопоказаниях и доступных условиях и видах труда, проведение психолого-педагогической коррекции.

К организациям здравоохранения, оказывающим медико-социальную помощь детям-инвалидам, относятся: центры (отделения) раннего вмешательства на базе детских поликлиник и домов ребенка; республиканские и областные центры медицинской реабилитации; реабилитационные отделения в поликлиниках, детские/подростковые психоневрологические диспансеры/отделения.

Таблица — Структура причин впервые признанных инвалидами детей по классам болезней за период 2016–2020 гг., %

Причины впервые признанных инвалидами детей по классам болезней	Год				
	2016	2017	2018	2019	2020
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	25,3	23,8	23,0	22,8	19,1
Болезни нервной системы	16,8	15,9	16,2	15,7	15,8
Психические расстройства и расстройства поведения	16,6	15,7	18,3	19,4	21,0
Прочие причины	41,3	44,6	42,5	42,1	44,1
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

В центрах (отделениях) раннего вмешательства на базе детских поликлиник, помощь получают дети в возрасте от 0 до 3 лет с подозрениями на задержку в развитии, с врожденной патологией, родившиеся раньше срока или с малой массой тела, прооперированные после рождения. В центрах (отделениях) также оказывается помощь детям с серьезными изменениями в поведении, избирательностью контакта, нарушениями в эмоциональной сфере. Основными задачами центров (отделений) раннего вмешательства являются: оказание реабилитационной помощи детям; обеспечение согласованности и координации действий разных специалистов и активное включение семьи в раннюю коррекционно-развивающую работу; обеспечение специалистами комплекса занятий, связанных с лечением и коррекцией обнаруженных нарушений; взаимодействие с учреждениями здравоохранения, образования, социальной защиты для обеспечения процесса выявления детей, нуждающихся в раннем вмешательстве и определение оптимальных программ дальнейшего развития ребенка с особыми потребностями.

В Беларуси для детей с инвалидностью в возрасте до 3 лет с органическим поражением центральной нервной системы, с нарушением психики открыто 8 специализированных домов ребенка, в 5 из которых реализуется проект «Профилактика инвалидности и социальная интеграция детей с инвалидностью и особенностями психофизического развития в Республике Беларусь».

Республиканские (2) и областные (6) центры медицинской реабилитации обеспечивают помощь детям с патологией, превалирующей в структуре заболеваемости и инвалидности. Отбор в центры осуществляется врачебно-консультационными комиссиями поликлиник и больниц.

В каждой поликлинике, обслуживающей детское население, функционируют отделения медицинской реабилитации. Направление в них осуществляет лечащий врач, логику реабилитации мероприятий — бригада специалистов (врач-реабилитолог, врач-физиотерапевт, врач лечебной физкультуры, логопед, психотерапевт и др.).

В детских/подростковых психоневрологических диспансерах работают отделения медицинской реабилитации, оказывающие специализированную психоневрологическую и коррекционно-педагогическую помощь детям.

К организациям образования, в которых оказывается медико-социальная помощь, относятся: центры коррекционно-развивающего обучения и реабилитации, интегрированные груп-

пы в дошкольных учреждениях и интегрированные классы в общеобразовательных школах, специальные дошкольные учреждения и специальные школы, специальные общеобразовательные и вспомогательные школы-интернаты.

Центр коррекционно-развивающего обучения и реабилитации (ЦКРОиР) — учреждение специального образования, в котором реализуются образовательные программы специального образования на уровне дошкольного и общего среднего образования для детей-инвалидов с интеллектуальной недостаточностью. ЦКРОиР обслуживают все категории детского населения от рождения до 18 лет, отслеживают динамику развития ребенка и с учетом изменений в его состоянии имеют возможность корректировать образовательный маршрут, в том числе и рекомендовать перевод из специальных учреждений образования в учреждения общего типа. В Республике Беларусь функционирует 141 центр коррекционно-развивающего обучения и реабилитации, где обучаются и получают коррекционно-педагогическую помощь более 9,5 тыс. детей. В центрах работает 138 кабинетов ранней комплексной помощи детям с тяжелыми и (или) множественными физическими и (или) психическими нарушениями в возрасте до 3 лет. В ЦКРОиР действует психолого-медико-педагогическая комиссия, которая проводит обследование детей с особенностями психофизического развития и выносит заключение с рекомендацией об организации образовательного процесса, коррекционной помощи для ребенка.

Согласно Закону Республики Беларусь «О социальной защите инвалидов в Республике Беларусь» для детей-инвалидов создаются условия для пребывания в детских дошкольных учреждениях и в общеобразовательных школах общего типа. С этой целью формируются интегрированные группы в детском саду и интегрированные классы в общеобразовательных школах, в которых проводятся занятия с детьми с особыми потребностями вместе со здоровыми детьми с учетом количественного соотношения, которое четко регламентировано Санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами СанПиН 2.4.1.3049-13. Основная цель интегрированного обучения и воспитания — реализация права такого контингента детей на получение образования в соответствии с их познавательными возможностями и способностями по месту жительства, их социальной адаптация и интеграция в общество, повышение роли семьи в воспитании и развитии своего ребенка. Главные задачи интегрирован-

ного обучения и воспитания — это развитие потенциальных возможностей таких детей со здоровыми сверстниками; организация психолого-педагогического сопровождения в учреждениях образования; реализация коррекционно-развивающего обучения, направленного на исправление или ослабление имеющихся у детей физических и (или) психических нарушений, препятствующих их успешному обучению и развитию; формирование жизненно значимого опыта и целенаправленное развитие у детей когнитивных, речевых, моторных, социальных способностей, позволяющих снизить зависимость ребенка от посторонней помощи и повысить социальную адаптацию, формирование позитивного отношения к детям с особенностями психофизического развития, создание психологически комфортной среды в учреждении образования.

В соответствии с Законом Республики Беларусь «О социальной защите инвалидов в Республике Беларусь» дети-инвалиды, состояние здоровья которых исключает возможность их пребывания в дошкольных учреждениях и в общеобразовательных школах общего типа, направляются в специальные дошкольные учреждения с согласия их законных представителей на основании заключения государственного центра коррекционно-развивающего обучения и реабилитации. В Беларуси 49 специальных дошкольных учреждений и 48 специальных школ. В учреждениях дошкольного образования функционируют около 4 тыс. специальных групп и групп интегрированного обучения и воспитания, в школах действуют более 5 тыс. аналогичных специализированных классов. В учреждениях дошкольного и общего среднего образования открыто 3,7 тыс. пунктов коррекционно-педагогической помощи.

В случае когда отсутствует возможность осуществлять воспитание и обучение детей-инвалидов в общих или специальных учреждениях образования, то по желанию родителей воспитание и обучение их проводится на дому. Соответствующие учебно-воспитательные учреждения оказывают помощь родителям в обучении детей-инвалидов на дому. Органы образования, другие государственные органы обязаны обеспечивать доступность внешкольного воспитания детям-инвалидам, создавая для этого необходимые условия. Учебные занятия организуются также для детей-инвалидов, проходящих курс лечения в стационарных или реабилитационных учреждениях. Инвалиды в случае положительной сдачи вступительных экзаменов при прочих равных условиях имеют преимущественное пра-

во на зачисление в высшие и средние специальные учреждения образования.

Специальные общеобразовательные и вспомогательные школы-интернаты — это учреждения специального образования, в которых реализуются образовательная программа специального образования на уровне дошкольного и общего среднего образования, программа воспитания и защиты прав и законных интересов детей с интеллектуальной недостаточностью (ст. 263 Кодекс образования).

К учреждениям системы социальной защиты относятся: дома-интернаты для детей-инвалидов, территориальные центры социального обслуживания, Республиканское унитарное предприятие «Белорусский протезно-восстановительный центр», Республиканский реабилитационный центр для детей-инвалидов с нарушениями опорно-двигательного аппарата, центры социального обслуживания семьи и детей.

В домах-интернатах помощь оказывается детям-инвалидам с особенностями психофизического развития в возрасте от 4 до 18 лет. Деятельность таких учреждений осуществляется в форме стационарного социального обслуживания нуждающихся в постоянном постороннем уходе или посторонней помощи, бытовом обслуживании и медицинской помощи.

Территориальные центры социального обслуживания организуют социальное обслуживание детей с инвалидностью в формах стационарного, полустационарного, нестационарного, срочного социального обслуживания, социального обслуживания на дому и в замещающей семье.

Для оказания медицинских, реабилитационно-восстановительных и физкультурно-оздоровительных услуг детям-инвалидам с ампутационными культями верхних, нижних конечностей, последствиями тяжелых заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата в стационарных и амбулаторных условиях в стране функционирует Республиканское унитарное предприятие «Белорусский протезно-восстановительный центр». В состав центра входят отделение амбулаторного протезирования, отделение стационарного протезирования и реабилитации, отделение медицинской реабилитации. Основными задачами протезно-ортопедического центра являются обеспечение специализированной протезно-ортопедической, лечебно-консультативной, диагностической помощью пациентов, проведение медицинской и социальной реабилитации инвалидов с целью наиболее полного восстановления утраченных функций организма, профилактики тяжести инвалидности. Лечебно-реабилитацион-

ный комплекс включает лечебную физкультуру, плавание, аэротеплолечение, гидротерапию, массаж, физиотерапию. В 10 городах республики (Витебск, Гомель, Гродно, Могилев, Брест, Барановичи, Бобруйск, Мозырь, Лида, Пинск) созданы филиалы центра.

Одной из основных организаций социальной защиты для детей-инвалидов является Республиканский реабилитационный центр, где оказывается реабилитация не только медицинская и психолого-педагогическая, но и профессиональная. Медицинская реабилитация включает в себя многие (в том числе авторские) методики реабилитации детей-инвалидов с заболеваниями нервной и костно-мышечной систем, следствием которых являются нарушения опорно-двигательного аппарата. В основе медико-психологической реабилитации лежит психологическая и дефектологическая помощь, развитие социально-значимых навыков, социальная адаптация. Профессиональная реабилитация заключается в том, что акцент делается не на проблеме ребенка, а на выявлении возможностей каждого ребенка реализовать свои таланты, сделать их своей профессией. С этой целью в Республиканском реабилитационном центре открыт кабинет профессионального тестирования и обучения навыкам профессии.

Центры социального обслуживания семьи и детей предоставляют услуги социально-бытового, медико-социального, психологического, юридического и консультативного характера; организуются мероприятия по социальной реабилитации детей-инвалидов.

В организациях здравоохранения, образования и социальной защиты, помимо реализации программ медицинской, социальной, психолого-педагогической и профессиональной реабилитации, предоставляется семьям так называемая услуга социальной передышки. Инвалидность у ребенка — это огромный стресс не только для самого ребенка, но и его родителей и близких родственников, который создает особый микроклимат в семье, становится причиной депрессии у родителей. Каждая се-

мья, оказавшись в такой трудной жизненной ситуации, нуждается в помощи и поддержке специалистов. Уход за ребенком-инвалидом — это постоянная нагрузка как физическая, так и эмоциональная на протяжении многих лет, которая требует мобилизации всех сил, крепкого здоровья и выдержки со стороны тех, кто заботится о ребенке. Поэтому родители, наряду с потребностью в поддержке специалистов, испытывают необходимость в небольшом перерыве в заботе о ребенке. В связи с этим приобрел актуальность вопрос организации в учреждениях соответствующего профиля временного круглосуточного пребывания детей с инвалидностью, воспитывающихся в семьях. С этой целью для таких семей и предоставляется услуга «социальная передышка». Это услуга ухода за ребенком-инвалидом на определенный период времени (не более 28 суток два раза в календарном году) на базе учреждений различного типа (например, дома-интернаты для детей-инвалидов). На период оказания услуги «социальная передышка» сохраняется выплата пособия по уходу за ребенком-инвалидом в возрасте до 18 лет. Главная цель услуги — облегчить физическую, психологическую и эмоциональную нагрузку, выпадающую на членов семьи, которые длительно ухаживают за ребенком с инвалидностью.

**Заключение.** Таким образом, в Республике Беларусь с 2016 по 2020 г. отмечается умеренная динамика роста уровня первичной инвалидности среди детского населения. В структуре причин впервые признанных инвалидами детей в 2020 г. по сравнению с предыдущими исследуемыми годами психические расстройства и расстройства поведения занимают первое место. Выявлена выраженная динамика роста частоты психических расстройств и расстройств поведения, но снижения частоты врожденных аномалий, деформаций и хромосомных. Создана интегрированная система оказания медико-социальной помощи детям-инвалидам, основанная на межведомственном взаимодействии организаций здравоохранения, образования и социальной защиты.

### Список цитированных источников

1. Обзор о положении детей-инвалидов и молодых инвалидов в Беларуси: аналит. отчет / В. Жураковский, К. Мирецка, И. Стычыньска. // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — Минск, 2017. — 47 с.

2. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронный ресурс] : офиц. стат. сб. / Национальный статистический комитет Республики Беларусь. — Режим доступа: [https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare\\_in\\_RB\\_2020.pdf](https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare_in_RB_2020.pdf). — Дата доступа: 24.06.2022.

3. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронный ресурс] : офиц. стат. сб. / Национальный статистический комитет Республики Беларусь. — Режим доступа: [https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare\\_in\\_RB\\_2019.pdf](https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare_in_RB_2019.pdf). — Дата доступа: 24.06.2022.





4. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронный ресурс] : офиц. стат. сб. / Национальный статистический комитет Республики Беларусь. — Режим доступа: [https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare\\_in\\_RB\\_2018.pdf](https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare_in_RB_2018.pdf). — Дата доступа: 24.06.2022.

5. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронный ресурс] : офиц. стат. сб. / Национальный статистический комитет Республики Беларусь. — Режим доступа: [https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare\\_in\\_RB\\_2017.pdf](https://belcmt.by/docs/Stat/Healthcare_in_RB_2017.pdf). — Дата доступа: 24.06.2022.

## Organization of provision of medical and social care for children certified as disabled for the first time in Belarus

*Perkovskaya A. F., Ushakevich I. G.*

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

The problem of disability of the children remains relevant in the Republic of Belarus for many years. In the Republic, from 2016 to 2020, a moderate growth of children recognized as disabled for the first time was revealed. In the structure of the causes of disability in 2016 and 2017, congenital anomalies, deformities and chromosomal abnormalities are in the first place; on the second — diseases of the nervous system, on the third — mental and behavioral disorders. In 2019, mental and behavioral disorders came second place, and in 2020 came out on top. During the study period, a pronounced increase in the incidence of mental and behavioral disorders was revealed. Disabled children receive medical and social assistance in healthcare, education, and social protection organizations.

**Keywords:** for the first time recognized as disabled among the child population, medical and social assistance, mental and behavioral disorders.

*Поступила 19.07.2022*

УДК 616-036.82/.86-616.858-008.6.

## ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АКИНЕТИКО-РИГИДНЫМ СИНДРОМОМ

*Короткий А. А., Смычек В. Б.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Проведен анализ результатов исследования 40 пациентов с акинетико-ригидным синдромом. Изучена структура имеющихся у пациентов моторных и немоторных клинических симптомов, формирующих стойкое нарушение функций, приводящих к инвалидности. Изучена структура сопутствующей патологии. Выделены основные мероприятия экспертно-реабилитационной диагностики для оценки степени выраженности ограничений жизнедеятельности. Выявлено отсутствие корреляции группы инвалидности со стадией заболевания по Хен — Яру.

**Ключевые слова:** ограничение жизнедеятельности, акинетико-ригидный синдром, моторные клинические симптомы, немоторные клинические симптомы, группа инвалидности.

**Введение.** Акинетико-ригидный синдром представляет собой ядро клинической картины прогрессирующего дегенеративного заболевания головного мозга, проявляющегося гипокинезией, мышечной ригидностью, тремором болезни Паркинсона (БП) — хронического

покою и постуральной неустойчивостью, обусловленного дегенерацией и гибелью преимущественно дофаминергических нейронов черной субстанции. Неуклонно прогрессирующий рост заболеваемости, все еще недостаточная эффективность лечения, тяжелая инвалидизация превращают акинетико-ригидный синдром в серьезную социальную проблему, требующую всестороннего и интенсивного изучения.

В настоящее время акинетико-ригидный синдром рассматривается как один из наиболее распространенных неврологических синдромов пожилого возраста. В связи с увеличением продолжительности жизни людей и старением населения отмечается возрастание числа пациентов с акинетико-ригидным синдромом. Такая тенденция характерна для всех развитых стран. Это одна из ведущих проблем клинической неврологии и гериатрии. В настоящий момент степень ограничения жизнедеятельности пациентов БП определяется выраженностью моторных (дрожание, гипокинезия, ригидность, постуральная неустойчивость, нарушения ходьбы) и немоторных нарушений (психические расстройства и прогрессирующая вегетативная недостаточность), без учета клинико-трудового прогноза и индивидуальных особенностей организма, страдающего данным заболеванием. В период «включения» нарушения функций организма могут быть расценены как умеренные или даже незначительные, в то время как в периоде «выключения», который может длиться до нескольких часов и занимать основную часть суток, двигательные функции пациента нарушены значительно, вплоть до полной обездвиженности и могут значительно ограничивать все категории жизнедеятельности человека.

Таким образом, в настоящее время в республике отсутствуют объективные критерии оценки ограничения жизнедеятельности у пациентов с акинетико-ригидным синдромом, что предопределяет значительные трудности у врачей-экспертов как при определении степени ограничения жизнедеятельности, клинико-трудового прогноза, группы инвалидности, реабилитационного прогноза, так и сроков инвалидности.

Задачами исследования являются:

1. Провести анализ медицинских документов пациентов с акинетико-ригидным синдромом и выделить нозологические единицы, вызывающие данный синдром и приводящие к инвалидности.

2. Провести комплексное клинико-функциональное исследование пациентов с акине-

тико-ригидным синдромом и выделить основные клинические симптомы, формирующие стойкие нарушения функций органов и систем организма, ограничений жизнедеятельности.

3. Разработать критерии оценки нарушений функций и структур организма, ограниченный «активность и участие» у пациентов с акинетико-ригидным синдромом с учетом компенсации лекарственными средствами, техническими или иными вспомогательными средствами, а также в зависимости от контекстуальных факторов.

4. Разработать методику составления профиля индивидуального функционирования пациентов с акинетико-ригидным синдромом с учетом основных положений МКФ.

5. Разработать алгоритм оценки ограниченной жизнедеятельности у пациентов с акинетико-ригидным синдромом.

6. Разработать критерии оценки общей и профессиональной трудоспособности у пациентов с акинетико-ригидным синдромом.

7. Разработать метод, включающий критерии оценки ограничений жизнедеятельности у пациентов с акинетико-ригидным синдромом.

**Цель работы** — разработка и практическое применение метода медицинской реабилитации и критериев оценки ограничений жизнедеятельности пациентов с акинетико-ригидным синдромом.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись 40 пациентов с акинетико-ригидным синдромом (основная группа) в возрасте от 52 до 90 лет.

Критериями включения в группу исследования являются: наличие стойких нарушений функций организма у пациентов с акинетико-ригидным синдромом, приводящих к ограничению жизнедеятельности, статус инвалид (основная группа). Критерии исключения — синдром социальной компенсации, синдром взаимного отягощения.

В ходе анализа результатов исследования сопутствующей патологии у пациентов с акинетико-ригидным синдромом выявлено, что все тематические пациенты (40 человек) имели сопутствующие заболевания, в том числе приводящие к ограничению жизнедеятельности. Всего у исследованных пациентов было выявлено 232 случая сопутствующих заболеваний. В среднем на одного пациента приходилось 5,8 заболеваний.

Анализ результатов исследования показал, что наиболее частой сопутствующей патологией у пациентов с акинетико-ригидным синдромом являются ишемическая болезнь сердца

(87,5 %, 95% ДИ: 73,9–94,5) и артериальная гипертензия (92,5 %, 95% ДИ: 80,1–97,4), что доказывает их высокую роль в формировании стойких нарушений функций органов и систем организма и усугубляет имеющиеся ограничения жизнедеятельности у данного контингента.

Объектом исследования для изучения эпидемиологии инвалидности при акинетико-ригидном синдроме явились показатели первичной инвалидности (ПИ) лиц в возрасте от 18 лет и старше в Республике Беларусь за период 2012–2021 гг. Единицей наблюдения являлось лицо, впервые признанное МРЭК инвалидом.

В ходе анализа использованы материалы базы данных информационной системы «Инвалидность» за 2012–2013 гг. и Республиканской информационно-аналитической системы по медицинской экспертизе и реабилитации Республики Беларусь за 2014–2021 гг., функционирующих на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Цель и задачи исследования предопределили необходимость использования ретроспективных и проспективных принципов исследования. В ходе выполнения работы проводилось изучение русскоязычной и иностранной литературы, медицинской документации (медицинская карта пациента МРЭК, медицинская карта амбулаторного больного, эпикризы и иные документы), анализировались результаты интервьюирования и тестирования, оценки социально-средового и социально-бытового окружения, психолого-педагогической среды. Полученные данные заносились в тематические карты и электронные базы данных.

Верификация патологии у пациентов (нозологическая диагностика) проводилась в соответствии с унифицированными стандартными методами исследования, клиническими протоколами [1–4]. В процессе исследования анализировались эти данные, а также использовались следующие методы: сбор анамнеза (жизни, заболевания) у пациентов и (или) их законных представителей, интервьюирование пациентов и их законных представителей, комплексная оценка состояния здоровья пациентов. Осуществлялась оценка основных категорий жизнедеятельности их параметров в соответствии с основными принципами клинико-экспертного исследования, принятого в Республике Беларусь [4–6].

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов комплексного клинико-функцио-

нального исследования и сведений из медицинских документов позволил определить степень выраженности ограничения категорий жизнедеятельности, вызванное стойким нарушением функций организма у пациентов с акинетико-ригидным синдромом.

Клинические проявления акинетико-ригидного синдрома и сопутствующей в основном хронической патологии, учитывая возраст пациентов, приводили к нарушениям различных функций организма, препятствующих нормальному функционированию и ограничению жизнедеятельности, что представлено в таблице 1.

Установлено, что основная и сопутствующая патология приводила у 100,0 % (95% ДИ: 91,2–100,0) пациентов к нарушению статодинамической функции, степень выраженности которой являлась критерием для установления одной из групп инвалидности. Несколько реже страдали функции кровообращения — у 85,0 % (95% ДИ: 70,9–92,9) пациентов, психические функции — у 55,0 % (95% ДИ: 39,8–69,3) и внутренней секреции — у 17,5 % (95% ДИ: 8,8–32,0) пациентов. Нарушение функции дыхания, обусловленное патологией органов дыхания, выявлено у одного пациента (2,5 %, 95% ДИ: 0,4–12,9).

Данные нарушения приводили к ограничениям жизнедеятельности тематических пациентов. Удельный вес ограничений жизнедеятельности у 40 пациентов тематической группы с акинетико-ригидным синдромом представлен в таблице 2.

Анализ полученных результатов, показал, что у данных пациентов в 100,0 % (95% ДИ: 91,2–100,0) случаев страдала способность к самообслуживанию, трудовой деятельности и к самостоятельному передвижению. Ограничение способности контролировать свое поведение было выявлено у 24 (60,0 %, 95% ДИ: 44,6–73,7) пациентов, к ориентации — у 7 (17,5 %, 95% ДИ: 8,8–32,0), к общению — у 5 (12,5 %, 95% ДИ: 5,5–26,1).

Учитывая специфику акинетико-ригидного синдрома, был проведен детальный анализ степени выраженности ограничения способности к самостоятельному передвижению и способности контролировать свое поведение.

Способность к самостоятельному передвижению была ограничена у всех пациентов, но наибольшее количество случаев характеризовалось выраженным (ФК3) ограничением данной способности (47,5 %, 95% ДИ: 32,9–62,5), что отображено в таблице 3.

В ходе исследования была установлена связь и прямая зависимость степени выра-

Таблица 1 — Удельный вес случаев нарушений функций организма, приводящих к инвалидности у пациентов с акинетико-ригидным синдромом с учетом основной и сопутствующей патологии ( $n = 40$ )

Наименование функций организма с нарушениями	Количество		
	абс.	$p, \%$	95% ДИ
Статодинамическая	40	100,0	91,2–100,0
Кровообращения	34	85,0	70,9–92,9
Психические	22	55,0	39,8–69,3
Внутренней секреции	7	17,5	8,8–32,0
Сенсорная	5	12,5	5,5–26,1
Обмена веществ и метаболизма	3	7,5	2,9–19,2
Выделения	3	7,5	2,9–19,2
Голоса и речи	3	7,5	2,9–19,2
Дыхания	1	2,5	0,4–12,9

Таблица 2 — Удельный вес случаев ограничения категорий жизнедеятельности у 40 тематических пациентов ( $n = 40$ )

Категория жизнедеятельности	Количество		
	абс.	$p, \%$	95% ДИ
Способность к трудовой деятельности	40	100,0	91,2–100,0
Способность к самообслуживанию	40	100,0	91,2–100,0
Способность к самостоятельному передвижению	40	100,0	91,2–100,0
Способность контролировать свое поведение	24	60,0	44,6–73,7
Способность к ориентации	7	17,5	8,8–32,0
Способность к общению	5	12,5	5,5–26,1

Таблица 3 — Процентное и количественное распределение пациентов в зависимости от степени выраженности ограничения способности к самостоятельному передвижению ( $n = 40$ )

Степень выраженности ограничения	Количество		
	абс.	$p, \%$	95% ДИ
Умеренная (ФК2)	12	30,0	18,1–45,4
Выраженная (ФК3)	19	47,5	32,9–62,5
Резко выраженная (ФК4)	9	22,5	12,3–37,5

женности моторных симптомов и ограничения способности к самостоятельному передвижению.

Способность контролировать свое поведение была ограничена у 24 (60,0 %, 95% ДИ: 44,6–73,7) пациентов, которым была определена одна из групп инвалидности. Среди пациентов преобладали случаи легкого (37,5 %, 95% ДИ: 21,2–57,3), умеренного (29,2 %, 95% ДИ: 14,9–49,2) и резко выраженного (20,8 %, 95% ДИ: 9,2–40,5) ограничения жизнедеятельности в категории способность контролировать свое поведение, что представлено в таблице 4.

Анализ данных, полученных вследствие оценки степени выраженности нарушений функций, ограничений жизнедеятельности по результатам комплексного клинико-функционального

исследования пациентов с акинетико-ригидным синдромом и изучения медицинских документов медицинских документов и иных документов, с учетом профессиональных аспектов позволил выявить у 50,0 % (95% ДИ: 35,2–65,0) пациентов критерии для установления 2 (второй) группы инвалидности, 30,0 % (95% ДИ: 18,1–45,4) — 1 (первой) группы, 20,0 % (95% ДИ: 10,5–34,8) — 3 (третьей) группы (рисунок).

В ходе исследования был проведен анализ взаимосвязи стадии прогрессирования заболевания по Хен и Яру и определения одной из групп инвалидности.

Результаты исследования показали, что у пациентов со 2-й стадией заболевания по Хен — Яру имели место критерии для установления 2-й группы инвалидности в 10 (25,0 %, 95% ДИ: 10,5–34,8) пациентов.



95% ДИ: 14,2–40,2) случаях, 3-я группа инвалидности — в 6 (15,0 %, 95% ДИ: 7,1–29,1) случаях, в трех случаях (7,5 %, 95% ДИ: 2,9–19,2) была определена 1-я группа инвалидности, что отображено в таблице 5.

У пациентов с 3-й стадией заболевания по Хен — Яру в 9 (60,0 %, 95% ДИ: 35,7–80,2) случаях были верифицированы критерии для определения 2-й группы инвалидности, в 5 (33,3 %, 95% ДИ: 15,2–58,3) случаях — 1-й группы инвалидности, и в одном случае (2,5 %, 95% ДИ: 0,4–12,9) — 3-й группы инвалидности.

У пациентов с 4-1 стадией заболевания по Хен — Яру в 75,0 % (95% ДИ: 30,1–95,4) случаях имели место критерии для установления 1-й группы инвалидности, в одном случае (25,0 %, 95% ДИ: 4,6–70,0) — 2-й группы инвалидности.

У двух пациентов с 1-й и 5-й стадиями заболевания по Хен — Яру определялась 3-я и 1-я группы инвалидности соответственно (по 100,0 %), что в перспективе предполагает набор таких пациентов для исследования данной закономерности.

Следовательно, у тематических пациентов наиболее часто имели место критерии для установления 2-й группы инвалидности — 20 случаев (50,0 %, 95% ДИ: 35,2–64,8), при этом

у них были диагностированы 2, 3, 4-я стадии заболевания по Хен — Яру, что отвергает предположение о корреляции группы инвалидности со стадией заболевания по Хен — Яру.



**Закключение.** Таким образом, анализ результатов оценки ограничений жизнедеятельности у 40 пациентов с акинетико-ригидным синдромом позволил установить, что имею-

Таблица 4 — Процентное и количественное распределение пациентов в зависимости от степени выраженности ограничения способности контролировать свое поведение (n = 24)

Степень выраженности ограничения	Количество		
	абс.	p, %	95% ДИ
Легкая (ФК1)	9	37,5	21,2–57,3
Умеренная (ФК2)	7	29,2	14,9–49,2
Выраженная (ФК3)	3	12,5	4,3–31,0
Резко выраженная (ФК4)	5	20,8	9,2–40,5

Таблица 5 — Распределение тематических пациентов по Хен — Яру в зависимости от определения одной из групп инвалидности

Группа инвалидности	Стадии по Хен — Яру				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
	Количество				
	абс.; p, % (95% ДИ)	абс.; p, % (95% ДИ)	абс.; p, % (95% ДИ)	абс.; p, % (95% ДИ)	абс.; p, % (95% ДИ)
Первая	—	3; 15,8 (5,5–37,6)	5; 33,3 (15,2–58,3)	3; 75,0 (30,1–95,4)	1; 100,0 (20,6–100,0)
Вторая	—	10; 52,6 (31,7–72,7)	9; 60,0 (35,7–80,2)	1; 25,0 (4,6–70,0)	—
Третья	1; 100,0 (20,6–100,0)	6; 31,6 (15,4–54,0)	1; 6,7 (1,2–29,8)	—	—
Итого	1; 100,0 (20,6–100,0)	19; 100,0 (83,2–100,0)	15; 100,0 (79,6–100,0)	4; 100,0 (51,0–100,0)	1; 100,0 (20,6–100,0)

шаяся у них основная и сопутствующая патология приводила в 100,0 % (95% ДИ: 91,2–100,0) случаев к нарушению статодинамической функции, степень выраженности которой являлась критерием для установления одной из групп инвалидности. Несколько реже страдали функции кровообращения (85,0 %, 95% ДИ: 70,9–92,9) и психические функции (55,0 %, 95% ДИ: 39,8–69,3). Данные нарушения приводили к ограничениям способностей к самообслуживанию, трудовой

деятельности и самостоятельному передвижению в 100,0 % (95% ДИ: 91,2–100,0) случаев. Анализ результатов исследования позволил выявить у 50,0 % (95% ДИ: 35,2–65,0) пациентов критерии для установления 2-й группы инвалидности, 30,0 % (95% ДИ: 18,1–45,4) — 1-й группы, 20,0 % (95% ДИ: 10,5–34,8) — 3-й группы.

Выявлено отсутствие корреляции группы инвалидности со стадией заболевания по Хен — Яру.

### Список цитированных источников

1. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.01.2018 № 8. — Режим доступа: [https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/СProtokol/КП\\_Диагностика\\_и\\_лечение\\_пациентов\\_взросл\\_с\\_заболеваниями\\_нейрохирургического\\_профиля\\_в\\_стационарных\\_условиях\\_пост\\_МЗ\\_29102021\\_117.pdf](https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/СProtokol/КП_Диагностика_и_лечение_пациентов_взросл_с_заболеваниями_нейрохирургического_профиля_в_стационарных_условиях_пост_МЗ_29102021_117.pdf). — Дата доступа: 16.06.2022.
2. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: рук-во для врачей / А. Н. Белова. — М.: Практическая медицина, 2018. — 696 с.
3. Федулов, А.С. Неврология и нейрохирургия. Пропедевтика и семиотика поражений нервной системы / А.С. Федулов, Е.С. Нургушаев. — Минск: Новое зрение, 2015. — 304 с.
4. О здравоохранении [Электронный ресурс] : Закон Республики Беларусь от 18.06.1993 № 2435-ХП (с изм. и доп.). — Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=v19302435>. — Дата доступа: 16.06.2022.
5. О медико-реабилитационных экспертных комиссиях и медицинских экспертизах [Электронный ресурс] : постановление Совета Министров Республики Беларусь от 03.06.2021 № 304. — Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=c22100304>. — Дата доступа: 16.06.2022.
6. О вопросах проведения медико-социальной экспертизы [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.06.2021 № 77. — Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=w22136972>. — Дата доступа: 16.06.2022.

## Peculiarities of disability assessment in patients with akinetic rigid syndrome

*Korotky A. A., Smychek V. B.*

*State institution "National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation",  
Minsk, Republic of Belarus*

The results of a study of 40 patients with akinetic-rigid syndrome were analyzed. The structure of motor and non-motor clinical symptoms present in patients, which form persistent dysfunctions leading to disability, was studied. The structure of concomitant pathology was studied. The main measures of expert-rehabilitation diagnostics are identified to assess the degree of severity of disability. There was no correlation between the disability group and the stage of the disease according to Hoehn — Yar.

**Keywords:** disability, akinetic-rigid syndrome, motor clinical symptoms, non-motor clinical symptoms, disability group.

*Поступила 28.06.2022*



УДК 618.19-006.6-036.865(613.6)

## ОЦЕНКА КЛИНИКО-ТРУДОВОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I–II СТАДИИ

Ильяхин П. А.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Рак молочной железы — глобальная проблема современной онкологии, которая сохраняет лидирующие позиции среди социально-значимых заболеваний мирового масштаба. Несмотря на достижения современной медицинской науки, в Республике Беларусь злокачественные новообразования молочной железы продолжают занимать одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости, смертности и инвалидности.

Рост заболеваемости с одновременным увеличением продолжительности жизни пациентов с опухолями данной локализации, обусловленный внедрением передовых методов лечения и медицинской реабилитации, создает определенные трудности при проведении медико-социальной экспертизы. Данная работа посвящена разработке критериев установления инвалидности у пациентов с ранними формами рака молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы I–II стадии, молекулярно-биологические подтипы, MFI-интервал, клиничко-трудовой прогноз, инвалидность.

**Введение.** Согласно проведенным зарубежным исследованиям 40,0 % пациентов, страдающих раком молочной железы, — это женщины трудоспособного возраста, которые ведут активный образ жизни. Так, если заболеваемость злокачественными новообразованиями в целом достигает максимума к 70–80 годам, то пик манифестации рака молочной железы приходится на 45–59 лет [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения Республики Беларусь трудоспособного возраста опухоли данной локализации по-прежнему занимают лидирующее место (22,8 %). Так, за 2019 г. было выявлено 4946 новых случаев рака молочной железы (прирост +26,0 %) [2].

За период с 2010 по 2019 г. частота выявления злокачественных новообразований данной локализации на ранних (I и II) стадиях остается стабильно высокой (в 2019 г. — 73,2 % к вновь выявленным случаям, или более 3100 человек в год) [2].

Согласно опубликованным исследованиям в журнале Elsevier «Evaluation of the prognostic stage in the 8<sup>th</sup> edition of the American Joint Committee on Cancer in locally advanced breast cancer. An analysis based on SEER 18 database», основанных на исследовании 10 053 пациентов, выявлена статистически значимая разница выживаемости пациентов с IB–IIIA, IIIB и IIIC стадией. В настоящее время в Республике Беларусь, пятилетняя выживаемость пациенток

с ранними стадиями заболевания превышает 90,5 % [2]. В 2021 г. показатель первичной инвалидности составил 0,47 (на 10 тыс. населения), в структуре тяжести первичной инвалидности преобладали инвалиды 3-й группы (63,4 %) и 2-й группы (29,0 %). На начало 2020 г. на диспансерном учете состояло более 47 тыс. пациенток, страдающих раком молочной железы [2].

С учетом TNM-классификации, впервые предложенной Американским объединенным комитетом по изучению рака (AJCC, American Joint Committee on Cancer), которая в настоящее время применяется и в Республике Беларусь [3], ранние стадии рака молочной железы включают следующие варианты: IA, IB, IIA и IIB, к которым относится гетерогенная группа опухолей, различающихся как по размеру (начиная от рака без признаков первичной опухоли (T0) и заканчивая опухолями, превышающими 5 см в наибольшем измерении (T3), так и по уровню поражения лимфатических узлов (от N0 — отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах до N1 — наличие метастазов в лимфатических узлах I–II уровня). В настоящее время в системе TNM-стадирования также учитывается наличие либо отсутствие экспрессии эстрогеновых (ER), прогестероновых (PR) рецепторов, рецепторов человеческого эпидермального фактора роста (HER2/neu), индекса пролиферативной активности (Ki67). Выделение пяти молекулярно-биологических подтипов рака молочной

железы, впервые предложенной на 12-й Международной конференции в St. Gallen (2011), определило дальнейшее развитие новых и перспективных методов лечения.

Принадлежность рака молочной железы к тому или иному молекулярно-биологическому подтипу в настоящее время считается одним из важнейших критериев при определении клинического [4], а следовательно, и клинико-трудоого прогноза. Согласно определению клинико-трудоого прогноз — это возможность трудоого деяельности пациента, основанный на предвидении характера дальнейшего течения и исхода заболевания, с учетом закономерности развития патологического процесса, оценки результатов диагностики, медицинского наблюдения, возможности и эффективности лечения. Различают следующие виды клинико-трудоого прогноза: относительно неблагоприятный, сомнительный и абсолютно неблагоприятный в отношении жизни на ближайшее время. При относительно неблагоприятном клинико-трудоого прогнозе устанавливается третья группа инвалидности, при сомнительном — вторая, а при абсолютно-неблагоприятном в отношении жизни на ближайшее время — первая группа инвалидности [5].

**Цель работы** — обоснование критериев оценки клинико-трудоого прогноза у пациентов, страдающих раком молочной железы I–II стадии.

**Материалы и методы.** Нами было выполнено ретроспективное исследование, в которое были включены 94 пациентки в возрасте от 28 до 74 лет (средний возраст 60,2 года), страдающих раком молочной железы I–II стадии.

Критериями включения в группу исследования являлись:

морфологически подтвержденный рак молочной железы;

2 и 3-я клинические группы диспансерного наблюдения.

Критериями исключения являлись: синхронный и метасинхронный рак, наличие выраженной сопутствующей патологии.

Для реализации поставленных задач исследования с целью выявления факторов оценки клинико-трудоого прогноза учитывались:

характеристика опухоли: TN — стадия, молекулярно-биологический подтип опухоли;

безсобытийная выживаемость, основанная на анализе MFI-интервала (metastasis-free interval).

Использовались данные медицинских документов пациентов, которым была проведена комплексная экспертно-реабилитационная ди-

агностика в консультативно-поликлиническом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», медицинские карты пациентов медико-реабилитационных экспертных комиссий (МРЭК) г. Минска и Минской области за период 2019–2021 гг.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартного пакета статистического и математического анализа программного приложения Microsoft Excel, а также с использованием приложения Vassarstats.

Применялись следующие методы описательной статистики. Для показателей, характеризующих качественные признаки, учитывалось абсолютное число, относительная величина в процентах ( $p$ , %), при расчете погрешности относительной величины использовался 95%-й доверительный интервал (95ДИ). Оценка MFI-интервала проводилась с использованием метода Kaplan — Meyer. Различия между исследуемыми группами учитывались при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В ходе проведения исследования нами изучены результаты проведенной молекулярно-биохимической диагностики (гормонорецепторный статус, наличие или отсутствие гиперэкспрессии HER2/neu, индекс пролиферативной активности Ki67), а также размеры опухоли и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (TN-стадия). Распределение пациенток в зависимости от характеристик опухоли отражено в таблице 1.

Наибольшую группу (31 пациент, 33,0 %, 95ДИ: 24,3–43,0) составили пациенты с Люминальным А молекулярно-биологическим подтипом. 26 (27,7 %, 95ДИ: 19,2–38,0) пациентов имели Люминальный В (HER2/neu-отрицательный молекулярно-биологический подтип), 15 (16,0 %, 95% ДИ: 10,0–24,7) — Люминальный В (HER2/neu-положительный), в меньшем количестве были представлены базально-подобный (12 случаев; 12,7 %, 95% ДИ: 7,5–21,0) и тройной негативный (10 случаев, 10,0 %, 95% ДИ: 5,9–18,5) варианты (рисунок 1).

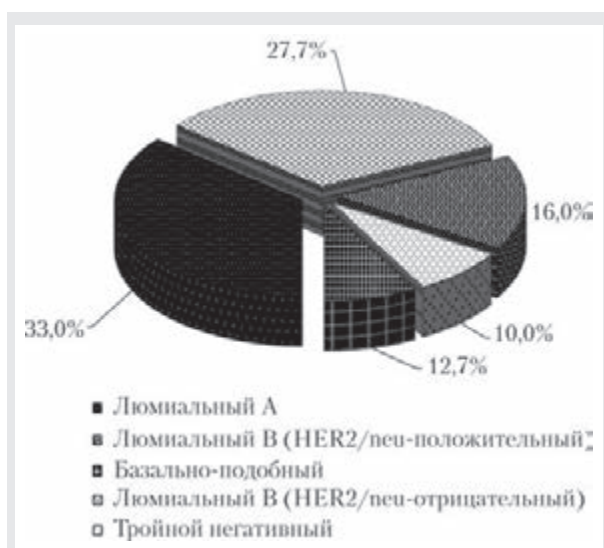
Как отмечено выше, при оценке клинико-трудоого прогноза важнейшим является предвидение характера дальнейшего течения и исхода заболевания с учетом закономерности развития патологического процесса. С целью объективизации критериев установления клинико-трудоого прогноза нами были исследованы показатели безсобытийной выживаемости, основанные на оценке MFI-интервала,



Таблица 1 — Процентное и количественное распределение пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы I–II стадии в зависимости от характеристик опухоли ( $n = 94$ )

Характеристика опухоли	Количество		
	абс.	$p, \%$	95% ДИ
<b>Размер опухоли (T)</b>			
T0	32	34,0	25,3–44,1
T1	18	19,1	12,5–28,3
T2	28	29,9	21,5–39,7
T3	16	17,0	10,8–25,9
<b>Регионарные лимфатические узлы (N)</b>			
N0	63	67,0	57–75,7
N1	31	33,0	24,3–43,0
<b>Эстрогеновые и прогестероновые рецепторы (ER/PR)</b>			
ER+/PR+	58	61,7	51,6–70,9
ER-/PR+, ER+/PR-, ER-/PR-	36	38,3	29,1–48,4
<b>Гиперэкспрессия HER2/neu</b>			
HER2/neu отрицательный	72	76,6	67,1–84,0
HER2/neu положительный	22	23,4	16,0–32,9
<b>Индекс пролиферативной активности</b>			
Ki67 $\leq 20 \%$	55	58,5	48,4–67,9
Ki67 $> 20 \%$	39	41,5	32,1–51,6

который отражает временной промежуток до появления определенного события, в данном случае прогрессирования заболевания. Предвидение дальнейшего развития патологического процесса важно не только для определения тактики лечения, но и при проведении медико-социальной экспертизы, так как оно отражает длительность лечения (т. е. длительность временной нетрудоспособности) и возможность продолжить трудовую деятельность.


 Рисунок 1 — Распределение пациентов в зависимости от молекулярно-биологической характеристики опухоли ( $n = 94$ )

В данном исследовании оценка MFI-интервала проводилась среди групп опухолей, различающихся как по молекулярно-биологическим характеристикам, так и по размерам опухоли и наличию метастазов в лимфатических узлах (по категории TN) с использованием анализа Kaplan — Meier.

На рисунке 2 отражена длительность MFI-интервала у пациентов с Люминальным А и HER2/neu-положительными вариантами рака молочной железы.

В ходе исследования установлено, что за весь период наблюдения (3 года) у пациенток с Люминальным А молекулярно-биологическим подтипом ремиссия в 1-й год наблюдения отмечалась более чем 93,5 % случаев и практически не изменялась вплоть до окончания периода наблюдения, в то время как у группы пациенток с HER2/neu-положительным раком молочной железы в первый год наблюдения ремиссия наблюдалась в 74,1 % случаях, а через 3 года наблюдения у большинства (59,3 %) пациенток наблюдалось прогрессирование заболевания. Следует отметить, что большая часть пациенток с HER2/neu-положительным раком молочной железы (9 случаев, 33,3 %, 95% ДИ: 18,6–52,2) при направлении на медико-социальную экспертизу находились во 2-й клинической группе диспансерного наблюдения (получали таргетную терапию либо наблюдалась стабилизация процесса).

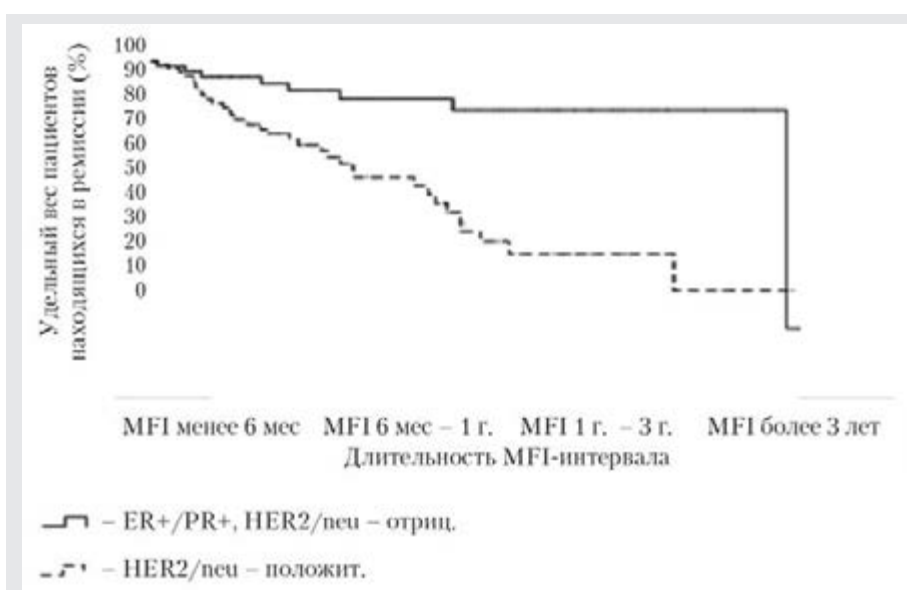
При сравнительном анализе кривой Kaplan-Meier Люминального А и тройного негативного рака молочной железы нами не было отмечено достоверных различий периода безсобытийной выживаемости у пациентов с ранними формами рака молочной железы ( $p > 0,05$ ). Однако при освидетельствовании с целью установления группы инвалидности, большинству (80,0 %, 95% ДИ: 49,0–94,3) пациентам с тройным негативным вариантом устанавливалась одна из групп инвалидности. Распределение исследованной группы пациентов в зависимости от установленного клинико-трудового прогноза при первичном освидетельствовании в МРЭК представлено в таблице 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при первичном освидетельствовании всем пациентам с HER2/neu-положительными вариантами опухоли определялась третья либо вторая группа инвалидности, и всего лишь в 4 случаях (12,9 %, 95% ДИ: 5,1–28,9) Люминального А рака была установлена третья группа инвалидности (основанием для установления инвалидности являлось ограничение одной из базовых категорий жизнедеятельности). Как отмечено выше, большин-

ству пациентам с тройным негативным вариантом была установлена одна из групп инвалидности, что, однако, не связано с ожидаемой вероятностью прогрессирования, а отражает длительность лечения и сроки наступления ремиссии при данном молекулярно-биологическом подтипе.

Анализ MFI-интервала в зависимости от категории TN (размеров опухоли и наличия метастазов в лимфатических узлах) не показал достоверных различий периода безсобытийной выживаемости у исследованного контингента пациентов ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** В ходе проведенного исследования было установлено следующее:



**Рисунок 2 — MFI-интервал у пациентов с Люминальным А и HER2/neu-положительным раком молочной железы I–II стадии**

Таблица 2 — Клинико-трудоовой прогноз в зависимости от молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы I–II стадии при первичном освидетельствовании в МРЭК ( $n = 94$ )

Молекулярно-биологический подтип	Клинико-трудоовой прогноз								
	не установлен			относительно неблагоприятный			сомнительный		
	абс.	$p$ , %	95% ДИ	абс.	$p$ , %	95% ДИ	абс.	$p$ , %	95% ДИ
Люминальный А	27	87,1	71,2–94,9	4	12,9	5,1–28,9	0	—	—
Люминальный В (HER2/neu-отрицательный)	9	34,6	19,4–53,8	15	57,8	39,0–74,5	2	7,7	2,1–24,1
Люминальный В (HER2/neu-положительный)	0	—	—	6	40,0	19,8–64,3	9	60,0	35,8–80,2
Базально-подобный	0	—	—	4	33,3	13,8–60,9	8	66,6	39,1–86,2
Тройной негативный	2	20,0	5,7–51,0	5	50,0	23,7–76,3	3	30,0	10,8–60,3

продолжительность MFI-интервала у пациентов с Люминальным А молекулярно-биологическим подтипом достоверно больше, чем у пациентов с HER2/neu-положительными вариантами опухоли ( $p < 0,001$ );

установление инвалидности пациентам с тройным негативным молекулярно-биологическим подтипом обусловлено не ожидаемой вероятностью прогрессирования, а длительностью лечения и сроками перевода в клиническую группу;

не выявлено статистически значимых данных, указывающих на влияние размеров опухоли (T) и наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах (N) на вероятность прогрессирования раннего рака молочной железы в ближайшие 3 года ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, при первичном освидетельствовании в МРЭК с целью установления группы инвалидности пациентам с HER2/neu-положительными вариантами рака молочной железы I–II стадии следует определять одну из групп инвалидности в связи с сомнительным или относительно неблагоприятным клиничко-трудовым прогнозом. Пациентам с тройным негативным молекулярно-биологическим подтипом устанавливается, как правило относительно неблагоприятный клиничко-трудовой прогноз в связи с планируемой длительностью лечения и реабилитации. Пациентам с ранним Люминальным А раком молочной железы группа инвалидности в связи с клиничко-трудовым прогнозом не устанавливается.

#### Список цитированных источников

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / Sung Huuga [et al.] // F. Cancer. J. Clinicians. — 2021. — Vol. 71, №3. — P. 442–449.
2. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010–2019 гг. / А.Е. Океанов [и др.] — Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2020. — 298 с.
3. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований [Электронный ресурс] : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 06.07.2018, №60 // Консультант Плюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2018.
4. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. / V. Guarneri [et al.] // J. Clin. Oncol. — Alexandria V. A. : Wolters Kluwer Health, Inc, 2006. — Vol. 24. — P. 1037–1044.
5. О вопросах проведения медико-социальной экспертизы [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.06.2021 №77 // Консультант Плюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2021.

## Assessment of the criteria at the clinical and labour prognosis in patients with i-ii stages breast cancer

*Ilyukhin P.A.*

*State Institution “National science and practice center of medical assessment and rehabilitation”,  
Minsk, Republic of Belarus*

We sought to characterize the prevalence of and the risk factors associated with MFI in early stages breast cancer according molecular subtypes. Altogether, 94 patients were included. Patients with HER2/neu showed significant correlations with recurrence onset ( $p < 0.001$ ). All of these patients must have disability where sending to meclieo-rehabilitation expert commission. Tumor size and lymph nodes involving doesn't have significant influence to the metastasis-free interval ( $p > 0.05$ ).

**Keywords:** I–II stages breast cancer, molecular subtypes, MFI, clinical and labour prognosis, disability.

*Поступила 10.06.2022*

УДК [617-089:355]:378.147.091.33-027.88

## ПРИМЕНЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОК В АТТЕСТАЦИИ И ОБУЧЕНИИ БАЗОВЫМ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКИМ НАВЫКАМ НА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ БОКС-ТРЕНАЖЕРАХ

Дохов О. В.

*Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,  
г. Гомель, Республика Беларусь*

**Реферат.** Объективная оценка эндохирургических навыков может проводиться на традиционных лапароскопических бокс-тренажерах без привлечения экзаменатора. Это стало возможным благодаря системам трекинга действий и измерения силы. Используемые для этого технологии могут быть оптическими, механическими, электромагнитными или ультразвуковыми. Однако это существенные и громоздкие модификации бокс-тренажера, нивелирующие преимущества в портативности и цене.

Целью исследования было предложить нетривиальный подход к оценке эндохирургических навыков с использованием оптических меток в упражнениях реальной среды обучения. Предлагаемый метод основан на программном считывании оптических меток «положительные» и «ошибочные». В качестве меток применялись разновидности штрих-кодов и QR кода. Оборудование не потребовало каких-либо сенсоров, кроме двух стандартных USB-камер.

В соответствии с базовыми эндохирургическими навыками мы разработали 6 упражнений для тестирования предложенного метода. Штрих-коды создавались и считывались собственным программным продуктом, написанным в Java с задействованием открытых библиотек Zxing and Sarxos. Приложение позволяет работать как с линейными, так и с двухмерными штрих-кодами. В зависимости от специфики упражнений мы применяли QR code, Code 128 или Circular Code 128. Метки помещались на физические объекты, такие как кубик в упражнении «бимануальная координация». Технология ориентирована на то, чтобы открыть возможность создания простых и валидных инструментов оценки на бокс-тренажерах. Упражнения с оптическими метками просты и дешевы при создании, что может быть ценным для дальнейшего совершенствования и валидации. Бокс-тренажер, оснащенный USB-камерами и считывающим приложением, подходит для объективной оценки и самооценки обучающихся. Данная технология делает простой бокс-тренажер способным обеспечить объективную оценку базовых эндохирургических навыков без привлечения наблюдателя.

**Ключевые слова:** базовые эндохирургические навыки, симуляционное обучение, лапароскопический бокс-тренажер, объективная оценка.

**Введение.** С начала 2000-х гг. разработано более 20 курсов тренинга по лапароскопии в США, Германии, Нидерландах, Российской Федерации и других странах. В общей сложности насчитывается около 100 уникальных упражнений для отработки эндохирургических навыков [1]. Часть навыков является ключевыми, присутствуют в подавляющем большинстве курсов и входят в обязательный минимум при аттестации хирургов в системах здравоохранения Европы и Северной Америки [2].

Эндохирургические навыки в литературе чаще всего упоминаются как лапароскопические (laparoscopic skills). Однако тренинги в области малоинвазивной хирургии включают, помимо лапароскопических вмешательств, еще несколько направлений, таких как внутрисветная эндоскопия и артроскопия. В настоящей работе используется термин «эндохирургические навыки» как наиболее универсаль-

ный. Различают базовые эндохирургические навыки (basic laparoscopic skills) и продвинутые (advanced laparoscopic skills), обе группы относятся к техническим навыкам [3, 4]. Нетехнические навыки (soft skills) также отрабатываются на симуляционных тренингах, однако в рамках данной работы не рассматриваются. Advanced laparoscopic skills чаще упоминаются в контексте конкретных вмешательств, например, лапароскопическая гистерэктомия, чреспищеводная лапароэндоскопия и т. д.

К базовым эндохирургическим навыкам относят восприятие трехмерного пространства по двумерному изображению, тактильное восприятие, компенсацию фулькрум-эффекта, навигацию лапароскопом, зрительно-моторную координацию, бимануальную координацию, захват и перемещение объектов, разрезание и диссекцию тканей, интра- и экстракорпоральный шов, клипирование, наложение



эндопетли. Наложение эндошва является наиболее трудным заданием, поскольку объединяет в себе другие базовые навыки [5].

Проблема объективной оценки и обучения практическим навыкам в малоинвазивной хирургии остро стоит не только в Беларуси, но и в мировом научном сообществе специалистов медицинского образования [6]. Существуют несколько подходов к решению этой проблемы. С учебно-методической точки зрения их можно распределить по двум группам. Первая объединяет аттестационные методики с участием экзаменатора. Ко второй группе относятся методики с использованием автоматической регистрации и анализа действий обучаемого. Технологии, наиболее значимые для повышения объективности оценки, систематизированы в таблице 1.

Высокую эффективность обучения демонстрируют такие технологии, как виртуальная и дополненная реальность, биологические и полимерные модели. Однако при всех достоинствах перечисленные направления имеют ряд нерешенных проблем: несовершенство учебно-методического обеспечения, трудности в интеграции инновационных методик в учебный процесс, высокая стоимость оборудования. На сегодняшний день нет универсального «золотого» стандарта в обучении базовым эндохирургическим на-

выкам, при этом в отечественных методиках используются зарубежные симуляторы с дорогостоящим программным обеспечением.

**Цель работы** — предложить технологию обучения и объективной оценки базовых эндохирургических навыков, основанную на оснащении лапароскопического бокс-тренажера системой фиксации оптических меток.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе военной кафедры и учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения УЗ «Гомельский государственный медицинский университет». Использовались следующие эндохирургические инструменты и симуляционное оборудование: лапароскопический бокс-тренажер 3-DMed T3 Classic (3-Dmed®, Franklin, Ohio, USA); USB-камера SVEN IC — 320 (0°, 720P HD); ножницы Метценбаума (Karl Storz Endoscope GmbH and Co. KG, Tuttlingen, Germany); эндоскопический клип-аппликатор EL-314 (Ethicon Ligaclip®); граспер alpha Z.2235.60 (GIMMI®); иглодержатель XM 1290/05 (nopa® instruments Medizintechnik GmbH, Tuttlingen, Germany). Для построения упражнений использованы пластины из поливинилхлорида 160×160×6 мм, непрозрачные и полупрозрачные силиконовые листы толщиной 1,5 мм. В качестве оптических меток использованы двух-

Таблица 1 — Объективная оценка эндохирургических навыков без участия экзаменатора

Симуляционное оборудование	Применяемые технологии	Характеристика
VR-симулятор (виртуальный тренажер)	VR	В процессе выполнения заданий в виртуальной среде измеряются показатели реальных движений оператора: длина траектории левого и правого инструмента, амплитуда углового отклонения инструментов, угловая скорость, ускорение и др.
	VR + имитация обратной тактильной связи	Оснащение VR-симуляторов модулем имитации обратной тактильной связи (haptic feedback) повышает в первую очередь реалистичность симуляции, объективность повышается косвенно
Бокс-тренажер (коробочный тренажер)	Отслеживание действий (Human Motion Tracking)	Отслеживание движений обучаемого на классическом коробочном тренажере сделало возможным его применение для аттестации без привлечения экзаменатора, сохраняя при этом важное преимущество бокс-тренажера — работу реальными инструментами
	Измерение силы воздействия (force measuring)	Измерение параметров силы механического воздействия на ткани расширяет возможности бокс-тренажера по объективной оценке сложных навыков, таких как интракорпоральный шов
	Human Motion Tracking + force measuring	Сочетание двух предыдущих технологий в одном устройствекратно повышает его дискриминантную валидность, т. е. способность достоверно различать профессионала, новичка и специалиста среднего уровня

мерные и одномерные штрих-коды: Aztec Code, Code 128, Circle Code 128, QR. Изображения всех штрих-кодов печатались на струйном принтере EPSON 0F7F5 (M100 Series) черными чернилами. Программное обеспечение разработано в среде Java с использованием открытых библиотек Zxing и Sarxos.

**Результаты и их обсуждение.** На основе классического бокс-тренажера разработано устройство для аттестации и отработки мануальных навыков в малоинвазивной хирургии (рисунок 1). Работа устройства основана на распознавании оптических меток, которые располагаются на физических объектах (имитационных тканях) среды выполнения упражнения. В процессе выполнения задания метки считываются камерой эндоскопа, идентифицируются, регистрируется порядок и время их считывания.

В качестве оптических меток предложено использовать широко распространенные линейные и двумерные штрих-коды [7]. Нами были изучены алгоритмы сканирования отдельных оптических кодов. Сравнение условий читаемости для некоторых видов штрих-кодов представлено на рисунке 2.

Для работы на предложенном устройстве нами создано приложение LapLog на платфор-

ме Java (рисунок 3). В программном коде продукта заложены алгоритмы считывания двумерных и одномерных штрих-кодов: Aztec Code, Code 128, Circle Code 128, Data Matrix, PDF-417, MicroQR, EAN-8, EAN-13, QR.

Важно отметить, что представленные штрих-коды использовались не по своему прямому назначению. При построении упражнений учитывались свойства алгоритмов считывания. Размер, взаимное расположение, особенности графики и тип оптических меток подбирались, исходя из задач каждого конкретного упражнения (рисунок 4).

Считывание меток происходит только при соблюдении определенных условий. Например, при правильном наложении интракорпорального шва считывается метка положительного действия. Если при этом обучающийся допускает перенапряжение тканей или другое чрезмерное воздействие, становится доступной для считывания метка ошибки (штрафная метка).

После выполнения обучающимся заданий упражнения приложение формирует отчет — чек-лист, в котором собраны данные о ходе выполнения упражнения и выставлена оценка. Чек-лист может быть сохранен в формате файла Excel (рисунок 5).

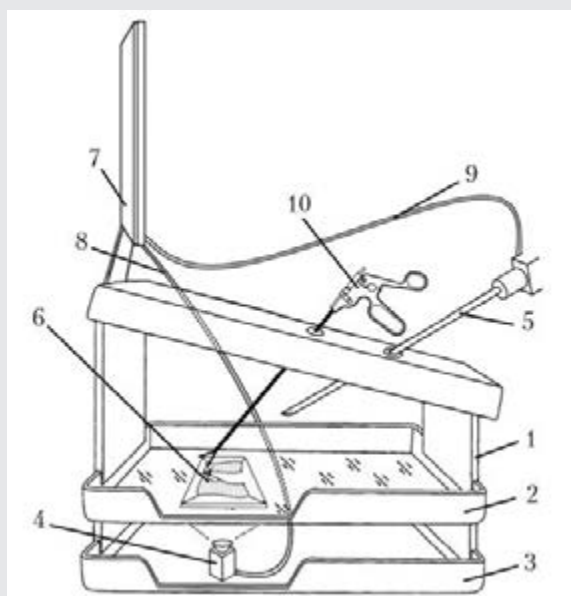


Рисунок 1 — Схема гибридного симулятора:  
 1 — корпус; 2 — лоток с прозрачным дном;  
 3 — лоток нижний; 4 — USB-видеокамера;  
 5 — USB эндовидеокамера подвижная;  
 6 — аттестационно-тренировочный модуль;  
 7 — монитор с блоком ЭВМ; 8, 9 — кабель;  
 10 — эндохирургический инструмент

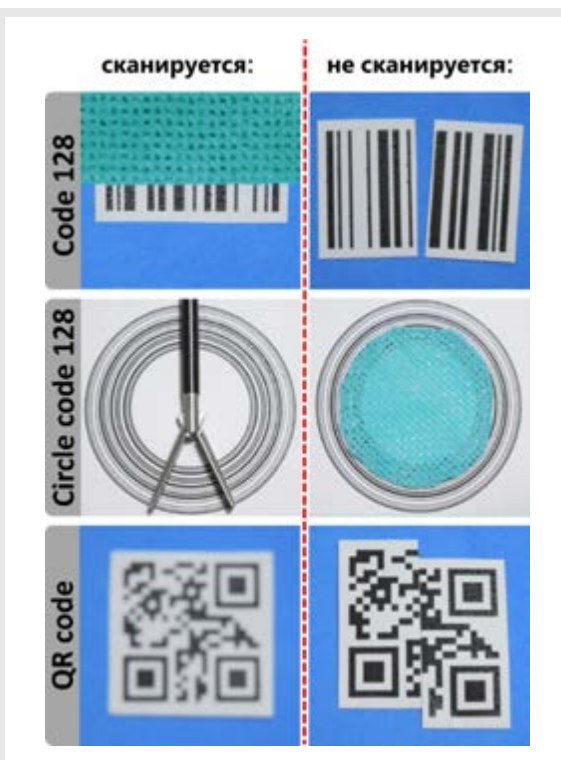


Рисунок 2 — Сравнение условий читаемости для некоторых видов штрих-кодов



Рисунок 3 — Интерфейс диалогового окна приложения LapLog

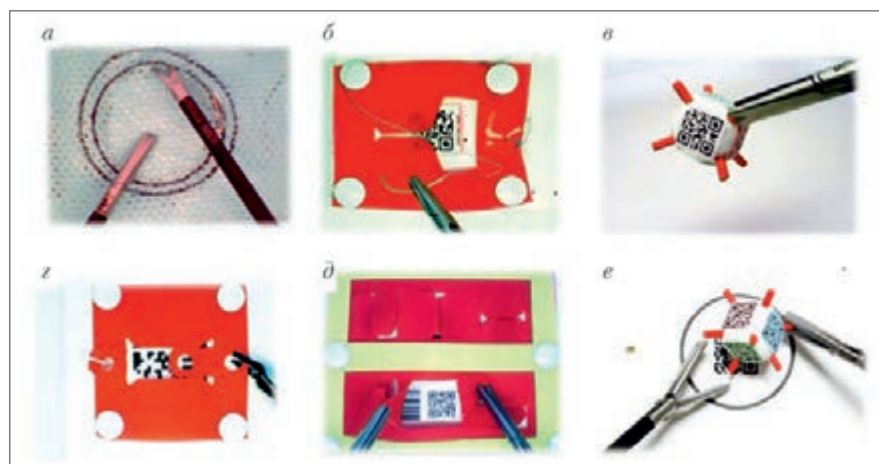


Рисунок 4 — Разработанные упражнения и скриншоты процесса их выполнения: иссечение ткани по контуру (а); интракорпоральный шов (б); навигация лапароскопом (в); эндоклипирование (г); бимануальная координация (д); обращение с тканями (е)

ОЦЕНКА:		
	А	В
1	ОБУЧАЕМЫЙ:	#002
2	УПРАЖНЕНИЕ:	#001
3		Иванов ИС
4	СКАНИРОВАННЫЕ МЕТКИ:	ВРЕМЯ СКАНИРОВАНИЯ:
5	ex1tag4	14:27:26
6	ex1tag6	14:27:33
7	ex1tag5	14:27:40
8	ex1tag2	14:27:44
9	ERRORTAG	14:27:56
10	ex1tag1	14:28:02
11	ex1tag3	14:29:17
12		
13	Время выполнения:	111 секунд
14	Распознано меток:	6 из 6
15	Допущено ошибок:	1
16		
17	ОЦЕНКА:	9 из 10
18		

Рисунок 5 — Вид чек-листа, формируемого в среде Excel после выполнения упражнения

Формат выведения оценки также задается пользователем. Она может отображаться: в процентах, по пяти- или десятибалльной шкале, в форме зачета. Экзаменатор может дифференцировать по значимости отдельные действия, предусмотренные упражнением. Выполнение важного действия дает больший вклад в общую оценку, чем выполнение второстепенной манипуляции. Например, для положительной оценки большую роль будет играть состоятельность интракорпорального шва, чем его аккуратность. Аналогичным образом можно задать «цену ошибки» для неправильных или опасных действий.

Помимо правильных и ошибочных действий, на оценку, безусловно, должно влиять время выполнения заданий. При этом экзаменатор (эксперт, кафедра, комиссия) может устанавливать зачетное время, как это сделано в тренингах

по лапароскопии Fundamentals of Laparoscopic Surgery (FLS) и The McGill Inanimate System for Training and Evaluation of Laparoscopic Skills (MISTELS). Тем не менее, приложение позволяет учитывать каждую сэкономленную секунду как бонусный балл, повышающий итоговую оценку.

Критерии оценки, зачетное время, дифференцировка баллов за правильные и неправильные действия являются предметом отдельного исследования, связанного с изучением графиков приобретения навыков обучаемыми — кривых обучения.

**Заключение.** Рассматривая методики и технологии современного медицинского образования, следует выделить два процесса: обучение и аттестация. Отдельные технологии могут хорошо подходить для первого и быть мало полезными для второго процесса. Виртуальная и дополненная реальность успешно используются при обучении и аттестации, обладает преимуществами по некоторым критериям, однако имеют и свои недостатки. Виртуальные симуляторы хорошо себя зарекомендовали при проведении объективных структурированных клинических экзаменов, однако их нельзя использовать в качестве единственного средства для тренинга, если в нем нет обратной тактильной связи. Объективная оценка эндохирургических навыков достигается разумным подходом к выбору аттестационного инструментария, предварительным обучением экза-

менаторов, тестированием разработанных оценочных шкал и чек-листов.

Создана гибридная симуляционная технология формирования и диагностики базовых эндохирургических навыков в малоинвазивной хирургии, основанная на комбинации таких элементов, как бокс-тренажер, полимерные имитаторы тканей и программный продукт — оптическая система трекинга действий обучаемого.

Бокс-тренажеры, оснащаемые системами отслеживания действий и измерения параметров силы, по данным литературных источников, демонстрируют конструктивную и дискриминантную валидность. Это делает целесообразным их использование на хирургических станциях объективного структурированного клинического экзамена.

Применение предложенной технологии позволяет без дополнительных затрат проводить симуляционные тренинги по малоинвазивной хирургии, включающие большинство известных упражнений и заданий, а именно: навигация и поиск объектов видеоэндоскопом, перемещение объектов, координация видеоэндоскопа и рабочего инструмента, иссечение тканей по заданному контуру, наложение клипс, прошивание тканей и формирование узлов. Описанные упражнения могут быть выполнены в режиме аттестации, т. е. объективной и независимой оценки без влияния человеческого фактора.

### Список цитированных источников

1. Лукоянычев, Е. Е. Комплекс педагогических инструментов для обеспечения виртуального симуляционного обучения видеолaparоскопической хирургии [Электронный ресурс] / Е. Е. Лукоянычев [и др.] // Вестник ВолГМУ. — 2018. — №1 (65). — С. 132–135. — Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1524128772-vestnik-2018-1-3129.pdf>. — Дата доступа: 01.07.2022. DOI: 10.19163/1994-9480-2018-1(65)-132-135.
2. Simulation platforms to assess laparoscopic suturing skills: a scoping review / E. Bilgic [et al.] // Surg. Endosc. — 2019. — Vol. 33, №9. — P. 2742–2762.
3. Advanced laparoscopic skills: Understanding the relationship between simulation-based practice and clinical performance / D. Nepomnayshy [et al.] // Am. J. Surg. — 2019 — Vol. 218, №3. — P. 527–532. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.01.024.
4. Evaluation of a remote-controlled laparoscopic camera holder for basic laparoscopic skills acquisition: a randomized controlled trial / M. S. A. Amin [et al.] // Surg. Endosc. — 2021. — Vol. 35, №8. — P. 4183–4191. DOI: 10.1007/s00464-020-07899-5.
5. Measuring Forces in Suture Techniques for Wound Closure / N. Marsidi [et al.] // J. Surg. Res. — 2020. — Vol. 255. — P. 135–143.
6. Evaluation of self-educational training methods to learn laparoscopic skills — a randomized controlled trial [Electronic resource] / S. Axt [et al.] // BMC Med Educ. — 2018 Vol. 18, №85. — Mode of access: <https://bmcmmeduc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12909-018-1193-3#citeas>. — Date of access: 01.07.2022. DOI: 10.1186/s12909-018-1193-3.
7. Dokhov, O. Barcodes as Optical Marks for an Objective Assessment of Laparoscopic Skills in a Box Trainer [Electronic resource] / O. Dokhov, V. Bogdanovich // Surg. Innov. — 2022. — Mode of access: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15533506221100297>. — Date of access: 01.06.2022. DOI: 10.1177/15533506221100297.





## The use of optical marks in the assessment and training of basic endosurgical skills on laparoscopic box-trainers

*Dokhov O. V.*

*Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus*

Objective assessment of endosurgical skills can be carried out on traditional box-trainers without involving a supervisor. That is possible thanks to the force and motion tracking systems. The technologies may be optical, mechanical, electromagnetic, or ultrasound. These are usually significant and bulky modifications of the box-trainer, which negate its important advantages of portability and cost. This study aims to present a peculiar approach to assess endosurgical skills using optical marks in real environment tasks. The proposed method of skill assessment is based on the program reading of optical marks, “positive” and “error.” The barcode and QR code varieties were used as optical marks. The equipment did not require any sensors except two standard USB cameras. Following the basic endosurgical skills, we have developed 6 special tasks for the testing of our method. We have used Zxing and Sarxos open-source libraries for barcode creation and decoding in the custom software written in Java. The app allows dealing with both linear barcodes and two-dimensional barcodes. We utilized QR code, Code 128, and Circular Code 128 as marks, depending on the specifics of the tasks. Marks were applied to physical objects, such as dice in the task of “bimanual coordination”. The technology is focused on opening up the scope for easy creation of valid assessing tools on BT-platforms. Tasks with optical marks are easy and cheap to make, which can be valuable for further improvement and validation. Box-trainer, equipped with USB cameras and custom mark-reading software, is suitable for objective assessment and self-assessment of trainees. The proposed approach makes the simple box-trainer able to provide an objective assessment of basic endosurgical skills without involving observers.

**Keywords:** basic endosurgical skills, simulation training, laparoscopic box-trainer, objective assessment.

*Поступила 11.07.2022*

УДК 616.341-053.3/.5

## ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЦЕЛИАКИИ

*Кочнева Л. Д.<sup>1,2</sup>, Гевандова М. Г.<sup>1</sup>, Климов Л. Я.<sup>1</sup>, Курьянинова В. А.<sup>1,3</sup>, Стоян М. В.<sup>1,3</sup>,  
Кашникова С. Н.<sup>1</sup>, Ягунова А. В.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», г. Ставрополь, Российская Федерация;

<sup>3</sup> ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница имени Г. К. Филитского»,  
г. Ставрополь, Российская Федерация

**Реферат.** Целиакия представляет собой хроническое наследственное аутоиммунное заболевание, вызванное непереносимостью глютена и характеризующееся специфическими изменениями слизистой оболочки тонкой кишки, появлением аутоантител и широким спектром глютензависимых клинических проявлений. Диагноз обычно ставится на основании ряда кишечных и внекишечных симптомов, а также принадлежности к группам высокого риска. Существующие эмпирические данные свидетельствуют о том, что пациенты с целиакией страдают от снижения качества их жизни, особенно в период до верификации диагноза. Тем не менее, многие исследования основаны на небольших размерах выборки и часто сосредоточены только на качестве жизни после постановки диагноза, обычно в связи с соблюдением безглютеновой диеты. В данном исследовании мы сообщаем о крупном опросе

детей с целиакией и их родителей, проведенном в 2011–2021 гг., который дает возможность оценить изменения параметры качества жизни пациентов в период постановки диагноза целиакии.

**Ключевые слова:** целиакия, качество жизни, дети, подростки.

**Введение.** Традиционно здоровье пациентов оценивается в большей степени с биомедицинской точки зрения, а влиянию психосоциальных факторов уделяется меньшая доля. Оценка психологических, социальных факторов особенно важна при таком состоянии, как целиакия, которое подразумевает жизнь с аутоиммунным заболеванием и проблему управления пожизненной безглютеновой диетой (БГД) [1, 2]. Это влияет на субъективную оценку пациентами их общего самочувствия, связанного со здоровьем, с качеством жизни (КЖ) и, следовательно, влияет на прогноз заболевания и приверженность лечению.

КЖ — это широкое понятие, которое можно представить как субъективное восприятие пациентом воздействия заболевания и лечения на повседневную жизнь, благополучие, психологическое здоровье и социальное функционирование [3, 4].

Целиакия определяется как системное заболевание, характеризующееся вариабельным сочетанием признаков, симптомов, вызванное употреблением глютена у генетически предрасположенных людей [5, 6].

Согласно мультицентровым популяционным исследованиям целиакией страдает около 1 % населения, что, несомненно, представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире [7].

Знание КЖ пациентов с целиакией необходимо для оценки и реализации мер, которые помогут снизить физическую, эмоциональную и социальную нагрузку на пациентов.

**Цель работы** — изучение параметров КЖ детей и подростков в активном периоде целиакии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 109 детей с установленным в соответствии с критериями ESPGHAN (1990, 2012) диагнозом «целиакия» в возрасте от 2 лет до 18 лет (средний возраст —  $4,7 \pm 0,5$  лет), среди которых 46 (42,2 %) — мальчики и 63 (57,8 %) — девочки. Средний возраст введения глютеносодержащих прикормов составил  $5,8 \pm 0,5$  месяцев. Средняя длительность клинической симптоматики от момента появления жалоб до верификации диагноза составила  $2,7 \pm 0,4$  года (у мальчиков —  $3,7 \pm 0,4$  года, у девочек —  $2,9 \pm 0,4$  года).

У включенных в исследование пациентов типичная форма целиакии диагностирована в 89 (81,6 %) случаях, атипичная — у 20 (18,4 %) пациентов.

В контрольную группу вошли 187 детей в возрасте от 2 до 18 лет, среди которых 82 (44,0 %) — мальчики и 105 (56,0 %) — девочки. Критерием включения в группу контроля являлось отсутствие у детей острых и хронических заболеваний. Дети основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту и полу.

В клинической картине у большей части пациентов на первый план выходят так называемые большие симптомы целиакии. Довольно часто отмечались жалобы на сниженный аппетит — 82,4 % случаев, рецидивирующие боли в животе — 81,5 % случаев, вздутие живота — в 55,9 % случаев, протекающее с увеличением окружности. Около 50,6 % больных фиксировали учащенный многократный жидкий стул, так называемый пышный, пенистый, со зловонным запахом, вторая часть пациентов (49,4 %) отмечала чередование эпизодов разжиженного с более оформленным стулом. В 23 (21,1 %) случаях пациентов беспокоили боли в костях, множественный кариес установлен у 51 (46,7 %) пациента. Со стороны нервной системы отмечались жалобы на повышенную раздражительность, внезапную переменчивость настроения, капризность, агрессивность, нарушение засыпания, прерывистость сна.

Для оценки КЖ использована русская валидизированная версия опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales для детей 2–4 лет, 5–7 лет, 8–12 лет, 13–18 лет.

Опросник Pediatric Quality of Life Inventory — PedsQL 4.0 — простой, надежный и чувствительный метод исследования качества жизни больных и здоровых детей в различных возрастных группах. Данный инструмент обладает рядом преимуществ: имеет хорошие психометрические свойства; прост и удобен в заполнении, статистической обработке и интерпретации результатов. Опросник имеет возрастной диапазон от 2 до 18 лет; существуют параллельные формы для заполнения детьми и их родителями.

Пациентам предлагается заполнить один из вариантов анкет опросника. Варианты опросника, которые заполняют родители пациентов, имеют такое же смысловое содержание, как и модули для детей, но имеются отличия по форме задаваемых вопросов. Используются две парные и одна непарная формы опросника: два варианта для детей возрастных групп 5–7 лет и 8–18 лет, два варианта для родителей

пациентов возрастных групп 5–7 лет и 8–18 лет и один вариант — для заполнения родителями детей в возрасте 2–4 лет. Опросник PedSQL 4.0 включает 4 шкалы с 23 вопросами, характеризующими компоненты жизнедеятельности детей. Анализируются цифровые параметры по следующим шкалам функционирования: физическое функционирование (ФФ), эмоциональное функционирование (ЭФ), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование (РФ). Суммарная оценка КЖ (СО КЖ) следует из суммы перекодированных полученных значений представленных компонентов КЖ.

Строго выполняемым условием является раздельное заполнение опросника детьми и родителями с целью минимизации возможности повлиять на ответы друг друга, а также полное заполнение вариантов опросника с исключением пропусков ответов.

Результаты по всем шкалам опросника выражаются в баллах от 0 до 100, соответственно, чем выше итоговая величина, тем лучше параметр КЖ ребенка. Шкалирование полученных данных проводится следующим образом: вариант ответа «никогда» соответствует 100 баллам, «почти никогда» соответствует 75 баллам, «иногда» соответствует 50 баллам, «часто» соответствует 25 баллам, «почти всегда» соответствует 0 баллам.

С целью получения результатов по каждой шкале функционирования проводится вычисление среднего арифметического следующим образом:

$$x = \frac{X_1 + X_2 + X_n}{n},$$

где  $X$  — итоговый показатель по шкале;  $X_1, X_2 \dots X_n$  — баллы после перешкалирования каждого вопроса;  $n$  — количество вопросов в каждой шкале функционирования.

Полученные результаты вносились в регистрационные карты пациентов и были подвергнуты статистической обработке.

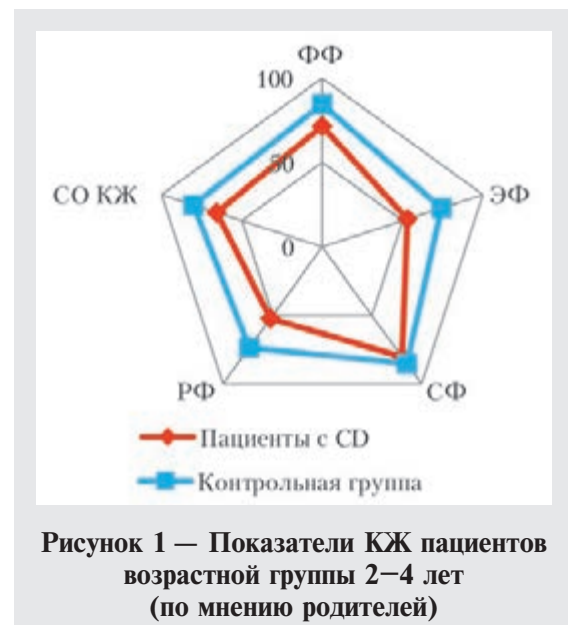
Показатели КЖ 187 здоровых детей, включенных в исследование, отражены в таблице 1.

Статистическая обработка материалов проведенного исследования осуществлялась

с помощью пакета программ Statistica 10.0 и AtteStat. Для параметрических количественных данных определялось среднее арифметическое значение ( $M$ ) и ошибка средней арифметической величины ( $m$ ). Для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовался  $t$ -критерий Стьюдента для парных и непарных групп. Различия считались статистически достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ различных сфер функционирования пациентов в остром периоде заболевания показал статистически значимые различия.

На рисунке 1 представлены параметры КЖ пациентов возрастной группы 2–4 лет по данным анкетирования их родителей.



**Рисунок 1 — Показатели КЖ пациентов возрастной группы 2–4 лет (по мнению родителей)**

Изучение КЖ пациентов с целиакией выявило значительное отклонение ряда компонентов от показателей детей контрольной группы. При анкетировании родителей здоровых детей в возрасте от 2 до 4 лет показатели КЖ оказались следующими: ФФ —  $84,6 \pm 2,1$  балла, ЭФ —  $74,2 \pm 2,7$  балла, СФ —  $85,2 \pm 2,2$  балла, РФ —  $73,4 \pm 1,9$  балла, СО КЖ —  $80,2 \pm 3,4$  балла. В группе пациентов с целиакией отмечается выраженное снижение большинства параметров КЖ: ФФ на 18,5 % ( $p=0,001$ ), ЭФ — на 40,2 % ( $p=0,001$ ),

Таблица 1 — Параметры КЖ детей контрольной группы (баллы)

Показатель	Параметры качества жизни детей контрольной группы, $M \pm \sigma$				
	ФФ	ЭФ	СФ	РФ	СО КЖ
По мнению детей	$83,7 \pm 3,1$	$72,4 \pm 3,0$	$88,4 \pm 3,3$	$76,6 \pm 3,5$	$80,3 \pm 2,9$
По мнению родителей	$85,1 \pm 2,8$	$73,8 \pm 3,1$	$85,9 \pm 3,1$	$73,1 \pm 2,7$	$80,1 \pm 4,1$

СФ — на 6,4 % ( $p=0,23$ ), РФ — на 40,9 % ( $p=0,01$ ), а СО КЖ — на 22,3 % ( $p=0,001$ ).

Показательно, что родители пациентов младшей возрастной группы в наибольшей степени озабочены проблемами физического, эмоционального и ролевого функционирования детей. Нарушения в социальной сфере для родителей маленьких детей, как правило, не посещающих еще детские дошкольные учреждения, как вполне закономерно, не столь пока значимы.

Данные анкетирования пациентов возрастной группы 5–7 лет и их родителей представлены на рисунке 2.

КЖ больных в возрасте 5–7 лет (рисунок 2а), по их мнению, оказалось снижено за счет ФФ — на 35,6 % ( $62,3 \pm 3,3$ ,  $p=0,0023$ ), ЭФ — на 28,9 % ( $58,5 \pm 2,9$ ,  $p=0,0018$ ), СФ — на 21,7 % ( $73,5 \pm 3,7$ ,  $p=0,0018$ ), РФ — 14,8 % на ( $68,3 \pm 2,6$ ,  $p=0,053$ ), а СО КЖ — на 23,8 % ( $66,5 \pm 2,4$ ,  $p=0,0021$ ).

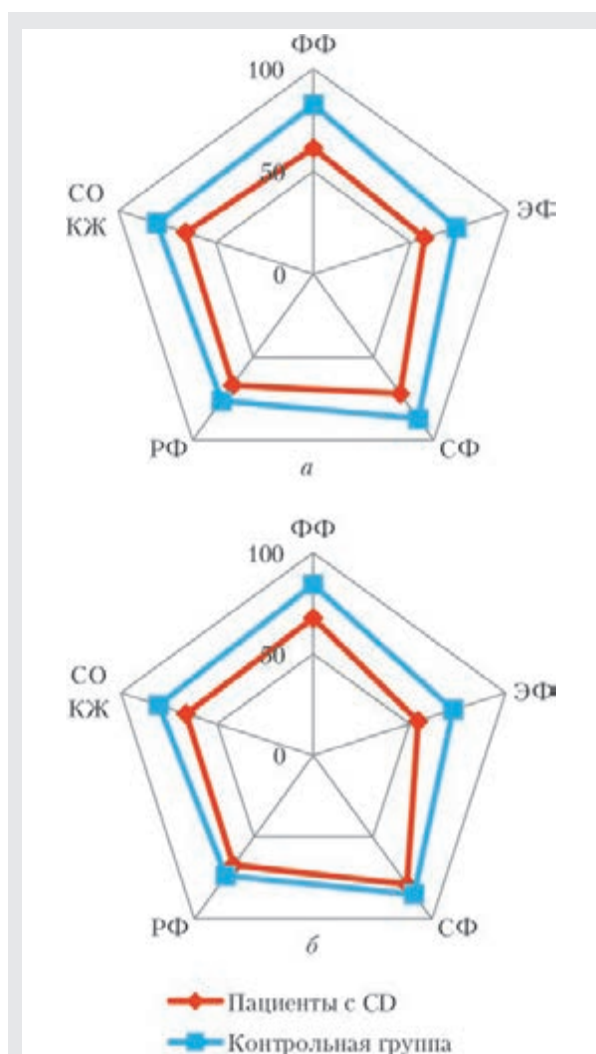
По мнению родителей пациентов 5–7 лет, КЖ статистически значимо снижено за счет ФФ — на 25,4 % ( $68,5 \pm 4,2$ ,  $p=0,0015$ ), ЭФ — на 34,5 % ( $53,4 \pm 3,8$ ,  $p=0,0018$ ), СО КЖ — на 20,7 % ( $65,6 \pm 3,7$ ,  $p=0,0021$ ) (рисунок 2б).

Полученные результаты демонстрируют гораздо большее отклонение КЖ у пациентов дошкольного возраста в сравнении с пациентами младшей возрастной группы. Это объясняется более длительным сроком от начала введения глютенсодержащих продуктов питания, а также неизбежно сопровождающимися целиакию разнообразными дефицитными и формирующимися гормонально-метаболическими нарушениями. Дошкольный возраст связан появлением новых видов активности различной интенсивности и расширением сферы общения, поэтому снижение КЖ в этой возрастной категории становится заметнее.

Параметры КЖ пациентов в возрасте от 8 до 12 лет и их родителей отображены на рисунке 3.

Сравнительный анализ показателей КЖ возрастной группы 8–12 лет показал, что у детей (рисунок 3а) в остром периоде заболевания статистически значимо снижен показатель ФФ на 11,5 % ( $78,3 \pm 4,1$ ,  $p=0,015$ ), СФ на 14,2 % ( $83,0 \pm 3,5$ ,  $p=0,018$ ), РФ на 23,1 % ( $64,7 \pm 4,3$ ,  $p=0,022$ ), также снижена СО КЖ на 14,5 % ( $73,2 \pm 4,4$ ,  $p=0,015$ ).

По мнению родителей пациентов 8–12 лет (рисунок 3б), зафиксировано снижение всех компонентов КЖ: ФФ — на 11,5 % ( $77,5 \pm 4,5$ ,  $p=0,026$ ), ЭФ — на 28,2 % ( $61,2 \pm 3,5$ ,  $p=0,0051$ ), СФ — на 12,5 % ( $82,7 \pm 3,6$ ,  $p=0,021$ ), РФ — на



**Рисунок 2 — Показатели КЖ в возрастной группе 5–7 лет: а) по мнению детей; б) по мнению родителей**

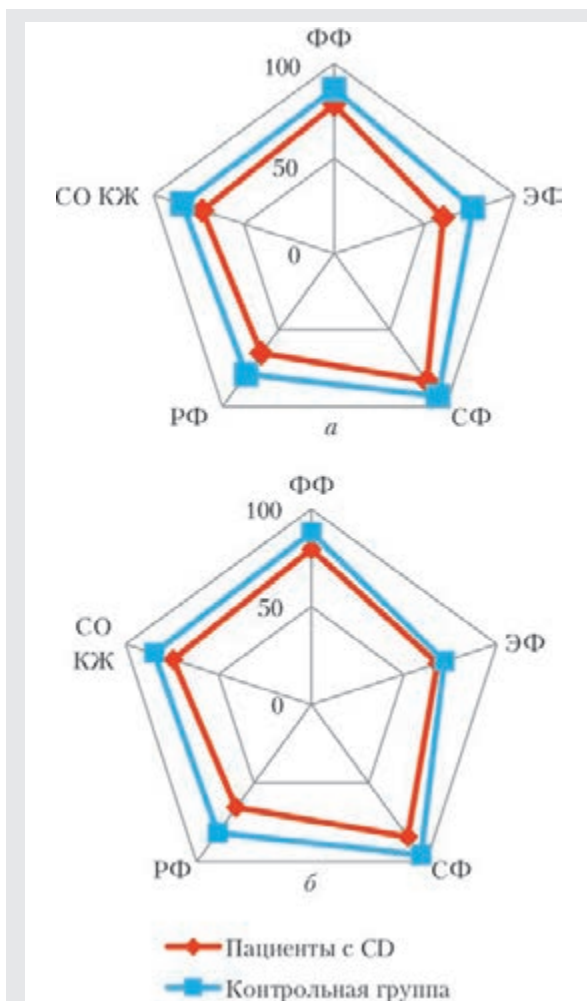
21,4 % ( $64,2 \pm 4,3$ ,  $p=0,017$ ), СО КЖ — на 16,3 % ( $73,3 \pm 4,5$ ,  $p=0,023$ ).

Параметры КЖ пациентов в возрасте от 13 до 18 лет и их родителей отображены на рисунке 4.

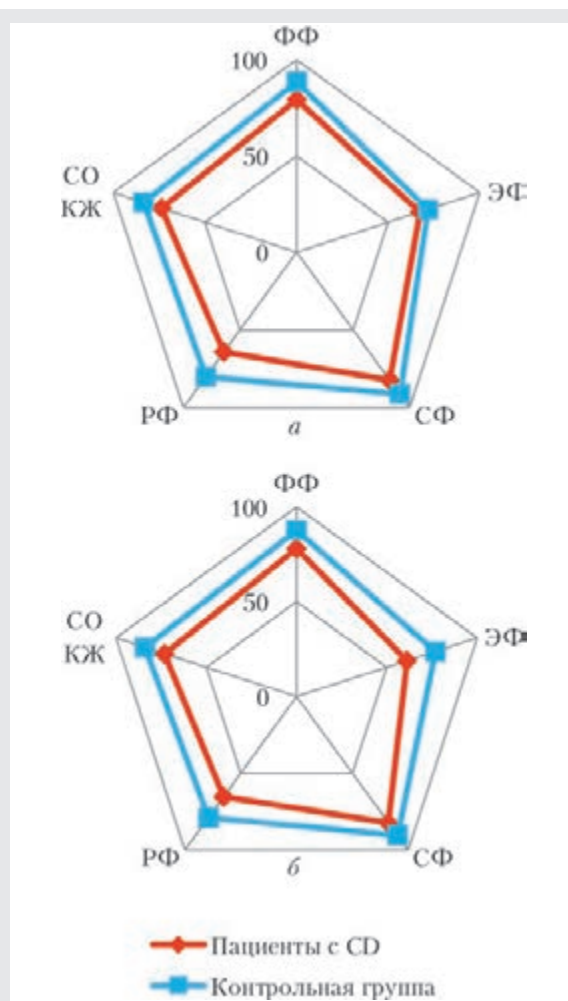
Сравнительный анализ показателей КЖ больных 13–18 лет показал, что дети (рисунок 4а) отмечают снижение показателя ФФ на 12,5 % ( $78,3 \pm 5,1$ ,  $p=0,024$ ), СФ — на 11,7 % ( $81,5 \pm 4,7$ ,  $p=0,032$ ), РФ — на 23,5 % ( $63,5 \pm 4,6$ ,  $p=0,0025$ ), СО КЖ — на 14,3 % ( $72,8 \pm 5,1$ ,  $p=0,024$ ) в сравнении с детьми контрольной группы.

По мнению родителей данной группы пациентов (рисунок 4б), статистически значимо снижены следующие компоненты КЖ: ФФ — на 13,5 % ( $77,6 \pm 3,2$ ,  $p=0,025$ ), ЭФ — на 25,9 % ( $61,5 \pm 3,3$ ,  $p=0,017$ ), РФ — на 21,5 % ( $64,5 \pm 3,6$ ,





**Рисунок 3 — Показатели КЖ в возрастной группе 8–12 лет:**  
а) по мнению детей; б) по мнению родителей



**Рисунок 4 — Показатели КЖ в возрастной группе 13–18 лет:**  
а) по мнению детей; б) по мнению родителей

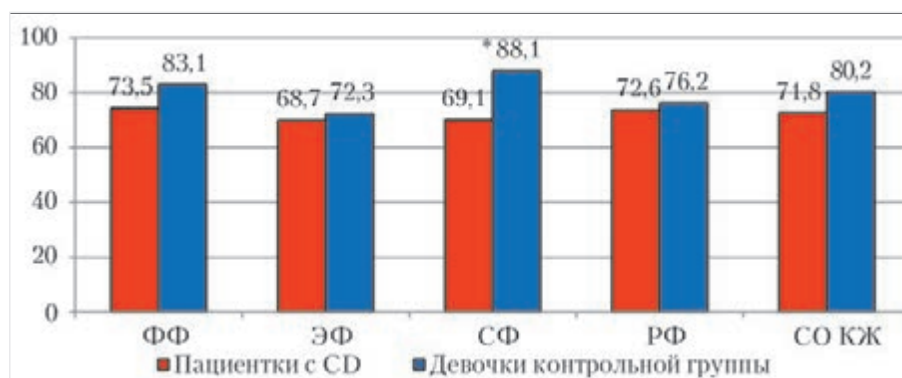
$p = 0,018$ ), СО КЖ — на 15,6 % ( $72,4 \pm 3,2$ ,  $p = 0,025$ ).

Установленные несоответствия между относительно благополучной самооценкой КЖ пациентами и значительно более низкими параметрами, согласно результатам опроса родителей детей, отражают разную реакцию на патологическое состояние и отношение к здоровью.

Родители детей с целиакией переживают заболевание как исключительное событие и отмечают снижение всех параметров КЖ. Так, КЖ, по мнению пациентов с целиакией, претерпевает незначительные изменения в сравнении со здоровыми сверстниками. Полученные данные могут быть объяснены наличием феномена «адаптация к заболеванию», или «копинг». Данный феномен представляет собой когнитивные и поведенческие усилия, направленные

на решение проблем и снижение стрессовых ситуаций, которые эти проблемы могут вызывать. При многих хронических заболеваниях, включая целиакию, самооценка КЖ не связана с объективным состоянием здоровья из-за способности пациентов адаптироваться к реалиям жизни. Так как дети знают диагноз в течение нескольких лет, они со временем адаптируются к заболеванию и таким образом сообщают о соответствующем КЖ.

Изучение КЖ пациентов в активном периоде целиакии в зависимости от пола пациентов, продемонстрировало ряд статистически значимых различий. Так, по мнению девочек, в остром периоде заболевания получены следующие параметры КЖ: ФФ —  $73,5 \pm 2,4$  балла, ЭФ —  $68,7 \pm 2,6$  баллов, СФ —  $69,1 \pm 2,1$  баллов, РФ —  $72,6 \pm 2,8$  балла, СО КЖ —  $71,8 \pm 2,4$  (рисунок 5).



\* — статистическая значимость ( $p < 0,05$ )

Рисунок 5 — Показатели КЖ девочек в остром периоде целиакии (по мнению детей)

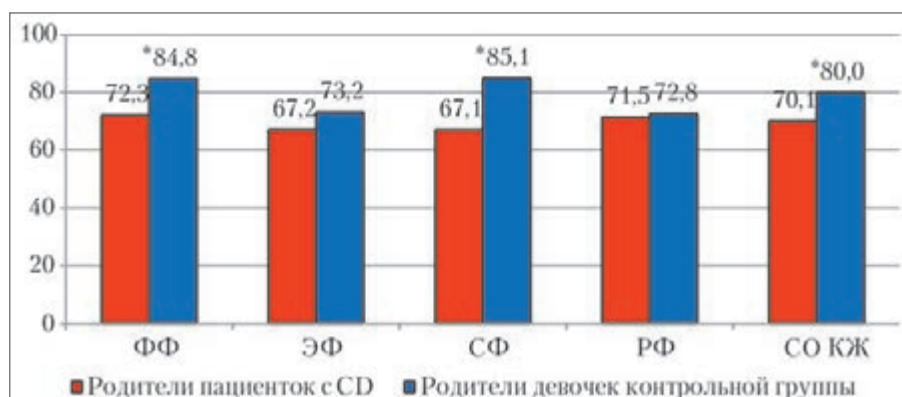
Выявлено, что СФ у пациенток с целиакией снижено на 24,5 % ( $p = 0,009$ ) по сравнению с детьми контрольной группы.

По мнению родителей девочек, оказалось, что ФФ снижено на 16,7 % ( $p = 0,021$ ), СФ — на 25,6 % ( $p = 0,0045$ ), СО КЖ снижена на 13,5 % ( $p = 0,027$ ) в сравнении с аналогичными параметрами детей контрольной группы (рисунок 6).

КЖ мальчиков в периоде манифестации целиакии, по их мнению, снижено на 17,8 % за счет СФ ( $p = 0,0042$ ) (рисунок 7).

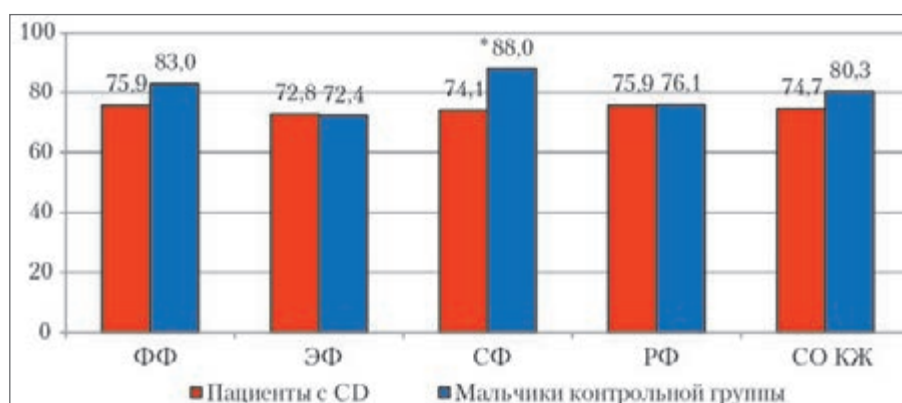
Родители мальчиков отмечают снижение параметра ФФ — на 14,7 % ( $p = 0,028$ ), СФ — на 27,7 % ( $p = 0,00025$ ), СО КЖ — на 13,5 % ( $p = 0,025$ ) (рисунок 8).

Таким образом, несмотря на общие и во многом сходные закономерности, в зависимо-



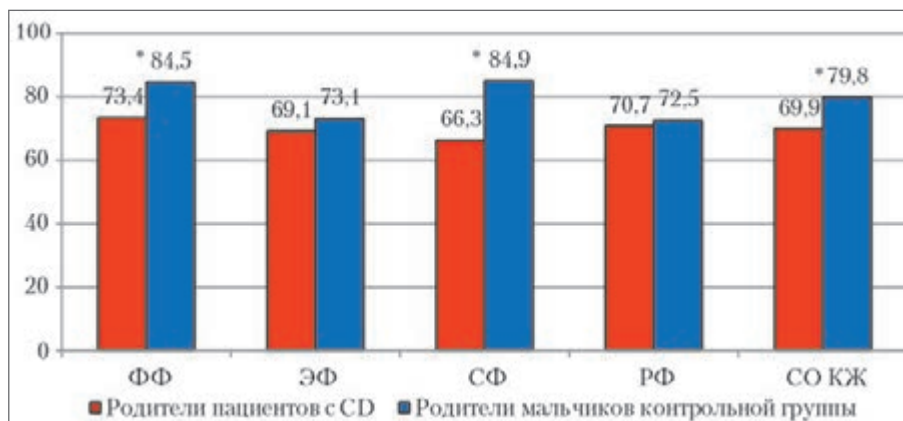
\* — статистическая значимость ( $p < 0,05$ )

Рисунок 6 — Показатели КЖ девочек в остром периоде целиакии (по мнению родителей)



\* — статистическая значимость ( $p < 0,05$ )

Рисунок 7 — Показатели КЖ мальчиков в остром периоде целиакии (по мнению детей)



\* — статистическая значимость ( $p < 0,05$ )

Рисунок 8 — Показатели КЖ мальчиков в остром периоде целиакии (по мнению родителей)

сти от пола отмечаются некоторые различия снижения ряда параметров КЖ.

**Заключение.** Целиакия влияет на многие аспекты КЖ пациентов как по характеру расстройства, так и по связанным с ним последствиям в физической, психологической, социальной сферах функционирования. КЖ, связанное с болезнью, отражает множество аспектов социального, эмоционального и физического благополучия человека в дополнение к его способности полноценно участвовать в работе и жизни общества. Измерение КЖ, связанного со здоровьем, является неинвазивным методом понимания общего самочувствия пациента.

В исследовании показано, что рутинное измерение КЖ в амбулаторных условиях с течением времени может предоставить ценную информацию о статусе и характере течения заболевания.

Как по мнению детей с целиакией, так и по мнению их родителей КЖ оценивается как более низкое, в сравнении со здоровыми сверстниками. Четко прослеживается тот факт, что во всех возрастных группах роди-

тели отмечают более низкие баллы по всем параметрам общего КЖ, чем сами пациенты. Более высокие оценки КЖ детьми могут быть обоснованы их возможностью положительной и временной направленности жизненной ситуации. Кроме того, родители всегда думают о будущих трудностях и неуверенности детей.

Результаты нашего исследования показывают, что наличие изменений в социальной сфере функционирования отрицательно влияло на показатели КЖ обоих полов. Нами не было обнаружено существенных гендерных различий в отношении КЖ детей, по мнению их родителей.

Специалисты в области общественного здравоохранения все чаще признают, что показатели заболевания сами по себе не являются достаточными детерминантами состояния здоровья. Восприятие пациентом своего положения в жизни в контексте систем ценностей, в которых он живет, а также в соответствии с его целями, ожиданиями, стандартами, имеет важнейшее значение для оценки КЖ детей и подростков.

#### Список цитированных источников

1. Skjerning, H. A comprehensive questionnaire for the assessment of health-related quality of life in coeliac disease (CDQL) / H. Skjerning, J. Hourihane, S. Husby A. Dunn Galvin // Qual. Life. Res. — 2017. — Vol. 26, № 10. — P. 2831–2850.
2. Quality of life of celiac patients in Brazil: questionnaire translation, cultural adaptation and validation / C. Pratesi [et al.] // Nutrients. — 2018. — Vol. 10, № 9. — P. 1167.
3. Hypervigilance to a gluten-free diet and decreased quality of life in teenagers and adults with celiac disease / R. L. Wolf [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2018. — Vol. 63, № 6. — P. 1438–1448.
4. Rocha, S. The psychosocial impacts caused by diagnosis and treatment of coeliac disease / S. Rocha, L. Gandolfi, J. E. Dos Santos // Rev. da Esc. Enferm. USP. — 2016. — Vol. 50, № 1. — P. 65–70.
5. Barberis, N. Relationship between motivation, adherence to diet, anxiety symptoms, depression symptoms and quality of life in individuals with celiac disease / N. Barberis, M. Quattropiani, F. Cuzzocrea // J. Psychosom. Res. — 2019. — Vol. 124, № 6. — P. 787–791.
6. Paiva, L. M. A. Measuring quality of life in parents or caregivers of children and adolescents with celiac disease: development and content validation of the questionnaire / L. M. A. Paiva, L. Gandolfi, R. Pratesi // Nutrients. — 2019. — Vol. 11, № 8. — P. 2302.

7. Singh, P. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis / P. Singh, A. Arora, T. A. Strand // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2018. — Vol. 16, № 6. — P. 823–836.e2.

## Quality of life indicators for children and adolescents in the acute period of celiac disease

*Kochneva L. D.<sup>1,2</sup>, Gevandova M. G.<sup>1</sup>, Klimov L. Ya.<sup>1</sup>, Kuryaninova V. A.<sup>1,3</sup>, Stoyan M. V.<sup>1,3</sup>,  
Kashnikova S. N.<sup>1</sup>, Yagupova A. V.<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup>FSBEI HE “Stavropol State Medical University”, Stavropol, Russian Federation;

<sup>2</sup>GBUZ SK “Regional Children Clinical Hospital”, Stavropol, Russian Federation;

<sup>3</sup>GBUZ SK “City Children’s Clinical Hospital by named G. K. Filippsky”, Stavropol, Russian Federation

Celiac disease is a chronic hereditary autoimmune disease caused by gluten intolerance and characterized by specific changes in the small intestinal mucosa, the appearance of autoantibodies, and a wide range of gluten-dependent clinical manifestations. Diagnosis is usually made on the basis of a range of intestinal and extraintestinal symptoms, as well as high-risk grouping. Existing empirical evidence suggests that patients with celiac disease suffer from the reduced quality of life, especially in the period before the diagnosis is verified. However, many studies are based on small sample sizes and often only focus on quality of life after diagnosis, usually in relation to adherence to a gluten-free diet. In this study, we report on a large survey of children with celiac disease and their parents, conducted in 2011–2021, which makes it possible to assess changes in the quality of life parameters of patients during the period of diagnosis of celiac disease.

**Keywords:** celiac disease, quality of life, children, adolescents.

*Поступила 03.06.2022*

УДК:613.95:159.922.73

## ПОКАЗАТЕЛИ, ОТРАЖАЮЩИЕ СТЕПЕНЬ СФОРМИРОВАННОСТИ НАВЫКОВ САМООБСЛУЖИВАНИЯ У ДЕТЕЙ

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

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

**Реферат.** Любой ребенок (как ребенок-инвалид, так и совершенно здоровый ребенок) не может самостоятельно обеспечить свое независимое существование в окружающей среде. В работе представлены показатели, характеризующие «физиологическую социальную недостаточность» ребенка и сформированность навыков самообслуживания в возрастном аспекте с использованием шкал Бартел, Переверзевой М. В. и дневной активности ребенка по PEDI-CAT. В ходе исследования установлено, что по мере взросления ребенка увеличивается его независимость в повседневной жизни ( $r_s = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ) от лица, осуществляющего уход, и чем старше ребенок, тем выше его уровень сформированности навыков самообслуживания ( $r_s = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ), что доказывает важность оценки ограничения способности к самообслуживанию у детей в соответствии с возрастными нормами. По результатам исследования сформированы среднепопуляционные показатели, отражающие навыки самообслуживания, для детей грудного, преддошкольного, дошкольного и младшего школьного возраста по различным шкалам.

**Ключевые слова:** самообслуживание, дети, навыки, шкалы.



**Введение.** Способность к самообслуживанию является одной из базовых категорий жизнедеятельности, применяемых для проведения медико-социальной экспертизы в Республике Беларусь, и определяется как способность человека самостоятельно осуществлять основные физиологические потребности, выполнять повседневную бытовую деятельность, в том числе использовать навыки личной гигиены, обеспечивающие эффективное независимое (в соответствии с возрастными особенностями) существование в окружающей среде. Параметрами оценки данной категории жизнедеятельности являются: нуждаемость в помощи и уходе других лиц; временные интервалы, через которые возникает нуждаемость в помощи других лиц; возможность компенсации с помощью лекарственных средств и (или) технических средств социальной реабилитации; соответствие возрастным нормам развития навыков самообслуживания (для детей в возрасте до 18 лет) [1].

В словаре С. И. Ожегова (1973 г.) термины: «формироваться» означает «слагаться, приобретать законченность», «навык» — «умение, созданное упражнениями, привычкой», «самообслуживание» — «обслуживать себя собственными силами». Следовательно, способность к самообслуживанию — способность самостоятельно справляться с основными физиологическими потребностями, выполнять повседневную бытовую деятельность и сохранять навыки личной гигиены, обеспечивающие эффективное независимое (в соответствии с возрастными особенностями) существование в окружающей среде [2].

Ограничение основных категорий жизнедеятельности у детей всегда требуется рассматривать в возрастном аспекте. Любой ребенок (как ребенок-инвалид, так и совершенно здоровый ребенок) отличается от взрослого по своему социальному статусу: он не может самостоятельно обеспечить свое независимое существование от родителя в окружающей среде [1, 3]. Родитель или лицо, осуществляющее уход, помогает ребенку в приеме и приготовлении пищи, мытье тела и его частей, причесывании, соблюдении диеты и приеме лекарственных средств, поддержании личной гигиены при физиологических отправлениях, надевании и снятии одежды в определенной последовательности, а также в ее выборе в соответствии с погодными условиями или предстоящим мероприятием. С этой точки зрения любой ребенок имеет ограничение в самообслуживании, если сравнивать его со взрослым

индивидом, но зависимость от взрослого у ребенка — это его нормальное состояние — «физиологическая социальная недостаточность». Рост и развитие ребенка приводят к изменению его функционального состояния и возможностей, что в свою очередь обеспечивает «ступенчатое» снижение социальной зависимости от взрослого и приводит к формированию полной социальной независимости [4].

Ввиду сказанного выше, оценка способности к самообслуживанию при проведении медико-социальной экспертизы у детей вызывает особые затруднения. Каждый из параметров самообслуживания (питье, личная гигиена и т. д.) требуется оценивать в отдельности при проведении медико-социальной экспертизы и оценке ограничения способности к самообслуживанию. Также необходимо учитывать степень развития навыков самообслуживания у ребенка, не имеющего ограничения жизнедеятельности и инвалидности, в соответствии с возрастными и психологическими особенностями и определить степень выраженности ограничения данной способности от физиологической.

Все это определяет важность разработки диагностических критериев, позволяющих определить степень зависимости ребенка от посторонней помощи, определить его реабилитационный потенциал, четко спланировать методы и курс реабилитации.

**Цель работы** — формирование среднепопуляционных показателей, отражающих навыки самообслуживания у здоровых детей в разные возрастные периоды.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись 75 детей, не имеющих ограничения способности к самообслуживанию и инвалидности. В гендерной структуре преобладали (52,0 %, 95% ДИ: 40,9–62,4) мальчики. В процессе роста и развития каждый ребенок проходит определенные периоды: период новорожденности (от рождения до 28 дней), грудной возраст (от 28 дней до года), дошкольный (от 1 года до 3 лет), дошкольный (с 3 до 6 лет), школьный период (от 6 до 18 лет). В свою очередь школьный период подразделяется на младший школьный (от 6 до 9 лет), средний школьный (от 10 до 13 лет), старший школьный (от 14 до 17 лет). В соответствии с периодизацией детского возраста, отражающей ведущую возрастную деятельность ребенка, была оценена принадлежность детей к разным возрастным группам. Возрастная структура исследуемых детей была представлена следующим образом: младший школьный (42,7 %, 95% ДИ: 32,1–53,9),

дошкольный (30,7 %, 95% ДИ: 21,4–41,8), преддошкольный (24,0 %, 95% ДИ: 15,6–34,8), грудной (2,6 %, 95% ДИ: 0,7–9,2) возраст.

С целью проведения анализа особенностей формирования навыков самообслуживания у детей, не имеющих ограничения жизнедеятельности, были использованы следующие шкалы: «Оценка сформированности навыков самообслуживания по шкале Бартел», «Оценка сформированности навыков самообслуживания по шкале Переверзевой М. В.», «Дневная активность ребенка по Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) a computer adaptive test (CAT) (Version 1.3.6) (PEDI-CAT).

Оценка сформированности навыков самообслуживания по шкале Бартел включала 10 параметров, относящихся к сфере самообслуживания и мобильности: прием пищи, персональный туалет, одевание, прием ванны, контроль тазовых функций (мочеиспускание, дефекация), посещение туалета, вставание с постели, передвижение, подъем по лестнице, которые определяли уровень зависимости ребенка от посторонней помощи (от лица, осуществляющего уход): показатели от 0 до 20 баллов соответствует полной зависимости, от 21 до 60 баллов — выраженной, от 61 до 90 баллов — умеренной, от 91 до 99 баллов — легкой, 100 баллов — полной независимости [2].

Оценка сформированности навыков самообслуживания по шкале Переверзевой М. В. проводилась по 6 блокам, включающим 133 параметра: блок приема пищи, пользования туалетом, умывания, чистки зубов, причесывания и раздевания-одевания. Выделились 5 уровней сформированности навыков самообслуживания: I уровень — дети, не мотивированные к самообслуживанию, пассивные; II — дети, у которых навык не сформирован/сформирован не полностью и нуждается в уточнении и автоматизации; III — дети, которые выполняют операции по самообслуживанию с различной долей самостоятельности; IV — дети, которые обслуживают себя самостоятельно, но

испытывают трудности в единичных операциях или ждут напоминания со стороны взрослого; V — дети, которые полностью себя обслуживают, соблюдая логику событий в течение дня, знают время и место, соответствующее данной деятельности [5].

Дневная активность ребенка по PEDI-CAT включала в себя 15 вопросов о повседневном быте, 13 вопросов о мытье, 20 вопросов об одевании и 20 вопросов о приеме пищи. Оценка проводилась по допустимому сигмальному отклонению (SDS) баллов:  $\pm 1,0$  SDS — норма,  $\pm 2,0$  SDS — допустимая норма,  $\leq -2,0$  SDS и  $+2,0$  SDS  $\geq$  — нарушение [6].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием приложения Vassarstats. Применялись следующие методы описательной статистики: для непрерывных количественных показателей, не подчиняющихся закону Гаусса, вычислялись средняя (Mean), минимальный (Minimum) и максимальный (Maximum) показатель, медиана (Me), сигмальное отклонение (SD), для качественных показателей — абсолютное число (абс.), относительная величина (р, %), 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Различия между исследуемыми группами учитывались при уровне значимости  $p < 0,05$ . Анализ взаимосвязи между ранговыми критериями проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ) с оценкой силы связи — согласно рекомендациям Rea & Parker.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе проведенного исследования (оценка) сформированности навыков самообслуживания у 75 детей выявлено, что для детей грудного возраста в 100,0 % (95% ДИ: 34,2–100,0) случаев была характерна выраженная зависимость в повседневной жизни от лица, осуществляющего уход, по шкале Бартел, а для детей младшего школьного возраста в 56,3 % (95% ДИ: 39,3–71,8) случаев — полная независимость и в 34,4 % (95% ДИ: 20,4–51,7) — легкая зависимость, что отражено в таблице 1.

Таблица 1 — Оценка сформированности навыков самообслуживания по шкале Бартел ( $n = 75$ )

Возрастной период	Выраженная зависимость (21–60 баллов)		Умеренная зависимость (61–90 баллов)		Легкая зависимость (91–99 баллов)		Полная независимость (100 баллов)	
	абс.	р, % 95% ДИ	абс.	р, % 95% ДИ	абс.	р, % 95% ДИ	абс.	р, % 95% ДИ
До 1 года ( $n = 2$ )	2	100,0, 34,2–100,0	—	0,0, 0,0–65,8	—	0,0, 0,0–65,8	—	0,0, 0,0–65,8
1–2 года ( $n = 18$ )	1	5,6, 0,9–25,8	17	94,4, 74,2–99,0	—	0,0, 0,0–17,6	—	0,0, 0,0–17,6

Окончание табл. 1

Возрастной период	Выраженная зависимость (21–60 баллов)		Умеренная зависимость (61–90 баллов)		Легкая зависимость (91–99 баллов)		Полная независимость (100 баллов)	
	абс.	<i>p</i> , % 95% ДИ	абс.	<i>p</i> , % 95% ДИ	абс.	<i>p</i> , % 95% ДИ	абс.	<i>p</i> , % 95% ДИ
3–5 лет ( <i>n</i> = 23)	–	0,0, 0,0–14,3	21	91,3, 73,2–97,6	2	8,7, 2,4–26,8	–	0,0, 0,0–14,3
6–9 лет ( <i>n</i> = 32)	–	0,0, 0,0–10,7	3	9,3, 3,2–24,2	11	34,4, 20,4–51,7	18	56,3, 39,3–71,8

Таким образом, по мере взросления ребенка увеличивалась его независимость в повседневной жизни, что было подтверждено корреляционным анализом ( $r_s = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ).

Исследование сформированности навыков самообслуживания с использованием шкалы Переверзевой М. В., в которой основным фактором, влияющим на уровень сформированности навыков, была нуждаемость в дополнительной помощи со стороны взрослого, установило, что дети грудного возраста в 100,0 % (95% ДИ: 34,2–100,0) случаев относились к I группе по сформированности навыков самообслуживания, т. е. дети, не мотивированные к самообслуживанию, пассивные, что обусловлено малым возрастом детей, что представлено в таблице 2.

Следует отметить, что к группе V, где уровень сформированности навыков самообслуживания наиболее высокий, чаще остальных относились дети дошкольного (66,7 %, 95% ДИ: 43,8–83,7), дошкольного (100,0 %, 95% ДИ: 85,7–100,0) и младшего школьного (96,9 %, 95% ДИ: 84,3–99,5) возраста.

Проведенный корреляционный анализ подтвердил взаимосвязь между возрастом ребенка и уровнем сформированности его навыков самообслуживания: т. е. чем старше был ребенок, тем выше был его уровень сформиро-

ванности навыков самообслуживания ( $r_s = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ).

Также была проведена оценка навыков самообслуживания по шкале PEDI-CAT — исследовались навыки дневной активности: повседневного быта, мытья, одевания, приема пищи, общий балл по шкале. Все дети относились к категории нормы.

По результатам проведенного исследования были сформированы предварительные среднепопуляционные показатели, отражающие навыки самообслуживания, для детей грудного (таблица 3), дошкольного (таблица 4), дошкольного (таблица 5) и младшего школьного возраста (таблица 6): общий балл по шкале Бартел, баллы для навыков приема пищи, пользования туалетом, умывания, чистки зубов, причесывания, раздевания-одевания и общий балл по шкале Переверзевой М. В., баллы для навыков повседневного быта, мытья, одевания, приема пищи, общий балл по шкале дневной активности PEDI-CAT.

**Заключение.** В ходе проведенного исследования сформированности навыков самообслуживания у 75 детей, не имеющих ограничений способности к самообслуживанию, было установлено, что по мере взросления ребенка увеличивается его независимость в повседневной жизни ( $r_s = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ):

Таблица 2 — Оценка сформированности навыков самообслуживания по шкале Переверзевой М. В. (*n* = 75)

Возрастной период	I		II		III		IV		V	
	абс.	<i>p</i> , % 95% ДИ	абс.	<i>p</i> , % 95% ДИ	абс.	<i>p</i> , % 95% ДИ	абс.	<i>p</i> , % 95% ДИ	абс.	<i>p</i> , % 95% ДИ
До 1 года ( <i>n</i> = 2)	2	100,0, 34,2–100,0	–	0,0, 0,0–65,8	–	0,0, 0,0–65,8	–	0,0, 0,0–65,8	–	0,0, 0,0–65,8
1–2 года ( <i>n</i> = 18)	1	5,5, 0,9–25,8	1	5,5, 0,9–25,8	1	5,5, 0,9–25,8	3	16,8, 5,8–39,2	12	66,7, 43,8–83,7
3–5 лет ( <i>n</i> = 23)	–	0,0, 0,0–14,3	–	0,0, 0,0–14,3	–	0,0, 0,0–14,3	–	0,0, 0,0–14,3	23	100,085,7– 100,0
6–9 лет ( <i>n</i> = 32)	–	0,0, 0,0–10,7	–	0,0, 0,0–10,7	–	0,0, 0,0–10,7	1	3,1, 0,6–15,8	31	96,9, 84,3–99,5

Таблица 3 — Средние баллы по шкалам оценки сформированности навыков самообслуживания у детей в возрасте до 1 года ( $n = 2$ )

Шкала	Показатель	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD
Бартел	Общий балл	42,50	42,50	35,00	50,00	10,61
Переверзевой М. В.	Навыки приема пищи	0,41	0,41	0,22	0,60	0,27
	Навыки пользования туалетом	0,02	0,02	0,00	0,04	0,03
	Навыки умывания	0,03	0,03	0,02	0,04	0,01
	Навыки чистки зубов	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Навыки причесывания	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Навыки раздевания-одевания	0,01	0,01	0,00	0,02	0,01
	Итоговый	0,07	0,07	0,04	0,10	0,04
PEDI-CAT	Повседневный быт	15,00	15,00	15,00	15,00	0,00
	Мытье	13,00	13,00	13,00	13,00	0,00
	Одевание	23,00	23,00	23,00	23,00	0,00
	Прием пищи	28,00	28,00	28,00	28,00	0,00
	Среднее значение	19,75	19,75	19,75	19,75	0,00

Таблица 4 — Средние баллы по шкалам оценки сформированности навыков самообслуживания у детей в возрасте 1–2 года ( $n = 18$ )

Шкала	Показатель	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD
Бартел	Общий балл	72,22	75,00	55,00	90,00	7,71
Переверзевой М. В.	Навыки приема пищи	0,88	0,92	0,24	0,97	0,16
	Навыки пользования туалетом	0,70	0,83	0,00	0,98	0,31
	Навыки умывания	0,74	0,85	0,10	0,99	0,28
	Навыки чистки зубов	0,75	0,84	0,00	0,98	0,25
	Навыки причесывания	0,78	0,92	0,00	1,00	0,28
	Навыки раздевания-одевания	0,66	0,71	0,12	0,94	0,23
	Итоговый	0,75	0,84	0,09	0,96	0,24
PEDI-CAT	Повседневный быт	25,06	25,50	15,00	34,00	6,07
	Мытье	26,89	28,00	15,00	36,00	6,73
	Одевание	40,44	42,50	28,00	61,00	9,71
	Прием пищи	52,94	54,50	32,00	62,00	8,60
	Среднее значение	36,33	38,38	23,00	44,50	6,44

Таблица 5 — Средние баллы по шкалам оценки сформированности навыков самообслуживания у детей в возрасте 3–5 лет ( $n = 23$ )

Шкала	Показатель	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD
Бартел	Общий балл	84,78	85,00	70,00	95,00	7,15
Переверзевой М. В.	Навыки приема пищи	0,96	0,97	0,88	1,00	0,04
	Навыки пользования туалетом	0,97	0,97	0,90	1,00	0,03
	Навыки умывания	0,96	0,97	0,80	1,00	0,05
	Навыки чистки зубов	0,94	0,98	0,68	1,00	0,09
	Навыки причесывания	0,93	0,95	0,70	1,00	0,08
	Навыки раздевания-одевания	0,87	0,89	0,59	1,00	0,12
	Итоговый	0,94	0,95	0,82	0,99	0,05
PEDI-CAT	Повседневный быт	36,52	35,00	23,00	52,00	9,39
	Мытье	35,61	37,00	22,00	43,00	5,32
	Одевание	57,74	58,00	44,00	74,00	8,80
	Прием пищи	64,09	65,00	55,00	77,00	6,07
	Среднее значение	48,49	48,25	38,75	60,50	6,62



Таблица 6 — Средние баллы по шкалам оценки сформированности навыков самообслуживания у детей в возрасте 6–9 лет ( $n = 32$ )

Шкала	Показатель	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD
Бартел	Общий балл	96,56	100,00	75,00	100,00	5,74
Переверзевой М. В.	Навыки приема пищи	0,99	1,00	0,91	1,00	0,02
	Навыки пользования туалетом	0,99	1,00	0,94	1,00	0,02
	Навыки умывания	0,98	1,00	0,84	1,00	0,04
	Навыки чистки зубов	0,98	1,00	0,68	1,00	0,06
	Навыки причесывания	0,96	1,00	0,20	1,00	0,14
	Навыки раздевания — одевания	0,97	0,99	0,77	1,00	0,05
	Итоговый $\sum$	0,98	0,99	0,74	1,00	0,05
PEDI-CAT	Повседневный быт	52,88	56,00	33,00	60,00	7,53
	Мытье	43,25	43,50	28,00	52,00	5,12
	Одевание	70,19	71,00	47,00	80,00	6,81
	Прием пищи	73,41	75,00	57,00	80,00	6,32
	Среднее значение	59,93	60,75	42,25	68,00	5,86

чем старше ребенок, тем выше его уровень сформированности навыков самообслуживания ( $r_s = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ). Таким образом, оценку ограничения способности к самообслуживанию у детей требуется проводить в соответствии с возрастными нормами развития навыков самообслуживания. Полученные в ходе исследования среднепопуляционные показатели, отражающие навыки самообслужи-

вания у детей грудного, дошкольного, дошкольного и младшего школьного возраста по различным шкалам, могут служить основой для разработки норм «физиологической социальной недостаточности» — степени развития навыков самообслуживания у ребенка, не имеющего ограничения жизнедеятельности, в соответствии с возрастными особенностями.

#### Список цитированных источников

1. Об утверждении Инструкции о порядке освидетельствования (переосвидетельствования) пациентов (инвалидов) при проведении медико-социальной экспертизы [Электронный ресурс]: постановление Министерства Здравоохранения Республики Беларусь, 9 июня 2021 г., № 77 // ILEX / ООО «ЮрСпектр». — Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/174712/#M100001>. — Дата доступа: 18.05.2022.
2. Смычек, В. Б. Реабилитация больных и инвалидов / В. Б. Смычек. — М., 2009. — 560 с.
3. Пузин, С. Н. Современные подходы к определению ограничений жизнедеятельности у детей при проведении медико-социальной экспертизы / С. Н. Пузин, Д. И. Лаврова, Г. В. Вольнец // Медико-социальная экспертиза реабилитация детей с ограниченными возможностями. — М., 2006. — № 1 (2). — С. 37–39.
4. Смычек, В. Б. Медико-социальная оценка ограничения жизнедеятельности у детей-инвалидов с учетом возрастных особенностей развития с позиции между-народной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья / В. Б. Смычек, В. В. Голикова, А. А. Исайкина. — Минск, 2014. — 152 с.
5. Переверзева, М. В. Использование метода систематизированного наблюдения для оценки навыков самообслуживания у детей с тяжелыми нарушениями развития / М. В. Переверзева // Коррекционная педагогика. — 2012. — № 2 (49).
6. PEDI CAT: Pediatric evaluation 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.

## Indicators of children self-care skills formation

*Doroshenko I. T., Alferova A. I., Zakharova N. A., Golikova K. V.*

*State Institution "National science and practice center of medical assessment and rehabilitation",  
district of the village of Yukhnovka, Republic of Belarus*

The study found that child's independence in everyday life ( $r_s = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ) from the caregiver as he/she grows older increases and that the older the child, the higher his/her level of formation of

self-care skills ( $r_s = 0,76$ ,  $p < 0.001$ ). The paper presents indicators that characterize the “physiological social insufficiency” of the child and the formation of self-service skills in the age aspect using the Barthel, Pereverzeva M. V. scales, and the child’s daily activity according to PEDI-CAT.

**Keywords:** self-care, children, skills, scales.

*Поступила 10.06.2022*

УДК 611.018.23:57.088.7:616-71

## РАЗРАБОТКА IN-HOUSE ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СТРУКТУРНОГО ПОЛИМОРФИЗМА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕНА АЛЬФА-1 ЦЕПИ КОЛЛАГЕНА 1 (COL1A1), УЧАСТВУЮЩЕГО В РЕГУЛЯЦИИ КОСТНОГО ГОМЕОСТАЗА

*Полюян О. С., Костюк С. А., Мельникова Т. Ю., Юдина Н. А.*

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Хронический периодонтит определяется как разрушение опорных тканей зубов и резорбция альвеолярной кости, возникающее в том числе в результате генетически детерминированных процессов. Основная роль в формировании периодонтита принадлежит гену, кодирующему белковую цепь альфа-1 коллагена 1. Определенные полиморфизмы в этом гене связаны с повышением продукции этой цепи, что приводит к нарушению соотношения между белковыми цепями в составе коллагена 1. Продукция коллагена с нарушенной структурой является одним из факторов, повышающих вероятность разрушения соединительной и костной тканей.

**Ключевые слова:** альфа-1 цепь коллагена 1, полиморфизм, уровень нормализованной экспрессии, праймеры, программа амплификации.

**Введение.** Болезни периодонта — ведущая стоматологическая проблема. Наибольшей распространенности (60–65 %) периодонтит достигает у людей старше 30 лет. Одной из задач лечения пациентов с заболеваниями периодонта становится профилактика или устранение функциональной перегрузки периодонта, которая на определенной стадии болезни оказывается одним из главных патогенетических факторов, определяющих ее течение [1].

Распространенность изменений минеральной плотности зубов и периодонта составляет 80 %, а у людей старше 40 лет выявляются в 100 % случаев. Встречаемость патологии твердых тканей зубов и периодонта увеличивается с возрастом. Существенный прирост данной патологии отмечен у женщин в пре- и постменопаузальном периоде. После 45 лет частота заболеваний периодонта у женщин составляет 58,7 % по сравнению с 26,6 % в возрасте 20–30 лет. Исследованиями стоматологов и остеологов определена роль гипоестрогемии у женщин в постменопаузальном периоде

в развитии системного остеопороза и патологических процессов в зубочелюстной системе [2].

За последнее десятилетие появилось много работ, предполагающих возможную корреляцию между системным остеопорозом и убылью костной ткани альвеолярного отростка при патологии пародонта. Точный механизм взаимосвязи остеопорозных изменений костей скелета с течением заболеваний периодонта пока неизвестен. Чаще всего выдвигается гипотеза, трактующая пониженную плотность костной ткани альвеолярного отростка как фактор, предрасполагающий к повышенной резорбции, вызванной периодонтопатогенной флорой. Однако в данном случае стоит говорить о регионарных проявлениях остеопороза, поскольку воспалительные процессы в периодонте захватывают в большей степени альвеолярный отросток, не затрагивая тела челюстей. В то же время в этиологии остеопороза и периодонтита имеется много сходных патогенетических моментов, что наводит на мысль о взаимосвязи этих двух заболеваний. Например, оба они ха-

рактируются убылью костной ткани, сходными факторами риска (курение, прием лекарственных препаратов, убыль костной ткани, связанная с возрастом, а самое главное — чрезмерные уровни множества воспалительных цитокинов и лизосомальных ферментов, ответственных за местное разрушение тканей) [3].

Остеопороз относится к широко распространенным метаболическим заболеваниям скелета. В структуре заболеваемости по социально-экономической и медицинской значимости остеопороз стал ведущей патологией костно-мышечной системы. Наиболее распространенной формой заболевания является постменопаузальный остеопороз, которым страдают до 40 % женщин в постменопаузе. Причем в большинстве случаев остеопороз длительное время остается нераспознанным и выявляется только лишь после возникновения низкоэнергетических переломов [4].

Учитывая актуальность остеопороза, мультифакторную природу и ведущую роль генетических факторов в его развитии, чрезвычайно важным является поиск генетических предикторов заболевания [5].

Коллаген 1-го типа является основным белком матрикса соединительной (до 25–30 %) и костной (90 %) тканей. Он придает механическую прочность и выполняет морфогенетическую функцию, влияя на рост, миграцию и дифференцировку клеток, определяя их секреторную и синтетическую активность. Структурно он образован из  $\alpha$ -1- и  $\alpha$ -2-полипептидных цепей, синтез которых у человека детерминируется двумя соответствующими генами — *COL1A1* и *COL1A2*. В настоящее время известны мутации в этих генах, приводящие к развитию переломов, остеопений, а также полиморфизмы, ассоциированные со снижением минеральной плотности костной ткани [6].

К настоящему времени выделена группа генов-кандидатов остеопороза, к перечню которых отнесен и ген  $\alpha$ -1 цепи коллагена 1-го типа (*COL1A1*). Мутации в генах, участвующих в образовании коллагена, могут быть причиной структурно-функциональных изменений основного компонента соединительной ткани и способствовать развитию ряда заболеваний, в том числе остеопороза. Одной из таких мутаций является полиморфизм Sp1 в гене *COL1A1* (rs1800012), который приводит к увеличению соотношения  $\alpha$ -1 и  $\alpha$ -2-цепей коллагена и в конечном итоге к ухудшению костной микроархитектуры [6].

Ген  $\alpha$ -1-цепи коллагена 1-го типа (*COL1A1*) расположен на 17 хромосоме в области q21.3–22.

В первом интроне гена *COL1A1* существует сайт узнавания для транскрипционного фактора Sp1, в котором обнаружена замена гуанина на тимин (1546G>T; af017178), приводящего к возникновению *Col1A1\*s* аллеля, функциональная активность которого составляет не более 16 % по сравнению с *Col1A1\*S* аллелем [6].

Влияние полиморфизма Sp1 гена *COL1A1*, а также уровней экспрессии данного гена на минеральную плотность костной ткани изучалось и ранее. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о противоречивости полученных результатов. Кроме того, проводимые ранее немногочисленные исследования по определению роли структурного и функционального состояния гена альфа-1 цепи коллагена 1 в развитии нарушений минеральной плотности тканей не позволяют в достаточной мере раскрыть накопившиеся вопросы и сделать достаточно обоснованные выводы.

**Цель работы** — разработка молекулярно-генетического метода выявления полиморфизма Sp1 (1546G>T) и определения уровней нормализованной экспрессии гена *COL1A1*, участвующего в регуляции костного гомеостаза.

**Материалы и методы.** В качестве биологического материала для выявления структурных особенностей и функционального состояния гена, участвующего в регуляции костного гомеостаза, использовали содержимое перидонтального кармана 79 пациентов с заболеваниями периодонта, проходивших амбулаторное лечение на базе кафедры общей стоматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», а также 15 практически здоровых женщин, составивших группу контроля.

Для выполнения молекулярно-генетических исследований по выявлению полиморфизма Sp1 гена *COL1A1* выделение ДНК из биологического материала проводили с использованием сорбции ДНК на поверхности мембраны специальной колонки (набор реагентов «АртДНК MiniSpin» («АртБиоТех», Беларусь).

Для разработки метода определения уровней нормализованной экспрессии гена *COL1A1* использовали метод выделения РНК, основанный на принципе связывания нуклеиновых кислот с силикатными сорбентами в присутствии хаотропных солей и их последующей элюцией в низкосолевого буфера (набор реагентов «АртРНК MiniSpin» («АртБиоТех», Беларусь).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS версия 16» (SPSS Inc.). Все количественные данные имели непараметриче-



ское распределение и представлены в виде значений медиан (Me) с указанием 25/75 процентилей: Me (Q25/75). Для относительных показателей определяли 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Для решения задачи сравнения двух независимых групп количественных переменных применялся критерий Манна — Уитни (U-тест). Критическим принят уровень значимости  $p < 0,05$  [7].

**Результаты и их обсуждение.** *Разработка метода выявления полиморфизма Sp1 гена COL1A1.* В качестве мишени для дизайна специфических олигонуклеотидных праймеров с помощью демонстрационной версии коммерческого программного пакета Vector NTI Advance 11.0 и встроенного приложения AlignX выбран интрон 1 гена альфа-1 цепи коллагена 1 COL1A1 (рисунок).

Для выявления нуклеотидной замены гуанина (G) на тимин (T) в положении 1546 (G1546T) с использованием бесплатного программного онлайн приложения Primer3 v. 0.4.0 и бесплатного онлайн алгоритма mfold/DNAfold нами были подобраны олигонуклеотидные специфические праймеры (таблица 1).

Перед началом анализа последовательностей олигонуклеотидных праймеров и осуществлен анализ последовательности предполагаемого ампликона C-01\_1: AACCACATCGAGCTTTGAGTTCTGCTTCTGCAAGCTCTGCCTGTGGGGAATCCTGCCTCCTTGAGCCTTATGCG.

Анализ наличия вероятных гомо и гетеродимеров олигонуклеотидных праймеров проводили с использованием встроенного алгоритма Vector NTI — Oligo Duplexes. Условия проведения анализа: +60 °C (таблица 2).

```

481 acggccaaga ggaaggccaa gtcgagggcc aagacgaaga cagtaagtcc caaacttttg
541 ggagtgcaag gatactctat atcgcgcctt gcgcttggtc ccgggggccc cggccttaaaa
601 cgagacgtgg atgatccgga gactcgggaa tggaaaggag atgatgaggg ctcttcctcg
661 gcgcccctgag acaggagggg gctcaccctg gggcgaggtt ggggttgaac gcgccccggg
721 agcgggaggt gaggggtgag cgcctcgtga gttggtgcaa gagagaatcc cgagagcgca
781 accgggggag tgggatcag ggtgcagagt gaggaaagta cgtcgaagat gggatggggg
841 cgccgagcgg ggcatttgaa gcccaagatg tagaagcaat caggaaggcc gtgggatgat
901 tcataaggaa agattgcctt ctctgcgggc tagagtgtt ctgggcccgtg ggggtgctgg
961 gcagccgcgg gaagggggtg cggagcgtgg gcgggtggag gatgagaaac tttggcgagg
1021 actcggcggg gcggggtcct tgcgccccct cctgaccgat gctgagcact gcgtctcccg
1081 gtccaacgct tactggggca ggagccggag cgggaagacc cgggttattg ctgggtgagg
1141 acccccacct ctgatctgg aaagtaaagc cagggatggg gcagcccaag cctcttaaag
1201 aggtagtcgg gccggtgagg tcggccccgc cccggcccca ttgcttagcg ttgcccgaca
1261 cctagtggcc gtctggggag ccgctagcgc ggtgggagtg gttagctaac ttctggacta
1321 tttgcggact ttttggttct ttggctaaaa gtgacctgga ggcattggct ggctttgggg
1381 gactggggat ggccccgaga gcgggctttt aagatgtcta ggtgctggag gttagggtgt
1441 ctcttaattt tgaggtaacat ttcaagtctt gggggggcgt ccttccaat cagccgctcc
1501 cattctctta gccccgcccc cgccacccca catgccagg gaatggggg gggatgaggg
1561 atggacctcc cttctctct cctcgcctt cctcctgtct ctaccacgca agccactccc
1621 cacgagcctg ccctccgat gggggccctc ctattctccc cccgcccctc ccctctcacc
1681 ctgtggtttt atttcaactg gcttcagcgc caatgggctg aggttgagtg tggaaagccac
1741 cgcgactaa agctttgttt aaattcctga gaactggaaa gagttacagc ctccctggcc
1801 aggcgcctcg gcgctgtcac ccgctgat gaggagcagg cgagcttita aggatttgag
1861 gaaagaagaa cggggggagg ggcgggaagt gaaaaatcca agtgtgcctc ttagaccggg
1921 gggaaaggtg gtaagctgg gggttgcagt cactactgac aacgcccctc ttccgctgt
1981 cccagtccca ccaatcacct gcgtacagaa cggcctcagg taccatgacc gagacgtgtg
    
```

Рисунок — Фрагмент интрона 1 гена альфа-1 цепи коллагена 1 COL1A1

Таблица 1 — Последовательности выбранных специфических олигонуклеотидных праймеров

Вариант	Олигонуклеотид	Последовательность	Мод. 5'	Мод. 3'
C-01_1	C-01_1_F	GTCCAGCCCTCATCCTGGCC	Нет	Нет
	C-01_1_R	TAACTTCTGGACTATTTGCGGACTTTTTGG	Нет	Нет
C-01_2	C-01_2_F	CCAATCAGCCGCTCCCATTC	Нет	Нет
	C-01_2_R	CATCGGGAGGGCAGGCTC	Нет	Нет

Примечания — Мод. 5' — модификация дезокси-нуклеотида на 5'-конце олигонуклеотида; Мод. 3' — модификация дезокси-нуклеотида на 3'-конце олигонуклеотида.



Таблица 2 — Результаты анализа термодинамических характеристик вероятных гомо- и гетеродимеров олигонуклеотидных праймеров и зондов варианта С-01\_1

Олигонуклеотид	Стабильные/ всего	$\Delta G$ , kcal/mol
Вероятные гомодимеры		
С-01_1_F / С-01_1_F	0/0	—
С-01_1_R / С-01_1_R	1/3	—
Вероятные гетеродимеры		
С-01_1_F / С-01_1_R	0/3	—

Примечание —  $\Delta G$  — свободная энергия Гиббса.

Результат анализа показал, что в условиях проведения ПЦР вероятно образование стабильного гомодимера обратного праймера. Около 25 % всех молекул обратного праймера во время этапа отжига/элонгации будут находиться в неэффективном, димеризованном состоянии и не будут участвовать в реакции. Это может быть компенсировано повышением конечной концентрации обратного праймера.

Анализ вероятности образования вторичных шпильчатых структур для ампликона ограничиваемого альтернативным набором олигонуклеотидных праймеров и зонда (TCCTCATTTGCCGCTTTGAGTTCATGATTGCTCTTGCAAGCTCTGCCTGTGGGGAATCCTGCTGAACCAAGCCTTCGACG — С-01\_2) также для последовательности С-01 (288 п.о.) показал наличие схожих конструкций.

В силу практически полной идентичности ампликонов С-01\_1 и С-01\_2 согласно алгоритмам mfold во время протекания ПЦР в режиме реального времени все вероятные вторичные шпильчатые структуры будут нестабильны.

Дальнейший анализ предполагаемого ампликона с использованием встроенного алгоритма Vector NTI показал наличие 22 (против 18 в случае С-01\_1) вероятных вторичных шпильчатых структур, однако в модельных условиях все они характеризовались низкой стабильностью и, как следствие, низкой вероятностью образования. Тем не менее анализ вероятности образования стабильных гомодимеров ампликона показал наличие 1 стабильной структуры из 40 возможных.

Анализ наличия вероятных гомо- и гетеродимеров олигонуклеотидных праймеров (алгоритм Vector NTI) показал их отсутствие (таблица 3).

Анализ показал отсутствие стабильных гомо- и гетеродимеров прямого и обратного праймеров. В отличие от набора С-01\_2 в слу-

чае С-01\_1 присутствует 1 гомодимер обратного праймера, что повышает число активных олигонуклеотидов в реакционной смеси и позволяет выбрать набор С-01\_2 для последующей работы.

Таблица 3 — Результаты анализа термодинамических характеристик вероятных гомо- и гетеродимеров альтернативного набора олигонуклеотидных праймеров С-01\_2

Олигонуклеотид	Стабильные/ всего	$\Delta G$ , kcal/mol
Вероятные гомодимеры		
С-01_2_F / С-01_2_F	0/0	—
С-01_2_R / С-01_2_R	0/2	—
Вероятные гетеродимеры		
С-01_2_F / С-01_2_R	0/2	—

Проведена оценка специфичности выбранных наборов олигонуклеотидных праймеров и зондов с использованием онлайн приложения NCBI/Blast, в результате которой установлена 100%-я гомология геному человека и отсутствие гомологии с другими организмами.

Оптимизация ПЦР проводилась за несколько последовательных этапов. На первом этапе формировалось понятие «стандартные условия проведения ПЦР», т. е. выбирался стартовый состав реакционной смеси, включая концентрации олигонуклеотидных праймеров, концентрацию дезоксирибонуклеотидтрифосфатов, концентрацию двухвалентных ионов (ионы магния), количество единиц активности термостабильной полимеразы и др. при необходимости. Также исходя из ожидаемых размеров ампликона(ов) и смоделированных температур отжига олигонуклеотидов выбирался режим термоциклирования.

На следующем этапе готовились смеси специфических олигонуклеотидов и проводилась реакция в стандартных условиях. В зависимости от результатов этого этапа корректировался состав реакционной смеси и/или программа термоциклирования.

В ходе оптимизации состава амплификационной смеси были протестированы различные объемы внесения выделенной ДНК (от 1 до 5 мкл в концентрации от 10 до 100 мкг/мкл), праймеров (от 0,2 до 1,0 мкл каждого), Taq полимеразы (от 0,1 до 1,0 мкл в концентрации от 1 до 5 Ед/мкл), реагента Master-Mix (от 5 до 15 мкл) и воды.

В качестве стандартного протокола амплификации для ПЦР использовали следующие параметры реакционной смеси: концентрация

ионов магния — 2 ммоль/л, концентрация дезоксирибонуклеотидтрифосфатов — 0,1 ммоль/л, концентрации олигонуклеотидов в равных соотношениях — 500 нмоль/л каждого (в состав смеси включены прямые и обратные олигонуклеотидные праймеры), количество единиц активности термостабильной полимеразы — 1,25, количество ДНК на реакцию порядка 250 нг. Объем реакционной смеси составил 25 мкл. Для приготовления реакционной смеси использовали реагенты производства ООО «Праймтех» (Беларусь).

Стандартные условия термоциклирования включали стадию первичной денатурации при +95 °С и двухступенчатый цикл амплификации +95 °С — 10 с, градиент +(56–65) °С — 59 с. Количество циклов амплификации 40. Регистрация изменений базового уровня флуоресценции проводилась после стадии отжига/элонгации (после градиента).

В результате проведенной оптимизационной ПЦР установлено, что оптимальной является температура этапа отжига/элонгации равная +57 °С, при этом, вероятно, ввиду наличия значительного числа гетеродимеров олигонуклеотидных праймеров внутреннего контроля/мишени, эффективность реакции на других температурах резко снижена. В случае с оптимизацией ПЦР диапазон температур, в которых эффективность реакций мишени и контроля близка к оптимальной, в значительной мере шире и находится в пределах +(56–59) °С.

Установлено, что понижение концентрации моновалентных ионов до 9 мМ, концентрации двухвалентных ионов до 0,8 мМ и повышение температуры этапа отжига/элонгации до +62 °С позволяет сместить равновесие процесса образования наиболее стабильной вторичной шпильчатой структуры, что выражается в возрастании изменения свободной энергии Гиббса с  $\Delta G = -0.8$  kcal/mol до  $\Delta G = 0.05$  kcal/mol. В то же время вторая наиболее стабильная структура также может быть охарактеризована положительным изменением энергии Гиббса ( $\Delta G = -0.33$  kcal/mol переходит в  $\Delta G = 0.39$  kcal/mol). Остальные структуры не выявляются.

Результаты анализа последовательностей олигонуклеотидов ампликона показали отсутствие риска образования стабильных гомодимеров ампликона на этапе отжига/элонгации при корректировке состава реакционной смеси и температурного режима амплификации. Термодинамические характеристики гомо- и гетеродимеров олигонуклеотидных праймеров свидетельствуют в пользу достаточно сильных негативных эффектов на реакцию. Корректировка

может быть реализована за счет повышения общей концентрации прямого праймера.

По результатам исследований был подобран оптимальный состав амплификационной смеси для выявления полиморфизма Sp1 (G1546T) гена альфа-1 цепи коллагена 1 *COL1A1*: 1 мкл геномной ДНК (100 мкг/мкл), 0,4 мкл каждого праймера (5 мМ), 0,2 мкл Taq полимеразы (1 Ед/мкл), 5 мкл Master-Mix, 13,0 мкл воды, обработанной диэтилпирикарбонатом (DEPC); конечный объем — 20 мкл.

При оптимизации программы амплификации варьировали длительность горячего старта (от 1 до 10 мин); длительность этапа денатурации (от 10 до 60 с); длительность (от 30 до 60 с) и температура (от 58 до 65 °С) этапа отжига; количество циклов амплификации (от 35 до 50). По результатам проведенных исследований были выбраны оптимальные варианты программы амплификации.

Условия термоциклирования для выявления полиморфизма Sp1 (G1546T) гена альфа-1 цепи коллагена 1 *COL1A1*: 94 °С — 4 мин (горячий старт); 35 циклов — 94 °С — 45 с (денатурация), 57 °С — 45 с (отжиг), 72 °С — 5 с (элонгация); 72 °С — 1 мин.

*Разработка метода определения уровней нормализованной экспрессии гена COL1A1.* На первом этапе исследования с использованием программного обеспечения Vector NTI нами были подобраны специфические олигонуклеотидные пары праймеров (forward и reverse), а также TaqMan-зонд (probe) для определения уровней нормализованной экспрессии гена *COL1A1*.

С помощью демонстрационной версии коммерческого программного пакета Vector NTI Advance 11.0 и встроенного приложения AlignX выбранные последовательности «выравнивали» для выбора наиболее консервативных участков). Далее проводили «выравнивание» последовательностей ДНК исследуемого гена.

Дизайн олигонуклеотидов осуществляли последовательно для выбранного гомологичного участка с использованием бесплатного программного онлайн приложения Primer3 v. 0.4.0 и бесплатного онлайн алгоритма mfold/DNAfold.

На основании проведенных исследований нами подобраны пары праймеров (forward и reverse) и TaqMan-зонд (probe) для гена *COL1A1*: forward — CCTGGAATGAAGGGACACAGAGGT; reverse — TGACCAGGAGCTCCATTTTCACCA; probe — FAM-TGCTGGTCTCTGCTGGTCTTA-BHQ1.

Проведена оценка специфичности выбранного набора олигонуклеотидных праймеров и зонда с использованием онлайн-прило-

жения NCBI/Blast, в результате которой установлена 100%-я гомология геному человека и отсутствие гомологии с другими организмами.

Для дизайна олигонуклеотидных праймеров внутреннего контроля ПЦР в режиме реального времени использовали последовательность ДНК гена *HPRT1* (hypoxanthine phosphoribosyltransferase human) генома человека. Дизайн олигонуклеотидов начали с последовательности, расположенной в начале гена и протяженностью 1200 п.о. (таблица 4).

Перед началом анализа последовательностей олигонуклеотидных праймеров осуществлен анализ последовательности предполагаемого ампликона Ic AGCGGTAACCATGCGTATT TGACACACGAAGGAAGCTAGGGAAAAGGCAT TAGGTCAATTTCAAGCCGAAATTCACATGTG.

В результате анализа с использованием алгоритма mfold установлено, что во время протекания ПЦР, а именно на стадии отжига/элонгации при +60 °С все вероятные вторичные шпилечные структуры будут нестабильны. Анализ с использованием алгоритма Vector NTI показал наличие 29 вероятных вторичных шпилечных структур. Стабильных структур выявлено не было. Результаты анализа олигонуклеотидных праймеров показали практически полное отсутствие негативных эффектов за счет гомо- и гетеродимеров. Проведено моделирование совместимости внутреннего контроля и олигонуклеотидных праймеров для амплификации участков гена *COL1A1* в условиях мультиплекс-ПЦР (две реакции в одной пробирке). При постановке совместных мультиплекс реакций следует учитывать вероятные гетеродимеры олигонуклеотидов и компенсировать их исходя из пропорций и процентного соотношения стабильный гетеродимер/нестабильный гетеродимер. Как правило, является достаточным повышение концентрации олигонуклеотидов до 500–600 нМ.

Анализ вероятности совместного протекания специфической реакции с набором олигонуклеотидов гена *COL1A1* и внутреннего контроля показал, что в большинстве случаев выбранные олигонуклеотиды последнего не образуют стабильных гетеродимеров в условиях протекания этапа отжига/элонгации ПЦР.

Для анализа возможности использования подобранных пар праймеров и зондов при определении экспрессии исследуемого гена проводили моноплексную ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Амплификацию для каждого гена проводили в 10 образцах, пробы ставили в дублях.

Состав амплификационной смеси был следующим: 19 мкл Platinum PCR SuperMix, 3 мкл смеси F-праймер — R-праймер — Р-зонд (все компоненты данной смеси в концентрации 3,2 пмоль/мкл) и 3 мкл соответствующей кДНК.

На основании расчета температуры отжига пар праймеров была выбрана программа амплификации: 95 °С — 15 мин; 50 циклов: 95 °С — 20 с, 58 °С — 20 с, 72 °С — 15 с; 1 цикл: 72 °С — 10 мин при использовании термоциклера Rotor-Gene-6000 (Corbett research, Австралия). Детекцию проводили по каналу Green, так как зонды для всех генов были мечены флуорофором FAM. Значения пороговых циклов, полученные при выполнении моноплексной ПЦР в режиме реального времени, для всех исследуемых генов находились в пределах от 20,05 до 32,84.

Количественное определение house-keeping гена проводили в тех же образцах, в которых оценивали амплификацию исследуемого таргетного гена, для оценки концентрации применяли плазмидный стандарт. Амплификацию всех проб проводили в дублях, для расчета коэффициента вариации использовали средние значения концентраций.

В ходе оценки эффективности протекания реакции амплификации для выбранного референсного гена *HPRT1* было установлено, что при использовании подобранных пар праймеров, зонда, состава реакционной смеси и условий амплификации (которые были использованы и для таргетных генов) рассчитанное значение эффективности протекания реакции составило 1,67. Сравнение эффективностей протекания реакции для референсного гена *HPRT1* и исследуемого гена *COL1A1* позволило сделать вывод о возможности проведения мультиплексной ПЦР для одновременной амплификации таргетного и референсного генов в одной пробирке.

Таблица 4 — Последовательности выбранных специфических олигонуклеотидных праймеров для амплификации уникальных участков геномной ДНК человека, ген *HPRT1*

Олигонуклеотид	Последовательность	Мод. 5'	Мод. 3'
Ic-F	AGCGGTAACCATGCGTATTT	Нет	Нет
Ic-R	CACATGTGAATTTCTGGCTTG	Нет	Нет
Ic-P	GAAGGAAGCTAGGGAAAAGGCA	ROX	BHQ2

В ходе оптимизации мультиплексной ПЦР-РВ в одной пробирке одновременно амплифицировали исследуемый ген *COL1A1* и референсный ген *HPRT1*. Детекцию таргетного гена проводили по каналу Green, так как зонды были мечены флуорофором FAM, а детекцию гена *HPRT1* проводили по каналу Orange, так как зонд для него был мечен флуорофором ROX.

В пробирки для амплификации вносили: 19 мкл Platinum PCR SuperMix, 1,5 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров и зонда таргетного гена *COL1A1*, 1,5 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров и зонда для гена *HPRT1* и 3 мкл кДНК.

Для выбора оптимального режима амплификации при проведении мультиплексной ПЦР были опробованы 4 режима (таблица 5) с учетом оптимальной температуры отжига праймеров и одновременной амплификации двух генов в одной пробирке. Амплификацию проводили с использованием термоциклера Rotor-Gene-6000 (Corbett research, Австралия).

Наилучший результат амплификации для гена *COL1A1* был достигнут при использовании режима 1. Значения пороговых циклов для таргетного гена находились в пределах от 19,55 до 25,83, для референсного гена *HPRT1* — от 21,86 до 27,99.

Для апробации разработанного метода расчет уровней нормализованной экспрессии (УНЭ) таргетного гена (таблица 6) осуществляли по формуле

$$\% \text{ уровня экспрессии} = \frac{2^{-(Ct \text{ интересующего гена} - Ct \text{ гена } HPRT1)}}{1} \times 100 \%,$$

где *Ct* — пороговый цикл.

Анализ результатов, полученных в ходе оптимизации мультиплексной ПЦР-РВ, позволил сделать вывод, что разработанный метод можно использовать для одновременной амплификации таргетного гена *COL1A1* и референсного гена *HPRT1*. Полученные с использованием разработанного метода данные можно использовать для расчета процента уровня нормализованной экспрессии гена *COL1A1*. Рассчитанные значения процента уровня нормализованной экспрессии генов находились в пределах от 12,50 до 397,24 %.

**Заключение.** Дизайн олигонуклеотидов, осуществленный для выбранного гомологичного участка с использованием бесплатного программного онлайн-приложения Primer3 v. 0.4.0 и бесплатного онлайн-алгоритма mfold/DNAfold позволил оценить вероятность образования вторичных шпильчатых структур ампликона, а также вероятность стерических препятствий для связывания олигонуклеотидных праймеров и выбрать наиболее оптимальные варианты. С использованием онлайн-приложения NCBI/Blast подтверждена высокая специфичность выбранного набора олигонуклеотидных праймеров. В ходе проведенных исследований оптимизированы состав ампли-

Таблица 5 — Тестируемые программы амплификации для гена *COL1A1*

Режим	Программа амплификации
1	1 цикл: 95 °С — 15 мин; 50 циклов: 95 °С — 20 с, 58 °С — 20 с, 72 °С — 15 с; 1 цикл: 72 °С — 10 мин
2	1 цикл: 95 °С — 10 мин; 45 циклов: 95 °С — 20 с, 58 °С — 20 с, 72 °С — 15 с; 1 цикл: 72 °С — 10 мин
3	1 цикл: 94 °С — 10 мин; 45 циклов: 94 °С — 20 с, 58 °С — 20 с, 72 °С — 20 с; 1 цикл: 72 °С — 10 мин
4	1 цикл: 94 °С — 15 мин; 50 циклов: 94 °С — 20 с, 58 °С — 20 с, 72 °С — 20 с; 1 цикл: 72 °С — 10 мин

Таблица 6 — Значение пороговых циклов и УНЭ для гена *COL1A1*

Ген	Значения пороговых циклов (Ct) для образцов									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>COL1A1</i>	25,18	25,33	19,55	23,94	22,27	23,00	21,23	20,32	24,79	25,83
<i>HPRT1</i>	27,99	23,34	21,86	23,67	22,03	23,85	22,52	23,32	23,35	27,42
% УНЭ	14,26	397,24	20,17	20,58	118,10	55,48	40,90	12,50	271,32	33,22





фикационной смеси и условия термоциклирования для изучения полиморфизма Sp1 (G1546T) гена альфа-1 цепи коллагена 1 *COL1A1*.

Подобранные нуклеотидные последовательности пар праймеров и молекулярных зондов, меченных флуоресцентными краси-

телями, позволяют проводить амплификацию гена *COL1A1*, а также гена человека *HPRT1* с применением ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией в мультиплексной формате для определения уровней нормализованной экспрессии указанного таргетного гена.

#### Список цитированных источников

1. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта. — М. : Медицинское информационное агентство, 2009. — 336 с.
2. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое. многообещающее будущее / С. Д. Арутюнов [и др.] // Пародонтология. — 2009. — № 1. — С. 3–6.
3. Атрушкевич, В. Г. Остеопороз и пародонтит / В. Г. Атрушкевич // Пародонтит : монография ; под ред. Л. А. Дмитриевой. — М. : МедПресс, 2004. — С. 350–355.
4. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. A. Kanis [et al.] // Osteoporos. Int. — 2013. — Vol. 24 (1). — P. 23–57. DOI: 10.1007/s00198-012-2074-y.
5. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину / В. С. Баранов [и др.]. — СПб. : Интермедика, 2000. — 263 с.
6. Association analysis of the *COL1A1* polymorphism with bone mineral density and prevalent fractures in Polish postmenopausal women with osteoporosis / J. Dytfeld [et al.] // Arch. Med. Sci. — 2016. — Vol. 12 (2). — P. 288–294. DOI:10.5114/aoms.2016.59253.
7. Наследов, А. Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. — СПб. : Питер, 2008. — 416 с.

## Development of in-house test systems for molecular genetic diagnosis of structural polymorphism and functional state of the Alpha-1 gene of the collagen 1 chain (*COL1A1*), participated in the regulation of bone homeostasis

*Poluyan O. S., Kostiuk S. A., Melnikova T. Yu., Yudina N. A.*

*State Educational Establishment “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”, Minsk, Republic of Belarus*

Chronic periodontitis is defined as the destruction of the supporting tissues of the teeth and the resorption of the alveolar bone, which also occurs as a result of genetically determined processes. The main role in the formation of periodontitis belongs to the gene encoding the alpha 1 protein chain of collagen 1. Certain polymorphisms in this gene are associated with an increase in the production of this chain, which leads to a violation of the ratio between the protein chains in collagen 1. The production of collagen with a disturbed structure is one of the factors that increase the likelihood of destruction of connective and bone tissues.

**Keywords:** alpha-1 collagen 1 chain, polymorphism, normalized expression level, primers, amplification program.

*Поступила 10.06.2022*

УДК 616-082:005.6 (476)

## РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ВНУТРИОРГАНИЗАЦИОННОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В БЕЛАРУСИ

*Хейфец Н. Е., Малахова И. В., Солтан М. М., Киреева И. А.,  
Хейфец Е. Н., Макаревич К. С.*

*Республиканский научно-практический центр медицинских технологий,  
информатизации, управления и экономики здравоохранения,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Обеспечение качества медицинского обслуживания является приоритетной целью деятельности системы здравоохранения. Необходимость создания эффективного механизма оказания качественной и доступной медицинской помощи населению явилась основной предпосылкой к началу работ по разработке и внедрению стандартизованных технологий медицинской помощи и нормативов по их обеспечению ресурсами. В статье представлены основные направления по организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в амбулаторно-поликлинических и больничных организациях.

**Ключевые слова:** медицинская деятельность, оценка качества медицинской помощи, критерии качества медицинской помощи, внутренний контроль качества и безопасности медицинской помощи.

**Введение.** В последние годы в общественном здравоохранении во всем мире усиливается понимание необходимости разработки и применения системного подхода к обеспечению населения высококвалифицированной медицинской помощью, определяемой с помощью критериев эффективности, приемлемой с экономической и социальной точки зрения. Это означает конкретный выбор приоритетов среди видов медицинской деятельности с обязательным обеспечением набора определенных услуг для всех групп населения.

Проблема обеспечения качества, управление им в настоящее время выходит на первый план в вопросах организации медицинской помощи. Несмотря на существенные различия в построении и финансировании систем здравоохранения, во всех развитых странах можно выделить несколько общих закономерностей, определяющих направление формирования стратегии развития системы обеспечения качества [1]:

ни одна страна мира не может позволить себе удовлетворять все потребности населения в медицинских услугах не экономия, а оптимизация использования ресурсов является всеобщей мировой проблемой;

обеспечение качества является результатом системных управленческих решений и процессов — не более 10–15 % проблем обеспечения качества связано с индивидуальными ошибками врача и персонала;

одновременно наблюдается как недостаток квалифицированной медицинской помо-

щи, так и применение лишних (часто высокотехнологичных) воздействий без должных на то показаний — и то и другое наносит вред пациентам;

пациенты не в состоянии самостоятельно адекватно оценить необходимость применения тех или иных медицинских вмешательств и полученные результаты (в силу не только субъективных, но и объективных причин, например, недостаточных знаний и понимания протекающих патологических процессов).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) для определения конкретных задач и содержания деятельности по обеспечению качества предложила четыре составляющие: 1) выполнение профессиональных функций; 2) использование ресурсов; 3) контроль степени риска; 4) удовлетворенность пациентов медицинским обслуживанием [1].

Для всех современных моделей здравоохранения мира присуще наличие пяти механизмов, обеспечивающих качество оказания медицинской помощи: обязательное лицензирование медицинских учреждений, их аккредитация и сертификация (могут быть как обязательными, так и добровольными), стандартизация (обычно в национальных стандартах и клинических протоколах существуют две категории критериев — обязательные и желаемые) и, наконец, непосредственно контроль качества, предусматривающий внутренний и внешний аудит [2].

В процессе оказания медицинской помощи качество отражает весь спектр взаимодей-

ствий медицинского работника и пациента, а все составляющие этого взаимодействия характеризуют качество медицинской помощи. В частности, международный стандарт ISO 8402-86 описывает систему понятия качества как совокупность организационной структуры, ответственности, процедур и ресурсов, направленных на внедрение административного управления качеством. Кроме того, общепринятыми являются следующие характеристики качества медицинского обслуживания: профилактическая направленность; доступность; результативность; межличностные отношения; непрерывность; безопасность; удобство; удовлетворенность пациента. Эти характеристики относятся как к клиническому аспекту, так и к деятельности всех субъектов, обеспечивающих отрасль ресурсами. Анализ определений качества медицинской помощи, встречающихся в различных литературных источниках, позволил сформировать перечень наиболее частых характеристик: соответствие современному уровню развития науки (профессиональных знаний); удовлетворение потребностей пациентов; соответствие установленным требованиям, стандартам; оптимальное (эффективное) использование ресурсов; соответствие достигнутого результата желаемому (ожидаемому).

Основой современной модели управления качеством является модель W. E. Deming, которая базируется на трех основных принципах: процессном подходе, непрерывном повышении качества, участии в управлении качеством всего персонала и самоконтроле ключевых этапов процесса [3].

В последние годы в мировой практике все большее значение приобретает идеология Total Quality Management (TQM) — всеобщего управления качеством [3]. В рамках идеологии TQM под качеством медицинских услуг и товаров медицинского назначения (лекарственных средств, медицинских изделий и др.) следует понимать не столько достижение или превышение уровня каких-либо их частных или общих характеристик, сколько соответствие этих услуг и товаров нуждам и ожиданиям потребителей.

В основе системы всеобщего управления качеством в здравоохранении лежат следующие принципы: нужды пациентов формируют систему здравоохранения и ее работу; обеспечение качества является приоритетной целью деятельности системы здравоохранения; высокое качество медицинской помощи является следствием качественных систем организации помощи, технологических процессов и ресурсов; достижение высокого качества невозмож-

но без принципиального изменения системы организации и руководства в здравоохранении.

Качество медицинской помощи при этом рассматривается с позиций: заданного качества материально-технической базы организаций здравоохранения (ОЗ) и медицинского персонала; наличия медицинских технологий, эффективность которых доказана; наличия утвержденных технологий выполнения медицинских услуг; наличия оптимизированных организационных технологий; наличия показателей оценки здоровья пациента и их оценки в процессе лечения; анализа соответствия полученных клинических результатов произведенным затратам.

Применение идеологии всеобщего (тотального) управления качеством в здравоохранении должно обязательно сопровождаться соблюдением следующих принципов: направленность всей управленческой деятельности в здравоохранении на качество медицинских услуг и товаров медицинского назначения; участие персонала всех подразделений ОЗ на всех уровнях их организационных структур в управлении качеством медицинской помощи населению; нацеленность на долговременный успех, понимание его обусловленности признанием потребителями высокого качества результатов деятельности как самих ОЗ, так и их отдельных работников; создание системы материального и морального стимулирования членов трудовых коллективов ОЗ, заинтересованности их в обеспечении высокого качества выпускаемой ими продукции.

Основой государственной политики в области охраны здоровья в Республике Беларусь также является обеспечение доступности и качества медицинской помощи, что отражено в соответствующих программных документах. В условиях рыночной экономики для обеспечения конкурентоспособности организации здравоохранения появились новые для отечественного здравоохранения процедуры — лицензирование и аккредитация. Важным направлением повышения качества медицинской помощи стала стандартизация, включающая разработку и внедрение стандартов оснащения ОЗ и стандартов оказания медицинской помощи. Наряду с показателями работы организаций, стали шире использоваться экспертные оценки и результаты социологических опросов. Однако результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что существенного повышения качества и эффективности медицинской помощи пока достичь не удалось [4].

В статье 1 действующей редакции Закона Республики Беларусь «О здравоохранении» дано определение понятия «качество медицинской помощи». Оно рассматривается как совокупность характеристик медицинской помощи, отражающих ее способность удовлетворять потребности пациента, своевременность оказания медицинской помощи, степень ее соответствия клиническим протоколам и иным нормативным правовым актам (НПА) в области здравоохранения, а также степень достижения запланированного результата оказания медицинской помощи. Имеется ряд предпосылок для научного обоснования методологии оценки и экспертизы качества медицинской помощи, включая опыт анализа врачебных ошибок, накопленный в клинической и судебной медицине; теорию и практику экспертизы в других сферах деятельности; наличие методов сбора и обобщения информации о качестве процесса медицинской помощи; методов статистического контроля качества.

При этом несмотря на наличие предпосылок, проблема методологии экспертизы качества медицинской помощи как научно обоснованной системы, методов, способов организации и осуществления экспертной деятельности, направленной на получение информации о качестве медицинской помощи в целях его улучшения до настоящего времени остается нерешенной [4]. Открытым остается и вопрос о возможности применения системного подхода к оценке и экспертизе качества медицинской помощи. Отсутствие научно обоснованных данных о механизмах, методах и содержании оценки и экспертизы качества медицинской помощи создает объективные препятствия для профессиональной подготовки специалистов.

Все перечисленное выше послужило основанием для проведения научно-исследовательской работы (НИР) «Разработать и внедрить отраслевую систему организации и проведения контроля качества и безопасности медицинской деятельности в Республике Беларусь» в рамках ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы, одним из этапов которой была предусмотрена разработка отраслевой системы организации и проведения контроля качества и безопасности медицинской деятельности в Республике Беларусь.

**Цель работы** — разработка и внедрение отраслевой системы организации и проведения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в организациях Беларуси.

В задачи работы входило:

1. Определить основные направления деятельности ОЗ по обеспечению и оценке качества медицинской помощи в амбулаторно-поликлинических и больничных организациях, в условиях отделения дневного пребывания, в стоматологических поликлиниках, в клинических лабораториях.

2. Разработать нормативно-методический аппарат создания и функционирования системы внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в различных ОЗ и их подразделениях.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования стали нормативно-правовая база и практический опыт функционирования систем оценки и контроля качества медицинской помощи в странах ближнего зарубежья и реализованные элементы данной системы в здравоохранении Республики Беларусь. В работе использованы формально-логический; сравнительно-правовой; исторический; формально-юридический, системный методы исследования.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе выполнения НИР изучены современные подходы и основные модели управления качеством медицинской помощи; проведен анализ организации и функционирования системы управления качеством медицинской помощи за рубежом и в Республике Беларусь; определены перечни основных направлений (разделов) деятельности ОЗ по обеспечению и оценке качества медицинской помощи, включающие основные группы показателей (требования соответствия), содержащие качественные показатели (критерии) медицинской деятельности, а также порядок их оценки (исполнения, соответствия, наличия); количественные показатели (нормативы), используемые для формирования системы оценки качества медицинской помощи [5, 6].

Предложены следующие направления (разделы) внутреннего контроля качества медицинской помощи

а) для амбулаторно-поликлинических организаций (АПО):

- управление штатными сотрудниками, медицинские кадры, компетентность и компетенции;
- организация профилактической работы, формирование здорового образа жизни среди населения;
- организация работы регистратуры;
- идентификация личности пациента;
- организация экстренной и неотложной помощи в АПО;





- диспансеризация прикрепленного населения;
- диспансерное наблюдение за пациентами с хроническими заболеваниями;
- преемственность оказания медицинской помощи, передача ответственности за пациента;
- эпидемиологическая безопасность, профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи;
- лекарственная безопасность, фармаконадзор;
- контроль качества и безопасности обращения медицинских изделий;
- безопасность среды в ОЗ, организация ухода за пациентами, профилактика пролежней, профилактика падений;
- хирургическая безопасность, профилактика рисков, связанных с хирургическими вмешательствами;
- организация оказания медицинской помощи на основании данных доказательной медицины, соответствие требованиям клинических протоколов при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях;
- б) для больничных организаций (БО):
  - управление штатными сотрудниками, медицинские кадры, компетентность и компетенции;
  - идентификация личности пациентов;
  - эпидемиологическая безопасность, профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи;
  - лекарственная безопасность, фармаконадзор;
  - контроль качества и безопасности обращения медицинских изделий;
  - организация экстренной и неотложной помощи в БО, организация работы приемного отделения;
  - преемственность медицинской помощи, передача клинической ответственности за пациента, организация перевода пациентов в рамках одной ОЗ и перевод в другие ОЗ;
  - хирургическая безопасность, профилактика рисков, связанных с хирургическими вмешательствами;
  - профилактика рисков, связанных с переливанием донорской крови и ее компонентов, препаратов из донорской крови;
  - безопасность среды в ОЗ, организация ухода за пациентами, профилактика пролежней и падений;
  - организация оказания медицинской помощи на основании данных доказательной медицины, соответствие требованиям клинических протоколов при оказании медицинской помощи в стационарных условиях;
- в) для отделений дневного пребывания:
  - управление штатными сотрудниками, медицинские кадры, компетентность и компетенции;
  - идентификация личности пациентов;
  - эпидемиологическая безопасность, профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи;
  - безопасность среды в отделении дневного пребывания, организация ухода за пациентами, профилактика пролежней и падений;
  - лекарственная безопасность, фармаконадзор;
  - контроль качества и безопасности обращения медицинских изделий;
  - хирургическая безопасность, профилактика рисков, связанных с хирургическими вмешательствами;
  - организация экстренной и неотложной помощи в отделении дневного пребывания;
  - преемственность медицинской помощи, передача клинической ответственности за пациента;
  - организация оказания медицинской помощи на основании данных доказательной медицины, соответствие требованиям клинических протоколов;
- г) для клинических лабораторий:
  - управление персоналом;
  - управление (обеспечение) ресурсами;
  - производственная среда и безопасность;
  - управление информацией и информационная безопасность;
  - осуществление лабораторных исследований;
  - доступность оказания лабораторно-диагностических услуг;
  - организация работы с обращениями граждан и юридических лиц;
  - организация работы по осуществлению административных процедур и борьбе с коррупцией;
  - оценка удовлетворенности потребителей лабораторно-диагностических услуг и медицинского персонала;
- д) для стоматологических поликлиник:
  - управление персоналом;
  - безопасность обращения лекарственных средств;
  - эпидемиологическая безопасность (профилактика инфекций, связанных с осуществлением медицинской деятельности);
  - безопасность при идентификации личности пациента;
  - безопасность обращения медицинских изделий;

- безопасность при организации экстренной и неотложной медицинской помощи; организация работы регистратуры;

- преемственность оказания медицинской помощи, безопасность при организации перевода пациентов в рамках одной ОЗ и (или) транспортировки в другие ОЗ;

- хирургическая безопасность, профилактика рисков, связанных с хирургическими вмешательствами;

- безопасность среды в ОЗ;

- организация отдельных направлений медицинской деятельности в амбулаторных условиях;

- обеспечение качества медицинской помощи, соответствие клиническим протоколам;

- организация работы с обращениями граждан и юридических лиц;

- организация работы по осуществлению административных процедур и борьбе с коррупцией;

- иные вопросы.

Определено, что внутренний контроль качества и безопасности является базовым, определяющим общую результативность системы контроля качества и безопасности медицинской деятельности. Работа по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности начинается с определения основных направлений деятельности, а также целей и задач, от которых напрямую зависит качество и безопасность медицинской деятельности. Рекомендуется следующая последовательность действий: обозначение целей и задач по каждому направлению; планирование и реализация необходимых мероприятий для достижения (решения) поставленных целей и задач; определение направлений работы по обеспечению и контролю качества и безопасности медицинской деятельности; определение показателей (индикаторов, критериев) достижения поставленных целей и задач; определение механизма контроля.

Направления внутреннего контроля могут быть дополнены в каждой ОЗ с учетом специфики и особенностей ее деятельности, а также в процессе совершенствования работы по внутреннему контролю. Сокращение перечня также возможно, но считается нежелательным, особенно в начале работы.

Реализация направлений внутреннего контроля может быть следующей:

1. Действующая в организации врачебно-консультационная комиссия (ВКК), в соответствии с рекомендациями, может сама своим основным составом обеспечивать необходимую

работу по всем направлениям внутреннего контроля, определив конкретных ответственных лиц по каждому направлению.

2. Работа по внедрению системы может быть сконцентрирована в специально созданной подкомиссии по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности, а также с закреплением ответственных по каждому направлению.

3. С учетом специфики и особенностей ОЗ возможно как распределение направлений внутреннего контроля по уже действующим подкомиссиям, так и создание новых подкомиссий по наиболее актуальным для ОЗ задачам.

Важно то, что все направления внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности не могут эффективно реализовываться без активного участия медицинских работников со средним специальным медицинским образованием (ССМО). В связи с этим для организации необходимой работы целесообразно приказом руководителя ОЗ создать соответствующие комиссии (или постоянно действующие рабочие группы) из числа медицинских работников со ССМО для работы по согласованным направлениям внутреннего контроля. При этом при регламентации работы таких комиссий (групп) на уровне ОЗ необходимо учесть три важных фактора: четко указать полномочия; определить лиц, ответственных за организацию работы; обеспечить регулярное заслушивание руководителей комиссий (групп) медицинских работников со ССМО на ВКК с целью обеспечения необходимой координации и преемственности по тому или иному направлению деятельности.

Для повышения объективности при контроле качества и безопасности медицинской деятельности необходимо использовать несколько источников информации, дополняющих друг друга. Весомость каждого источника информации определяется конкретными обстоятельствами, но на практике мнение пациентов будет наиболее значимым (если они обладают информацией по оцениваемому показателю). В большинстве случаев рекомендуется использовать четыре источника информации: а) документация: нормативная (приказы главного врача, должностные инструкции, протоколы (алгоритмы) и т. д.); медицинская (медицинские карты амбулаторного и стационарного пациента, учетно-отчетные статистические формы и т. д.); б) персонал, знания и мнение которого можно проверить путем опроса, тестирования; в) пациенты и члены их семей, сопровождающие, которые могут быть опро-

шены устно (интервью по заранее составленной форме) или письменно (анкетирование); г) прямое наблюдение за процессами оказания медицинской помощи.

Кроме того, для внедрения внутреннего контроля и управления качеством необходима разработка нескольких типов документов в самой ОЗ: стандартные операционные процедуры; локальные протоколы; алгоритмы.

Важной составляющей внутреннего контроля является внедрение разработанных в самой ОЗ локальных протоколов — алгоритмов ведения пациентов при определенных состояниях. Алгоритмы представляют собой четкий перечень действий персонала в конкретной ситуации (например, при оказании первичной помощи при шоке, остром коронарном синдроме и т. д.). Основой для разработки алгоритмов являются, прежде всего, клинические протоколы и порядки оказания медицинской помощи по профилю заболевания. Необходимость разработки алгоритмов обусловлена тем, что условия и возможности для оказания медицинской помощи в ОЗ различного уровня разные, а цель одна — обеспечить права граждан на получение медицинской помощи необходимого объема и надлежащего качества вне зависимости от места обращения пациента за медицинской помощью. Алгоритмы должны разрабатываться многопрофильными рабочими группами, включающими врачей и медицинских работников со ССМО, строго опираясь на данные доказательной медицины, утверждаться на общем собрании коллектива, а также регулярно пересматриваться (обычно раз в год или по мере поступления информации, требующей внесения изменений). Все вновь принятые на работу сотрудники должны, прежде чем они будут допущены к самостоятельной практике в ОЗ, пройти обучение и сдать зачет на знания алгоритмов.

Основная информация по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности формируется в виде чек-листов и может использоваться для проведения оценки. По каждому из разделов определяются основные группы показателей (требования соответствия), комплексная оценка которых дает объективную информацию о состоянии качества и безопасности медицинской деятельности по данному разделу работы ОЗ, поскольку, с одной стороны, выбранные показатели достаточно полно отражают процесс, с другой — являются реперными точками оценки этого процесса. Каждая группа показателей включает в себя показатели медицинской дея-

тельности, которые характеризуют ее качество и безопасность.

При подготовке к оценке рекомендуется дополнить оценочные листы столбцами для записи примечаний, а также дополнительными строками в соответствии с рекомендуемым количеством медицинских карт, которые следует проверить, интервью персонала и пациентов, которые следует провести, наблюдений случаев оказания медицинской помощи. Хотя большинство показателей универсальны и пригодны для оценки любой ОЗ, перед проведением оценки необходимо из оценочных листов исключить показатели, не применимые для конкретной организации из-за ее специфики.

Помимо качественных, оценивающих ресурсы и процессы медицинской деятельности, можно использовать количественные показатели и нормативы, оценивающие исходы (результаты): текучесть кадров, охват обучением медицинских работников, частота инфекций послеоперационных ран, дезинфекция постельных принадлежностей и др.

Полученные в результате выполнения НИР данные позволили четко сформулировать методические подходы к оценке качества и безопасности медицинской помощи и подготовить проекты: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об отраслевой системе организации и проведения контроля качества и безопасности медицинской деятельности»; инструкция по организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в амбулаторно-поликлинических организациях; инструкция по организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в больничных организациях; инструкция по организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности при оказании медицинской помощи в условиях отделения дневного пребывания; инструкция по организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в клинической лаборатории; инструкция по организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в стоматологической поликлинике. Они призваны обеспечить формирование и функционирование отраслевой системы организации и проведения контроля качества и безопасности медицинской деятельности.

Предложенная в рамках НИР модель оценки качества медицинской помощи дополняет действующий системообразующий

НПА — постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21 мая 2021 г. №55 «Об оценке качества медицинской помощи и медицинских экспертиз, экспертизе качества медицинской помощи» [7] — по следующим направлениям внутреннего контроля качества медицинской помощи в ОЗ:

управление штатными сотрудниками (персоналом), медицинские кадры, компетентность и компетенции;

организация профилактической работы, формирование здорового образа жизни населения;

организация работы регистратуры / приемного отделения;

идентификация личности пациента;

организация экстренной и неотложной помощи в ОЗ;

диспансеризация прикрепленного населения (в АПО);

диспансерное наблюдение за пациентами с хроническими заболеваниями (в АПО);

преемственность оказания медицинской помощи, передача ответственности за пациента;

эпидемиологическая безопасность, профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи;

лекарственная безопасность, фармаконадзор;

контроль качества и безопасности обращения медицинских изделий;

безопасность среды в ОЗ, организация ухода за пациентами, профилактика пролежней, профилактика падений;

хирургическая безопасность, профилактика рисков, связанных с хирургическими вмешательствами;

организация оказания медицинской помощи на основании данных доказательной медицины, соответствие требованиям клинических протоколов.

Разработанная в ходе НИР отраслевая система в настоящий момент внедряется в практику медицинской деятельности в рамках пилотного проекта, который реализуется с 1 июня по 30 ноября 2022 г. на базе ОЗ, утвержденных приказом Министерства здравоохранения от 19 мая 2022 г. №671 «О реализации пилотного проекта по внедрению методов оценки качества и безопасности медицинской деятельности».

**Заключение.** Таким образом, в результате выполненной работы определены основные направления деятельности ОЗ по внутреннему контролю качества медицинской помощи в зависимости от условий ее оказания. Внедрение разработанных нормативно-методических документов позволит реализовать системный подход к оценке и экспертизе качества медицинской помощи в стране и проводить внутриорганизационный контроль качества медицинской помощи с учетом установленных критериев. Такой подход обеспечит сопоставимость показателей качества медицинской помощи, оказываемой ОЗ одного уровня или профиля; повысит безопасность и качество оказываемой медицинской помощи, а также конкурентоспособность отечественных ОЗ.

### Список цитированных источников

1. Руководство по национальной политике и стратегии в области качества. Практический подход к разработке политики и стратегии в целях повышения качества медицинской помощи [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). — 2018. — Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278964/9789244565568-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. — Дата доступа: 14.04.2022.

2. Нестеров, О. Л. Уровни контроля качества медицинской помощи [Электронный ресурс] / О. Л. Нестеров // Управление здравоохранением. — Режим доступа: [http://xn7sbahcmgafaski8a2afibqaiixe4dxd.xnp1ai/publ/kachestvo\\_medicinskoj\\_pomoshhi/urovni\\_kontrolja\\_kachestva\\_medicinskoj\\_pomoshhi/20-1-0-397](http://xn7sbahcmgafaski8a2afibqaiixe4dxd.xnp1ai/publ/kachestvo_medicinskoj_pomoshhi/urovni_kontrolja_kachestva_medicinskoj_pomoshhi/20-1-0-397). — Дата доступа: 14.04.2022.

3. Медведева, О. В. Управление качеством медицинской помощи учеб.-метод. пособие для ординаторов / О. В. Медведева, Г. Б. Артемьева, Н. А. Афонина. — Рязань : Рязан. гос. мед. ун-т им И. П. Павлова, 2015. — 103 с.

4. Качество медицинской помощи: дефиниции, международный опыт, национальные особенности [Электронный ресурс] // Здравоохранение. — 2020. — № 5. — Режим доступа: <http://www.zdrav.by/kruglyjstol/kachestvo-medicinskoj-pomoshhi-definiczii-mezhdunarodnyj-opyt-naczionalnye-osobennosti/>. — Дата доступа: 14.04.2022.

5. Разработать и внедрить отраслевую систему организации и проведения контроля качества и безопасности медицинской деятельности в Республике Беларусь: отчет о НИР (промежуточный этап 1.1) / РНПЦ МТ ; рук. И. В. Малахова; исполн.: Н.Е.Хейфец [и др.]. — Минск, 2021. — 284 с. — № ГР 20211162.

6. Разработать и внедрить отраслевую систему организации и проведения контроля качества и безопасности медицинской деятельности в Республике Беларусь: отчет о НИР (заключительный) / РНПЦ МТ; рук. И. В. Малахова; исп. : Н.Е. Хейфец [и др.]. — Минск, 2021. — 401 с. — № ГР 20211162.





7. Об оценке качества медицинской помощи и медицинских экспертиз, экспертизе качества медицинской помощи [Электронный ресурс] : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 21 мая 2021 г., № 55 // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2022.

## Development of system of Internal organizational Quality and Safety Control of Medical Care in the Republic of Belarus

*Kheifets N. Ye., Malakhova I. V., Soltan M. M., Kireeva I. A.,  
Kheifets Ye. N., Makarevich K. S.*

*Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health, Minsk, Republic of Belarus*

Medical care quality assurance is the priority goal of healthcare system. The need for an effective mechanism for quality and affordable medical care providing was the main prerequisite for work beginning on development and implementation of standardized technologies of medical care and norms for their resourcing. Main directions for internal quality and safety control of medical activity organizing and conducting in out-patient polyclinics and hospitals were presented in the article.

**Keywords:** medical activity, assessment of medical care quality, criteria for medical care quality, internal quality and safety control of medical care.

*Поступила 30.06.2022*

УДК 616.36-002-097.3:578.891:575.22

## РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССА G К ВИРУСУ ГЕПАТИТА E

*Жаворонок С. В.<sup>1</sup>, Задора И. С.<sup>1</sup>, Давыдов В. В.<sup>1</sup>, Анисько Л. А.<sup>2</sup>, Рогачева Т. А.<sup>2</sup>,  
Алаторцева Г. И.<sup>3</sup>, Лухверчик Л. Н.<sup>3</sup>, Нестеренко Л. Н.<sup>3</sup>, Симирский В. В.<sup>4</sup>,  
Щербань А. И.<sup>4</sup>, Щука Н. В.<sup>4</sup>, Мытько Ю. А.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Учреждение здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», г. Москва, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Унитарное предприятие «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** При изучении интенсивности распространения вируса гепатита E (ВГЕ) на территории Республики Беларусь установлено, что риск встречи с возбудителем данной инфекции возрастает в зависимости от возраста населения, при этом преобладают стертые безжелтушные формы, что в значительной мере затрудняет дифференциальную диагностику и потенциально может приводить к распространению инфекции и повышению частоты встречаемости с вирусом [1].

В настоящее время в Беларуси отсутствует национальная тест-система иммуноферментного анализа (ИФА) для качественного определения антител IgG к ВГЕ в сыворотке крови людей. Несмотря на наличие зарубежных аналогов, разработка, производство и внедрение в практическую

деятельность собственной системы ИФА для серологической диагностики имеет также социальную и экономическую значимость.

**Ключевые слова:** ВГЕ, ИФА, IgG, ORF2, ORF3, 3 генотип.

**Введение.** Возбудителем гепатита Е (ГЕ) является простой одноцепочечный +РНК-вирус (ВГЕ), который относится к семейству *Hepeviridae* роду *Orthohepevirus*. Род *Orthohepevirus* был разделен на четыре вида *Orthohepevirus A-D*, поражающих всех млекопитающих и птиц. На сегодняшний день идентифицировано восемь основных генотипов ВГЕ, из которых генотипы 1–4 и 7 инфицируют человека. При этом генотипы 1 и 2 циркулируют только среди людей, генотипы 3 и 4, являясь возбудителями зооантропонозов, выделяются у свиней, кроликов и других видов животных и вызывают ГЕ в развитых странах. ВГЕ 7 генотипа был выделен у верблюдов, также известны случаи хронического ГЕ, вызванного данным генотипом вируса [2, 3]. На территориях Европы и Азии чаще всего регистрируются 1-й и 3-й генотипы вируса, причем ВГЕ 3-го генотипа доминирует и может вызывать спорадические случаи заболевания повсеместно [4]. Известны также случаи хронической формы ГЕ, вызванного ВГЕ 3-го генотипа, у пациентов с трансплантацией печени и почек, лиц с ослабленным иммунитетом, ВИЧ-инфицированных пациентов, гематологических пациентов, получающих химиотерапию, и пациентов с ревматоидной патологией [5].

Геном ВГЕ содержит три открытые рамки считывания (*orf*). Ген *orf1* кодирует неструктурный полипротеин, состоящий из метилтрансферазы, папаиноподобной цистеиновой протеазы, РНК-хеликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы. Ген *orf2* кодирует белок вирусного капсида, являющийся доминантным антигеном и участвующий в сборке вириона и взаимодействии с клеткой-хозяином. Он содержит три сайта гликозилирования, необходимых для образования инфекционных частиц. Ген *orf3* является самой маленькой частью генома ВГЕ, кодирующий белок из 113–115 аминокислот. Данный полипептид не оказывает существенного влияния на репликацию РНК ВГЕ, сборку вируса, однако необходим для высвобождения вирусных частиц [2, 6].

Лабораторная верификация диагноза ВГЕ основывается на обнаружении IgM- и/или IgG-антител, а также вирусной РНК в фекалиях и сыворотке пациентов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). При этом серологические методы исследования отличаются своей доступностью, высокой специфичностью

и чувствительностью, относительной простотой выполнения, что способствует оперативному установлению точного диагноза и предупреждает последующую передачу инфекции другим людям.

Определение маркеров ВГЕ с помощью тест-системы ИФА у групп риска (беременные, доноры, лица с острой и хронической патологией печени, охотники, ветеринары, иностранные граждане, особенно прибывшие из эндемичных по ГЕ регионов), а также внедрение системы противоэпидемических мероприятий помогут предупредить дальнейшее распространение возбудителя и развитие инфекции.

**Цель работы** — разработка тест-системы иммуноферментного анализа для качественного определения антител класса G к ВГЕ в сыворотке крови человека.

**Материалы и методы.** Научно-исследовательская работа по этому вопросу выполнена в рамках финансируемого проекта «Разработать медико-технические требования к иммуноферментным тест-системам для определения антител классов IgG и IgM к вирусу гепатита Е у человека. Создать контрольные панели сывороток крови человека, содержащих антитела к вирусу гепатита Е», выполняемой в ходе мероприятия 13 «Разработать технологию промышленного изготовления тест-систем для выявления антител IgG и IgM-классов к вирусу гепатита Е у человека и животных с использованием иммуноферментного метода анализа и организовать их производство» подпрограммы 5 «Химические продукты и молекулярные технологии» ГП «Научеомкие технологии и техника» на 2021–2025 годы.

ИФА тест-система для качественного определения анти-ВГЕ IgG основана на твердофазном непрямом варианте иммуноферментного анализа с применением рекомбинантных антигенов ВГЕ. На поверхности 96-луночных разборных полистирольных планшетов (Microplate, breakable, high sorb, кат. № N001, Lot.: D8-58-05 фирма Хема, Россия) в различных комбинациях, в смеси и по отдельности иммобилизовали рекомбинантные антигены — аналоги белков ORF2 и ORF3 ВГЕ 3-го генотипа (ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Россия) [4, 7], внося по 100 мкл в каждую лунку. После инкубации под защитной пленкой в течение 16–18 ч при температуре +2...+8 °С лунки промывали 5 раз

на автоматическом аппарате BioSan Intelispeed Washer IW8.

В последующем для стабилизации иммобилизованных антигенов проводилась обработка твердофазного носителя постпокрывающим раствором, включающим инертный белок, дисахарид, ингибитор протеиназ и бактериостатик, разработанном и предоставленном УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси», наносимом в объеме 150 мкл/лунка с помощью автоматического дозатора Multipette M4 — Multi-Dispenser Pipette (Eppendorf, Германия). Обработка постпокрывающим раствором проводилась в течение 16–18 ч при температуре +2...+8 °С. После окончания инкубации раствор удаляли из всех лунок аспирацией, затем планшеты высушивали в течение 16–18 ч при температуре +20...+25 °С в ламинарном шкафу на листе фильтровальной бумаги вверх дном под углом. Сенсибилизированные планшеты помещали в фольгированную индивидуальную упаковку и хранили в холодильнике при температуре +2...+8 °С в течение различного времени для последующей оценки стабильности работы иммуносорбента.

Для проверки работы экспериментального варианта тест-системы была создана база данных основной группы пациентов разных возрастов, имевших повышенную активность в сыворотке (плазме) крови гепатотропных ферментов (АлАТ более 100 МЕ/мл) и IgM или IgG к ВГЕ; практически здоровых людей разных возрастов, имеющих в сыворотке (плазме) крови IgG к ВГЕ. В контрольную группу были включены пациенты, не имевшие в сыворотке (плазме) крови антител IgM и/или IgG к ВГЕ. Биологический материал получали от доноров, пациентов отделений городской клинической инфекционной больницы, лиц с хроническими вирусными гепатитами консультативно-диагностического кабинета (КДК), а также из других учреждений здравоохранения г. Минска (3-я ГКБ, 5-я ГКБ и др.), образцы хранились при температуре не выше –20 °С. Все исследуемые пробы прошли предварительные испытания на наличие либо отсутствие IgM и/или IgG с помощью референс тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» и «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» (НПО «Диагностические системы», Российская Федерация) согласно инструкции производителя.

Схема проведения ИФА включала в себя несколько этапов. Каждая постановка сопровождалась внесением по 100 мкл/лунка положительного и отрицательного контрольных образцов референс — набора реагентов

«ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» (НПО «Диагностические системы», Российская Федерация). Образцы исследуемых сывороток разводились 1:10 и вносились с помощью одноразовых наконечников в лунки. Планшет закрывался защитной пленкой и помещался на инкубацию в термостат на 30 мин при температуре  $37,0 \pm 0,5$  °С для последующего связывания иммуноглобулинов класса G к ВГЕ с иммобилизованными на внутренней поверхности лунок рекомбинантными полипептидами ORF2 и/или ORF3.

После инкубации планшет автоматически промывали 5 раз рабочим промывочным раствором на аппарате BioSan Intelispeed Washer IW8. Остатки промывочного раствора удаляли из лунок, постукивая перевернутым планшетом по фильтровальной бумаге. Затем во все лунки с помощью многоканального дозатора вносили по 100 мкл рабочего раствора конъюгата из набора для иммуноферментного анализа «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G». Планшет закрывали и выдерживали в термостате 30 мин при температуре  $37,0 \pm 0,5$  °С для специфического взаимодействия связавшихся анти-ВГЕ IgG с моноклональными антителами против иммуноглобулинов класса G человека, меченных пероксидазой хрена.

Затем следовал этап пятикратной промывки для удаления избытка несвязавшегося конъюгата, остатки промывочного раствора удаляли из лунок постукиванием перевернутого планшета по фильтровальной бумаге. Во все лунки вносили по 100 мкл субстратного буферного раствора с 3,3',5,5'-тетраметилбензидином (ТМБ), стрипы инкубировали 15 мин в темноте при температуре 18–25 °С. Для остановки реакции во все лунки добавляли по 50 мкл 0,75 М раствора серной кислоты (стоп-реагент). Учет результатов проводили на универсальном спектрофотометре «Витязь» Ф300 при длине волны 450 нм и референс-светофилт্রে 620–680 нм. Реакцию учитывали, если оптическая плотность положительного контроля составляла более 0,6, а среднее значение оптических плотностей отрицательных контролей — менее 0,2 согласно инструкции «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» (НПО «Диагностические системы», РФ).

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica for Windows 10.0 и программы анализа данных Microsoft Excel пакета Microsoft Office операционной системы Windows 10.0.

**Результаты и их обсуждение.** Для создания сенсибилизированного планшета осуществлял-

ся подбор оптимальной концентрации для каждого рекомбинантного антигена ВГЕ ORF2 и ORF3 3-го генотипа отдельно и совместно методом квадратно-гнездового титрования (рисунок). Для этих целей готовили разведение белков в концентрациях от 2,5 до 0,25 мкг/мл в 0,05 М карбонатно-бикарбонатном буфере (КББ) pH 9,5–9,6.

На основании проведенных исследований установлено, что рекомбинантный полипептид ORF2 является основным антигеном для сенсibilизации твердофазного носителя в оптимальной концентрации 2,5 мкг/мл, а рекомбинантный полипептид ORF3 в концентрации 0,25 мкг/мл способствует дополнительному связыванию анти-ВГЕ IgG, обеспечивая максимальную емкость иммуносорбента. Использование относительно небольшой концентрации антигена ORF3 обусловлено тем, что данный белок

вызывает преимущественно образование IgM- и ранних IgG-антител, а разработанная тест-система направлена на качественную оценку содержания IgG-антител к ВГЕ. При сравнительной оценке работы иммуносорбентов ORF2 и ORF3 в концентрациях 2,5 и 0,25; 1 и 0,25 мкг/мл в пределах одного сенсibilизированного планшета выявлено, что в целях предупреждения неспецифического связывания наиболее целесообразно использование комбинации 2,5 и 0,25 мкг/мл.

Для оценки работы разработанной тест-системы ИФА в параллели с референсной тест-системой исследовались положительные и отрицательные по содержанию IgG к ВГЕ пробы сывороток, а также положительный контроль из набора «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» (НПО «Диагностические системы», РФ) (таблица 1).



Рисунок — Пример результата определения оптической плотности положительного контроля положительной пробы № 1 и отрицательной пробы № 2 сывороток пациентов

Таблица 1 — Оценка антигенной специфичности рекомбинантных антигенов ORF2 и ORF3 ВГЕ по сравнению с референсной тест-системой методом ИФА

Номер планшета/ исследуемая группа		Количество образцов	Средняя величина оптической плотности при $\lambda=450$ нм, ОП <sub>СРЕД.</sub> (M ± m)	
			Имуносорбент ORF2 и ORF3 ВГЕ 3-го генотипа	Референс-набор «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G»
Планшет 1	Смесь отрицательных сывороток	40	0,011 ± 0,010	0,009 ± 0,006
	Больные ГЕ и реконвалесценты (в повторях)	2	0,822 ± 0,208	0,775 ± 0,194
Планшет 2	Здоровые доноры	42	0,013 ± 0,010	0,010 ± 0,004
	Больные ГЕ и реконвалесценты	7	1,333 ± 0,308	1,144 ± 0,185
	Положительный контроль (НПО, ДС)	17	1,308 ± 0,070	1,149 ± 0,077



Обращают на себя внимание более высокие значения оптической плотности при анализе образцов, проведенном с помощью разработанной тест-системы, по сравнению с набором реагентов «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G», что позволяет надеяться на перспективность применения использованных в данной работе рекомбинантных антигенов для повышения аналитической чувствительности тест-систем.

Сравнительный анализ первоначальных результатов ИФА сенсibilизированных планшетов и референсной тест-системы показывал отсутствие ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что свидетельствовало о высокой диагностической значимости полученных результатов.

Критическое значение оптической плотности ( $ОП_{\text{КРИТ}}$ ) для разделения отрицательных и положительных результатов определялось как сумма среднего значения оптических плотностей отрицательного контроля и коэффициента 0,2.

Также для предупреждения получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов был рассчитан интервал значений ОП, входящих в неопределенную или сомнительную область (серая зона). Положительными считались образцы, значения оптических плотностей которых были равными или превышали « $ОП_{\text{КРИТ}} + 10\%$ », отрицательными считались образцы сывороток крови человека, если значение ОП исследуемого образца было меньше значения « $ОП_{\text{КРИТ}} - 20\%$ ». Если результат качественного анализа находился в области неопределенных значений, то данная проба сыворотки переставля-

лась повторно на другом планшете, сенсibilизированном с той же концентрацией антигенных полипептидов.

Для оценки относительной специфичности и относительной чувствительности разработанной тест-системы ИФА для качественной оценки антител IgG к ВГЕ проводили сравнение результатов, полученных с применением данной тест-системы и референсного набора для иммуноферментного анализа «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» (НПО «Диагностические системы», Российская Федерация) с применением таблицы сопряженности «2x2», в которой наглядно представлены результаты 233 исследований проб сывороток крови и положительных контролей с помощью двух тест-систем в нескольких повторах (таблица 2).

При увеличении количества выборки было получено 3 ложноположительных образца, ложноотрицательные результаты отсутствовали. Таким образом, рассчитанная с помощью матрицы сопряженности относительная чувствительность разработанной тест-системы составила не менее 99 %, относительная специфичность разработанной тест-системы составила 96 %. В настоящее время проводится оптимизация количества основных компонентов для уменьшения фоновых показателей и снижения вероятности получения ложноположительных результатов.

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Разработана тест-система для качественной оценки содержания иммуноглобулинов класса G к ВГЕ методом непрямого ИФА.

Таблица 2 — Оценка относительной чувствительности и специфичности разработанной иммуноферментной тест-системы для качественного определения анти-ВГЕ IgG

Тест-система ИФА для качественного определения анти-ВГЕ IgG	Экспериментальная тест-система для качественного определения анти-ВГЕ IgG		
	Положительные пробы по разработанной тест-системе	Отрицательные пробы по разработанной тест-системе	Всего
Положительные пробы по референсной тест-системе (ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G, НПО ДС, РФ)	72/a	0/c	72 (a + c)
Отрицательные пробы по референсной тест-системе (ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G, НПО ДС, РФ)	3/d	158/b	161 (d + b)
Итого	75 (a + d)	158 (c + b)	n = 233

*Примечание* — a — истинно положительные результаты; b — истинно отрицательные результаты; c — ложноотрицательные результаты; d — ложноположительные результаты.

2. В качестве иммуносорбента наиболее оптимально использование комбинации рекомбинантных полипептидов ORF2 и ORF3 3-го генотипа ВГЕ в концентрации 2,5 и 0,25 мкг/мл соответственно.

3. Основные валидационные характеристики разработанной тест-системы показали высокую степень достоверности, относительную чувствительность не менее 99 %, относительную специфичность — 96 %.

#### Список использованных источников

1. Распространенность антител к вирусу гепатита Е у населения регионов Республики Беларусь / В. В. Давыдов [и др.] // Журн. микробиол., эпидем. и иммуноб. — 2022. — Т. 99, № 2. — С. 160–171. DOI:10.36233/0372-9311-236.
2. Pezzoni, G. Antigenic Characterization of ORF2 and ORF3 Proteins of Hepatitis E Virus (HEV) / G. Pezzoni, L. Stercoli, E. Pegoiani, E. Brocchi // *Viruses*. — 2021. — Vol. 13. — P. 1385. DOI:10.3390/v13071385.
3. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk / G. H. Lee [et al.] // *Gastroenterology*. — 2016. — Vol. 150, № 2. — P. 355–357.
4. Разработка рекомбинантного белка капсида вируса гепатита Е третьего генотипа: клонирование, экспрессия, очистка, оценка антигенных свойств / Г. И. Алаторцева [и др.] // Журн. микробиол., эпидем. и иммуноб. — 2019. — № 1. — С. 10–17.
5. Wang, Y. Hepatitis E Virus: Advances in Experimental Medicine and Biology / Y. Wang. — Springer: Dordrecht, 2016. — Vol. 948. — P. 250. DOI:10.1007/978-94-024-0942-0\_1.
6. Debing, Y. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice / Y. Debing, D. Moradpour, J. Neyts, J. Gouttenoire // *J. of Hepatol.* — 2016. — Vol. 65. — P. 200–212.
7. Получение рекомбинантного белка ORF3 вируса гепатита Е 3 генотипа и оценка его антигенных свойств / Г. И. Алаторцева [и др.] // Журн. микробиол., эпидем. и иммуноб. — 2018. — № 5. — С. 46–53.

## Development of a test system for enzyme immune assay for qualitative determination of immunoglobulin class g to hepatitis e virus

Zhavoronok S. V.<sup>1</sup>, Zadora I. S.<sup>1</sup>, Davydov V. V.<sup>1</sup>, Anisko L. A.<sup>2</sup>, Rogacheva T. A.<sup>2</sup>, Alatorseva G. I.<sup>3</sup>, Lukhverchik L. N.<sup>3</sup>, Nesterenko L. N.<sup>3</sup>, Simirsky V. V.<sup>4</sup>, Shcherban A. I.<sup>4</sup>, Shchuka N. V.<sup>4</sup>, Mytko Y. A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup> Health Care Institution «City Clinical Infectious Diseases Hospital», Minsk, Republic of Belarus;

<sup>3</sup>FSBSI «Scientific Research Institute of Vaccines and Serums. I.I. Mechnikov», Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup>Unitary Enterprise «Pilot Production of the Institute of Bioorganic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus

When studying the intensity of the spread of hepatitis E virus (HEV) in the territory of the Republic of Belarus, it was found that the risk of meeting with the causative agent of this infection increases depending on the age of the population, while obliterated anicteric forms predominate, which greatly complicates differential diagnosis and can potentially lead to the spread infection and increased frequency of occurrence with the virus [1].

Currently, in the Republic of Belarus there is no national enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test system for the qualitative determination of IgG antibodies to HEV in human blood serum. Despite the presence of foreign analogues, the development, production and implementation in practice of our own ELISA system for serological diagnostics is also of social and economic importance.

**Keywords:** HEV, ELISA, IgG, ORF2, ORF3, genotype 3.

Поступила 10.06.2022



УДК 616.24:616.98:579.873.21

## РАСПРОСТРАНЕНИЕ РАЗНЫХ ВИДОВ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ЗА ПЕРИОД 2014–2021 ГГ.

Суркова Л. К., Залуцкая О. М., Николенко Е. Н., Стринович А. Л., Богуш Л. С.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр  
пульмонологии и фтизиатрии»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Проведен ретроспективный анализ видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий (НТМ), выделенных от пациентов с легочными заболеваниями за два сравниваемых периода 2014–2019 гг. и 2020–2021 гг.

Особенностью НТМ-инфекции в Республике Беларусь явилось увеличение в последние два года числа пациентов, выделяющих НТМ, и рост видового разнообразия выделенных культур.

Выделено 17 видов НТМ, из которых пять видов (*M. mucogenicum*, *M. simiae*, *M. lentiflavum*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*) раньше не встречались в Республике Беларусь. *M. avium* complex (MAC) является причиной заболевания микобактериозом легких в 41,8 % заболеваний. Увеличилась выявляемость *M. gordonae* (до 13,85 %,  $p < 0,001$ ) и смешанных культур, в том числе *M. tuberculosis* и НТМ (до 3,08 %,  $p = 0,002$ ).

**Ключевые слова:** вид нетуберкулезных микобактерий, распространение микобактерий, микобактериоз.

**Введение.** В последнее десятилетие в Республике Беларусь, как и во всем мире, отмечается рост числа случаев заболеваний, вызываемых нетуберкулезными микобактериями (НТМ).

НТМ — это группа сапрофитных и условно-патогенных микобактерий, отличных от микобактерий туберкулезного комплекса. НТМ широко распространены в окружающей среде, они являются обитателями природных водоемов и почвы и менее вирулентны для людей, чем *M. tuberculosis*. В то же время они способны в определенных условиях вызвать у человека ряд хронических заболеваний, называемых микобактериозами, с поражениями различных органов и систем, из которых наиболее часто встречаются хронические заболевания легких.

Факторами риска развития микобактериоза легких являются возраст старше 65 лет, дефекты местного и общего иммунитета хозяина, длительный прием кортикостероидной и иммуносупрессивной терапии, генетические факторы, а также хронические заболевания (муковисцидоз, ХОБЛ, хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, пневмокониозы, заболевания соединительной ткани, онкологические заболевания), излеченный туберкулез [1, 2, 3]. НТМ также встречаются у многих

пациентов без каких-либо известных факторов риска [3].

В настоящее время описано более 140 видов НТМ, из которых более 50 видов могут явиться этиологическим агентом заболевания у человека и животных, и их число продолжает расти [4].

Для выделения и идентификации микобактерий, в том числе и НТМ, используются различные микробиологические (микроскопия, культуральные) и молекулярно-генетические методы. Для обнаружения НТМ важно использование не только мокроты и жидкости бронхоальвеолярно-го лаважа, но и материала биопсии.

Диагноз микобактериоза у пациентов рекомендуется устанавливать в соответствии с критериями американского торакального общества (ATS/IDSA) [5].

Для подтверждения микобактериоза необходимо выделение по крайней мере двух культур микобактерий, определение вида НТМ и наличие соответствующих микобактериозу клинико-рентгенологических проявлений при исключении других заболеваний легких, в первую очередь туберкулеза.

НТМ не подлежат официальной статистической регистрации, поэтому достоверно оценить уровень заболеваемости микобактериозами не представляется возможным.

Существенные различия в распространении тех или иных видов НТМ как возбудителей микобактериоза в разных регионах мира [2, 6] и недостаток сведений о структуре популяции НТМ обуславливают необходимость изучения динамики распространения разных видов НТМ в республике с оценкой клинической значимости отдельных видов.

**Цель работы** — изучение динамики распространения разных видов нетуберкулезных микобактерий среди пациентов с хроническими заболеваниями легких в период с 2014 по 2021 г.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ обнаружения и видовой структуры НТМ, выделенных от пациентов с хроническими заболеваниями легких, находившихся на стационарном лечении или наблюдавшихся амбулаторно в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии за два сравниваемых периода 2014–2019 гг. и 2020–2021 гг.

Культуры микобактерий были выделены из различного клинического материала (мокрота, бронхиальные смывы, биопсийный материал легких, в том числе парафиновые блоки) на плотной питательной среде Левенштейна — Йенсена и в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT960.

Для дифференциации *M. tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий проводили иммунохроматографический тест МРТ64 (Standard Diagnostics, Корея) и молекулярно-генетический тест Хперт МТВ/Rif (Cepheid, США). Видовая принадлежность культур определялась методом гибридизации с ДНК-зондами (LPA) с использованием набора GenoType Mycobacterium CM (Hain Lifescience, Германия) согласно инструкции производителя.

Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий были проведены в Республиканской референс-лаборатории ГУ РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0, использовали метод доверительных интервалов и критерий Пирсона. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** За период с 2014 по 2021 г. было выделено 1931 культура нетуберкулезных микобактерий от 1191 пациента с различными заболеваниями легких.

Идентифицировано до вида 1538 (79,64 %) культур, 81,14 % (1248 из 1538) всех идентифицированных микобактерий относились к мед-

леннорастущим НТМ (по классификации Раньона).

При выделении смешанных культур микобактерии принадлежали к группе медленно-растущих НТМ. Быстрорастущие НТМ встречались значительно реже в 18,85 % (290 из 1538 культур). В 20,35 % (393 из 1931 культур) точную видовую принадлежность возбудителя определить не удалось.

Результаты идентификации выделенных культур НТМ представлены в таблице. Как видно из данных, за последние два года существенно возросло количество пациентов, выделяющих НТМ, составившее 49,5 % от всех пациентов, наблюдавшихся за весь восьмилетний период наблюдения с 2014 по 2021 г. Анализ спектра обнаружения НТМ выявил значительное видовое разнообразие выделенных за последние два года культур НТМ. Всего за этот период было выделено 17 видов НТМ, из них пять видов (*M. mucogenicum*, *M. simiae*, *M. lentiflavum*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*) раньше не регистрировались в республике.

По-прежнему преобладающим в спектре выделенных культур микобактерий являлся *Mycobacterium avium complex* (МАС), представленный видами *M. avium* и *M. intracellulare*. Обнаружение МАС за весь восьмилетний период наблюдения оставалось стабильно высоким и составило в последние годы 41,84 % (272 из 650 культур), что ниже по сравнению с предыдущим периодом (2014–2019 гг.), в котором МАС являлся причиной микобактериоза легких в 53,31 % (683 из 1281 культуры) заболеваний ( $p < 0,001$ ).

Наиболее частым проявлением МАС-инфекции являются легочные заболевания с очаговыми и полостными образованиями и диссеминированные формы поражения. Наблюдения последних лет показывают, что МАС-инфекция является наиболее частым осложнением при СПИДе, несмотря на профилактическое лечение у пациентов развиваются диссеминированные формы МАС-инфекции.

Вследствие природной множественной лекарственной устойчивости к большинству противотуберкулезным лекарственным средствам и другим антибактериальным препаратам лечение инфекции, вызванной МАС, является достаточно сложной проблемой и требует использования комбинации из нескольких препаратов, хирургического вмешательства или сочетания обоих методов.



Таблица — Виды нетуберкулезных микобактерий, выделяемых от пациентов с подозрением на туберкулез/микобактериоз за период 2014–2021 гг.

Годы наблю- дения	Количество НТМ	M. avium	M. intracellulare	M. fortuitum	M. chelonae	M. xenopi	M. goodii	M. kansasii	M. malmoense	M. abscessus	M. smegmatis	M. celatum	M. mucogenicum	M. simiae	M. lentiflavum	M. interjectum	M. scrofulaceum	M. species	НТМ+НТМ	НТМ+M. tuberculosis	Однократно выделенные	Кол-во паци- ентов
2014– 2019 гг.	1	552	8	123	109	20	25	37	16	5	29	3	8	0	0	0	0	0	1	14	331	616
	%	43,05	0,62	9,59	8,50	1,56	1,95	2,89	1,25	0,39	2,26	0,23	0,62	0	0	0	0	0	0,08	1,09	25,82	
2020– 2021 гг.	95%	40,35– 45,77	0,19– 1,06	7,98– 11,21	6,98– 10,03	0,88– 2,24	1,19– 2,71	1,97– 3,80	0,64– 1,86	0,05– 0,73	1,45– 3,08	-0,03– 0,5	0,19– 2,06	0	0	0	0	0	-0,07– 0,23	0,52– 1,66	23,42– 28,21	
	ДИ	212	8	52	64	28	23	90	14	4	19	2	7	16	2	2	3	1	21	20	390	575
2020– 2021 гг.	%	32,62	1,23	8	9,85	4,31	3,54	13,85	2,15	0,62	2,92	0,31	1,08	2,46	0,31	0,46	0,15	9,54	3,23	3,08	60	
	ДИ	29,01– 36,22	0,38– 208	5,91– 10,09	7,56– 12,14	2,75– 5,87	2,12– 4,96	1,19– 16,5	1,04– 3,27	0,01– 1,22	1,63– 4,22	-0,12– 0,73	0,28– 1,87	1,27– 3,65	-0,12– 0,73	-0,06– 0,98	-0,15– 0,46	8,35– 10,73	2,8– 3,66	2,65– 3,5	59,84– 60,52	
$\chi^2$ (I-II)		19,673	1,933	1,331	0,955	13,44	4,492	84,363	2,315	0,472	0,778	0,091	1,148	31,82	3,949	5,926	1,973	70,553	38,083	9,829	215,426	
	$p$ -II	<0,001	0,165	0,249	0,329	<0,001	0,035	<0,001	0,129	0,492	0,378	0,764	0,284	<0,001	0,047	0,015	0,161	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	

Особенностью распространения НТМ за последние два года явилась более высокая выявляемость *M. goodii* по сравнению с другими видами НТМ. Если в период 2014–2019 гг. второе место среди других видов НТМ занимал *M. fortuitum* (8,51 %), то в последние два года второе место занял *M. goodii*, удельный вес которого увеличился с 2,89 % в 2014–2019 гг. до 13,85 % в 2020–2021 гг. ( $p < 0,001$ ), 3-е место занял *M. fortuitum* (9,85 %).

Несмотря на то что *M. goodii* является сапрофитом и обнаружение его в клинических образцах не всегда ассоциировано с заболеванием микобактериозом даже при наличии соответствующих клинических и рентгенологических проявлений [7], патогенность *M. goodii* существенно увеличивается у иммунокомпрометированных пациентов, у которых он вызывает диссеминированное поражение.

Увеличилось количество выделенных смешанных культур: *M. tuberculosis* и НТМ, а также двух/трех разных видов НТМ, которые составили соответственно 3,08 % ( $\chi^2 = 9,813$ ,  $p = 0,002$ ) и 3,23 % ( $\chi^2 = 38,052$ ,  $p < 0,001$ ).

Удельный вес неидентифицированных культур НТМ значительно снизился и составил 9,54 % ( $\chi^2 = 70,682$ ,  $p < 0,001$ ) против 25,84 % за сравниваемый период 2014–2019 гг.

Количество пациентов с однократным выделением НТМ значительно увеличилось: до 60,0 % ( $\chi^2 = 215,07$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с 25,84 % за предыдущий анализируемый период.

Рост выделения разнообразных видов НТМ и смешанных культур (*M. tuberculosis* и НТМ) еще более осложняет проблему лечения микобактериоза легких. В диагностике и лечении микобактериозов возникают определенные сложности, связанные с выделением разных видов НТМ, отличающихся по патогенности и вирулентности при повторном исследовании клинических образцов у одного и того же пациента либо при выделении разных видов НТМ при исследовании различных клинических образцов у одного и того же пациента (например, мокрота, образцы легочной ткани, парафиновые блоки).

Создают определенные трудности для клиницистов выделение НТМ во время лечения туберкулеза либо выделение одновременно смешанных культур *M. tuberculosis* и НТМ, а также однократное выделение НТМ при наличии клинических и рентгенологических проявлений, подозрительных на микобактериоз легких. В существующих рекомендациях американского торакального общества нет четких рекомендаций при указанных ситуациях.

Выявленные особенности распространения НТМ-инфекции среди пациентов с мно-

гими заболеваниями указывают на необходимость большего внимания клиницистов к данной проблеме с целью совершенствования тактики ведения и лечения пациентов с микобактериозами легких.

Недостаток сведений о выделении и структуре популяции НТМ в Республике Беларусь ограничивают возможности эпидемиологического мониторинга в стране. Это диктует необходимость использования современных эффективных молекулярно-генетических методов для выявления, видовой идентификации и определения лекарственной чувствительности к противотуберкулезным лекарственным средствам и неспецифическим антибактериальным препаратам.

Таким образом, за последние два года выявляемость разных видов НТМ существенно изменилась в сторону увеличения видового разнообразия и количества выделенных культур НТМ.

Стали выделяться НТМ, которые не выявлялись в предыдущий анализируемый период, в то же время отдельные виды, в частности *M. szulgai*, *M. gastri* и др., регистрируемые в других географических регионах, не выделялись.

Наиболее распространенным видом является *M. avium complex* (МАС), в порядке убыва-

ния встречаются *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. xenopi*.

Особенностью распространения разных видов НТМ в Беларуси в последние годы, по сравнению с другими географическими регионами Российской Федерации, явилось преобладание МАС и увеличение выявления *M. gordonae*. В то же время сходное распределение видов НТМ, которое характеризуется высокой частотой встречаемости МАС и преобладающим видом *M. gordonae*, отмечается в других странах Европы.

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В последние годы среди пациентов с легочными заболеваниями увеличилось число случаев заболеваний с выделением НТМ.

2. Основным этиологическим фактором микобактериоза легких является *M. avium complex* (МАС), который явился причиной микобактериоза легких в 41,81 % заболеваний.

3. За последние два года произошли изменения в видовой структуре НТМ в сторону увеличения видового разнообразия (выделено 17 видов НТМ) и значительного увеличения выявляемости *M. gordonae* (13,85 %) и смешанных культур — *M. tuberculosis* и НТМ.

#### Список цитированных источников

1. Литвинов, В. И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы / В. И. Литвинов // Вестник ЦНИИТ. — 2018. — Вып. 3, № 2, — С. 5–20.
2. Non-tuberculous mycobacteria: epidemiological pattern in a reference laboratory and risk factors associated with pulmonary disease / J. Mencarini [et al.] // Epidemiol. Infect. — 2017. — Vol. 145, № 3. — P. 515–522.
3. What Immunological Defects Predispose to Non-tuberculosis Mycobacterial Infections / E. Mortaz [et al.] // Iran J. Allergy Asthma Immunol. — 2018. — Vol. 17, № 2. — P. 100–109.
4. Daley, C. Z. Pulmonary non-tuberculous Mycobacterial Infections / C. Z. Daley, D. E. Griffiths // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2010. — Vol. 14(6). — P. 665–671.
5. An official ATS/IDSA Statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculosis mycobacterial diseases / D. E. Griffiths [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 175. — P. 367–416.
6. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия) / Т. Г. Смирнова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2017. — Т. 95, № 5. — С. 54–59. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59.
7. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology / P. Cassidy [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 49, № 12. — P. 124–129.

## Spread of different species of non-tuberculosis mycobacteria among patients with lung diseases for the period 2014–2021

*Surkova L. K., Zalutskaya A. M., Nikolenka A. N., Strinovich A. L., Bogush L. S.*

*State Institution “Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis”,  
Minsk, Republic of Belarus*

A retrospective analysis of the species diversity of nontuberculous mycobacteria (NTMs) isolated from patients with pulmonary diseases for two compared periods of 2014–2019 was carried out and 2020–2021.



A feature of NTM infection in the Republic of Belarus was the increase in the last two years in the number of patients excreting NTM, and the growth of the species diversity of isolated cultures.

17 species of NTM have been identified, of which five species (*M. mucogenicum*, *M. simiae*, *M. lentiflavum*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*) have not previously been found in the Republic of Belarus. *M. avium* complex (MAC) is the cause of pulmonary mycobacteriosis in 41.8 % of diseases. The detection of *M. gordonae* increased (up to 13.85 %,  $p < 0.001$ ) and mixed cultures, incl. *M. tuberculosis* and NTM (up to 3.08 %,  $p = 0.002$ ).

**Keywords:** type of nontuberculous mycobacteria, distribution of mycobacteria, mycobacteriosis.

Поступила 29.06.2022

УДК: 616.98:578.834.1SARS-COV-2]-036.22(476.7) «2021»

## СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ БРЕСТСКОЙ ОБЛАСТИ К ВИРУСУ SARS-CoV-2 В 2021 Г.

Дашкевич А. М.<sup>1</sup>, Коломиец Н. Д.<sup>2</sup>, Глинская И. Н.<sup>1</sup>, Самойлович Е. О.<sup>3</sup>,  
Колодкина В. Л.<sup>3</sup>, Ермолович М. А.<sup>3</sup>, Граньков В. И.<sup>4</sup>, Дронина А. М.<sup>3</sup>,  
Карабан И. А.<sup>5</sup>, Тарасенко А. А.<sup>5</sup>, Садовникова Г. В.<sup>6</sup>, Шилович М. В.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии  
и общественного здоровья», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии  
и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>4</sup> Страновой офис ВОЗ в Республике Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>5</sup> Министерство здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>6</sup> Государственное учреждение «Брестский областной центр гигиены, эпидемиологии  
и общественного здоровья», г. Брест, Республика Беларусь

**Реферат.** Текущая пандемия COVID-19, связанная с появлением нового коронавируса SARS-CoV-2, затронула фактически все стороны жизни человека и привела к серьезным демографическим, экономическим и даже политическим изменениям во взаимоотношениях между странами. Одним из важнейших условий сдерживания пандемического течения коронавирусной инфекции явилось формирование коллективного иммунитета у населения. Поскольку ранее данный вирус не циркулировал в популяции, представлялось важным понять уровень серопревалентности среди различных групп населения и возможные факторы, влияющие на этот процесс.

**Ключевые слова:** популяционный иммунитет, серопревалентность, COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, эпидемический процесс.

**Введение.** Коронавирусная инфекция (COVID-19) продолжает оставаться одной из самых сложных медицинских проблем в мире, в том числе в Республике Беларусь. По состоянию на 10 мая 2022 г. зарегистрировано свыше 517 млн случаев заболеваний по всему миру (более 980 тыс. в Беларуси), подтверждено более 6,2 млн летальных исходов заболевания по миру (около 7 тыс. в Беларуси), что делает пандемию COVID-19 одной из самых

смертоносных в истории [1, 2]. Практически за 2,5-летний прошедший период общемировые успехи в борьбе с пандемией стали очевидными и в настоящее время повсеместно фиксируется спад эпидемического процесса. В беспрецедентно короткие сроки были созданы вакцины, которые позволили спасти сотни тысяч человеческих жизней и существенно повлиять на распространение вируса SARS-CoV-2. Вместе с тем остается немало

вопросов, на которые чрезвычайно важно ответить для будущего управления возможным обострением эпидемиологической ситуации. Так, пути формирования популяционного иммунитета и его роль в сдерживании распространения COVID-19 требуют более детального осмысления.

**Цель работы** — оценка уровня популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Брестской области Республики Беларусь на втором году пандемии COVID-19.

**Материалы и методы.** Изучение популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Беларуси, в том числе Брестской области, было организовано в рамках сотрудничества со Всемирной организацией здравоохранения, одобрено Комитетом по биоэтике Республики Беларусь. Продольное стратифицированное по возрасту сероэпидемиологическое исследование популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 выполнено в соответствии с протоколом, разработанным ВОЗ [3] и адаптированным для Республики Беларусь An age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 infection in the Republic of Belarus (30 November 2020. Revised 17 June 2021), а также согласно приказам Министерства здравоохранения Республики Беларусь [4, 5, 6].

В Брестской области были выбраны 3 контрольные территории: г. Брест и Брестский район, а также Пинский и Жабинковский районы, определенные как территории с высоким и низким уровнями заболеваемости на момент планирования исследования по отношению к другим районам Брестской области. Исследование предусматривало 3 этапа, включавших анкетирование и изучение серопревалентности к RBD-участку S-белка SARS-CoV-2 среди населения.

Набор участников осуществлялся на добровольной основе — из числа лиц, посещающих организацию здравоохранения за медицинской помощью в конкретный(ые) день(дни) недели, в том числе обращающихся к «узким» специалистам, в процедурные кабинеты поликлиник с целью сдачи венозной крови на анализ. Лица, принявшие участие в исследовании на первом его этапе, были приглашены для участия на втором и третьем этапах исследования. На каждом этапе перед забором крови медицинским работником-анкетером было проведено анкетирование участника либо его законного представителя с использованием ранее разработанной анкеты, включавшей как общие вопросы, так и вопросы в отношении COVID-19. Каждым из участвующих либо за-

конным представителем было подписано информированное согласие на участие в данном исследовании.

Лабораторные исследования были выполнены в ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии». Определение суммарных (IgM и IgG) антител к SARS-CoV-2 осуществляли с помощью качественной иммуноферментной тест-системы Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Китай) в соответствии с протоколом производителя.

Систематизация и последующий анализ данных проведены с использованием электронной базы данных на платформе Microsoft Access, в которую внесены сведения из анкет обследуемых, а также результаты исследования антител к SARS-CoV-2. Обработку полученных данных проводили с применением пакета статистических программ Excel 2010. Доверительные интервалы (95% ДИ) и статистическую значимость различий рассчитывали с помощью соответствующих онлайн-калькуляторов [7, 8].

**Результаты и их обсуждение.** В Республике Беларусь эпидемический процесс COVID-19 начался 28 февраля 2020 г. после обнаружения первого заболевшего новой коронавирусной инфекцией в г. Минске. Начиная с 1 марта 2020 г. был выявлен кластер заболевших в г. Витебске и далее случаи заболевания были последовательно зарегистрированы среди жителей Гомельской, Гродненской и Минской областей, большая часть заболевших прибыла из-за рубежа либо имела контакты с прибывшими из-за рубежа или заболевшими ранее.

Брестская область, несмотря на свое географическое расположение (граница с Республикой Польша и Украиной), вступила в эпидемический процесс только спустя месяц с момента выявления первого (индексного) заболевшего в стране, когда с начала апреля 2020 г. начали регистрироваться первые случаи заболевания с неустановленными источниками инфицирования.

Первый этап исследований проведен в конце февраля — начале марта 2021 г., эпидемический процесс COVID-19 в этот период характеризовался снижением заболеваемости второго периода подъема.

Второй этап исследований реализован в конце мая — начале июня 2021 г., данный промежуток времени являлся срединным, входящим в диапазон между вторым и третьим подъемом заболеваемости коронавирусной инфекцией от начала пандемии. Показатели заболеваемости в это время были минимальными



по сравнению с таковыми в предыдущий и последующий этапы исследования.

Третий этап исследований, проведенный в конце сентября — начале октября 2021 г. пришелся на очередной подъем заболеваемости, характеризующийся наиболее высокими показателями заболеваемости.

На первом этапе в исследовании приняли участие 604 жителя Брестской области. Доля лиц с наличием антител к RBD-участку S-белка SARS-CoV-2 составила 65,6 % (95% ДИ 61,6–69,4). Наиболее высокий уровень серопревалентности был у жителей Жабинковского района, антитела к вирусу SARS-CoV-2 были обнаружены у 73,3 % (95% ДИ 65,0–80,6) из 135 обследованных. Этот показатель был достоверно выше, чем в г. Бресте ( $p < 0,05$ ). Доля серопозитивных лиц в Пинском районе и г. Бресте существенно не отличалась и составила 67,1 % (95% ДИ 59,5–74,1) и 61,2 % (95% ДИ 55,4–66,8). Не установлено каких-либо значимых гендерных отличий: доля серопози-

тивных лиц была примерно одинакова и составила 65,4 % (95% ДИ 60,6–70,1) у женщин и 65,8 % (95% ДИ 58,8–72,4) у мужчин (таблица 1).

На втором этапе в исследовании приняли участие 484 человека (80,1 % от принявших участие в исследовании на первом этапе). Серопревалентность к RBD-участку S-белка SARS-CoV-2 населения Брестской области составила 72,3 % (95% ДИ 68,1–76,3) и наиболее высокой оказалась среди участников Пинского района — 76,9 % (95% ДИ 69,2–83,6). Доля серопозитивных лиц среди мужчин и женщин существенно не отличалась и составила 70,9 % (95% ДИ 65,6–75,7) и 75,3 % (95% ДИ 67,8–81,8) соответственно (таблица 2).

Из 354 человек, участвовавших в 3 этапе исследования, доля серопозитивных составила 82,2 % (95% ДИ 77,8–86,1). Существенных отличий уровня серопревалентности среди участников из различных регионов Брестской области, а также среди мужчин и женщин не установлено (таблица 3).

Таблица 1 — Серопревалентность населения Брестской области к RBD-участку белка S SARS-CoV-2 на первом этапе исследования

Административная территория	Количество участников			В том числе					
	Все-го	Серопозитивные	% (95 ДИ)	женщины			мужчины		
				Все-го	Серопозитивные	% (95 ДИ)	Все-го	Серопозитивные	% (95 ДИ)
г. Брест	299	183	61,2 (55,4–66,8)	202	124	61,4 (54,3–68,1)	97	59	60,8 (50,4–70,6)
Жабинковский район	135	99	73,3 (65,0–80,6)	93	68	73,1 (62,9–81,8)	42	31	73,8 (58,0–86,1)
Пинский район	170	114	67,1 (59,5–74,1)	110	73	66,4 (56,7–75,1)	60	41	68,3 (55–79,7)
Брестская область	604	396	65,6 (61,6–69,4)	405	265	65,4 (60,6–70,1)	199	131	65,8 (58,8–72,4)

Таблица 2 — Серопревалентность населения Брестской области к RBD-участку белка S SARS-CoV-2 на втором этапе исследования

Административная территория	Количество участников			В том числе					
	Все-го	Серопозитивные	% (95 ДИ)	женщины			мужчины		
				Все-го	Серопозитивные	% (95 ДИ)	Все-го	Серопозитивные	% (95 ДИ)
г. Брест	224	156	69,6 (63,2–75,6)	158	109	69 (61,2–76,1)	66	47	71,2 (58,8–81,7)
Жабинковский район	117	84	71,8 (62,7–79,7)	79	53	67,1 (55,6–77,3)	38	31	81,6 (65,7–92,3)
Пинский район	143	110	76,9 (69,2–83,6)	89	69	77,5 (67,5–85,7)	54	41	75,9 (62,4–86,5)
Брестская область	484	350	72,3 (68,1–76,3)	326	231	70,9 (65,6–75,7)	158	119	75,3 (67,8–81,8)

В целом от первого к третьему этапу доля серопозитивных участников увеличилась на 16,6 % (с 65,6 до 82,2 % ( $p < 0,05$ )).

Анализ серопревалентности в различных возрастных группах населения показал, что по данным первого этапа уровень серопревалентности среди детского населения был выше, чем среди взрослого (74,5 % (95% ДИ 65,1–82,5) и 63,7 % (59,3–67,9) соответственно ( $p < 0,05$ )). Наименьшая доля лиц, имеющих антитела к RBD-участку S-белка SARS-CoV-2, была в возрастной группе 60–69 лет — 50,7 % (95% ДИ 38,6–62,8) ( $p < 0,05$ ), а наибольшая — в возрастной группе 10–17 лет 77,8 % (95% ДИ 64,4–88,0). На втором этапе доля серопозитивных лиц в возрасте до 50 лет существенно не изменилась, однако стала увеличиваться среди лиц старше 50 лет.

По результатам третьего этапа доля серопозитивных лиц практически не изменилась у участников в возрасте до 17 лет. Однако уровень серопревалентности увеличился во всех возрастных группах взрослого населения, достигнув максимального в возрастной группе 50–59 лет — 86,5 % (95 % ДИ 74,2–94,4) (таблица 4).

В рамках данного исследования проведена оценка серопревалентности среди различных профессиональных групп. Исходили из того, что социальная активность населения в определенной мере связана с профессиональной занятостью, в том числе предполагающей широкий контакт с населением.

Исследование показало, что наибольший уровень серопозитивности среди работающего населения на первом этапе был выявлен у работников здравоохранения 84,1 % (95% ДИ 72,7–92,1) ( $p < 0,05$ ), а также в группе работников общественного питания, торговли, иной сферы обслуживания и транспорта — 71,2 % (95% ДИ 59,5–81,2). Наименьшая доля серопо-

зитивных лиц — среди прочего работающего населения — 55,2 % (95% ДИ 42,6–67,4) ( $p < 0,05$ ).

К третьему этапу среди участников исследования из числа работников здравоохранения, общественного питания, торговли, иной сферы обслуживания и транспорта доля серопозитивных составила 100 %. Наименьший уровень серопревалентности остался среди прочего работающего населения — 71,9 % (95% ДИ 53,3–86,3) (таблица 5).

Социальное поведение человека играет очень важную роль в распространении инфекций. Основными путями передачи инфекции COVID-19 являются воздушно-капельный и контактный. Для сдерживания распространения коронавирусной инфекции в Республике Беларусь приняты необходимые нормативные правовые акты, регламентирующие мероприятия по предупреждению распространения COVID-19. Кроме того, среди населения активно внедрялись меры по социальному дистанцированию, использованию средств защиты органов дыхания, соблюдению гигиены рук.

В этой связи на первом этапе исследования представляла интерес оценка влияния на уровень серопревалентности факторов риска, связанных с образом жизни, а также использованием общественным транспортом (по данным анкет участников).

Результаты оценки рисков, связанных с образом жизни, показали, что из 596 человек, ответивших на вопросы анкеты, 453 участника указали, что продолжают активный образ жизни и 143 отметили, что активность снижена (контакты ограничены). При этом доля серопозитивных лиц среди группы участников с активным образом жизни составила 67,8 % (95% ДИ 63,3–72,1), среди участников со сниженной активностью образа жизни — 60,1 % (95% ДИ 51,6–68,2).

Таблица 3 — Серопревалентность населения Брестской области к RBD-участку белка S SARS-CoV-2 на третьем этапе исследования

Административная территория	Количество участников			В том числе					
				женщины			мужчины		
	Все-го	Серо-позитивные	% (95 ДИ)	Все-го	Серопо-зитивные	% (95 ДИ)	Все-го	Серопози-тивные	% (95 ДИ)
г. Брест	155	129	83,2 (76,4–88,7)	108	92	85,2 (77,1–91,3)	47	37	78,7 (64,3–89,3)
Жабин-ковский район	94	78	83,0 (73,8–90,0)	67	55	82,1 (70,8–90,4)	27	23	85,2 (66,3–95,8)
Пинский район	105	84	80,0 (71,1–87,2)	66	52	78,8 (67,0–87,9)	39	32	82,1 (66,5–92,5)
Брестская область	354	291	82,2 (77,8–86,1)	241	199	82,6 (77,2–87,1)	113	92	81,4 (73,0–88,1)

Таблица 4 — Характеристика серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 в возрастных группах населения Брестской области

Возрастная группа	1-й этап			2-й этап			3-й этап		
	всего (n)	из них серопозитивные	серопревалентность % (95% ДИ)	всего (n)	из них серопозитивные	серопревалентность % (95% ДИ)	всего (n)	из них серопозитивные	серопревалентность % (95% ДИ)
1–9 лет	52	37	71,2 (56,9–82,9)	44	33	75,0 (60,0–86,8)	37	28	75,7 (58,8–88,2)
10–17 лет	54	42	77,8 (64,4–88,0)	50	39	78,0 (64,0–88,5)	43	34	79,1 (64,0–90,0)
1–17 лет	106	79	74,5 (65,1–82,5)	94	72	76,6 (66,7–84,7)	80	62	77,5 (66,8–86,1)
20–29 лет	66	49	74,2 (62,0–84,2)	44	34	77,3 (62,2–88,5)	33	28	84,9 (68,1–94,9)
30–39 лет	102	66	64,7 (54,6–73,9)	74	51	68,9 (57,1–79,2)	54	44	81,5 (68,6–90,8)
40–49 лет	89	62	69,7 (59,0–79,0)	72	50	69,4 (57,5–79,8)	46	39	84,8 (71,1–93,7)
50–59 лет	90	56	62,2 (51,4–72,2)	74	58	78,4 (67,3–87,1)	52	45	86,5 (74,2–94,4)
60–69 лет	71	36	50,7 (38,6–62,8)	55	39	70,9 (57,1–82,4)	44	36	81,8 (67,3–91,8)
70 лет и старше	59	35	58,3 (44,9–70,9)	54	37	68,5 (54,5–80,5)	35	30	85,7 (69,7–95,2)
18 и старше	498	317	63,7 (59,3–67,9)	390	278	71,3 (66,5–75,7)	274	229	83,6 (78,7–87,8)
Итого	604	396	65,6 (61,6–69,4)	484	350	72,3 (68,1–76,3)	354	291	82,2 (77,8–86,1)

Таблица 5 — Общая характеристика серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 среди профессиональных групп

Профессиональная группа	1-й этап			2-й этап			3-й этап		
	Всего (n)	Из них серопозитивные	Серопревалентность % (95% ДИ)	Всего (n)	Из них серопозитивные	Серопревалентность % (95% ДИ)	Всего (n)	Из них серопозитивные	Серопревалентность % (95% ДИ)
Здравоохранение	63	53	84,1 (72,7–92,1)	51	44	86,3 (73,7–94,3)	44	44	100 (93,4–100)
Общественное питание, торговля, сфера обслуживания, транспорт	73	52	71,2 (59,5–81,2)	56	43	76,8 (63,6–87,0)	36	31	86,1 (70,5–95,3)
Образование	43	29	67,4 (51,5–80,9)	32	21	65,6 (46,8–81,4)	26	20	76,9 (56,4–91,0)
Промышленные предприятия, бизнес	66	42	63,6 (50,9–75,1)	50	33	66 (51,2–78,8)	33	28	84,9 (68,1–94,9)
Прочие	67	37	55,2 (42,6–67,4)	54	39	72,2 (58,4–83,5)	32	23	71,9 (53,3–86,3)
Итого	312	213	68,3 (62,8–73,4)	243	180	74,1 (68,1–79,5)	171	146	85,4 (79,2–90,3)

Среди жителей г. Бреста в оценке рисков, связанных с образом жизни, приняли участие 295 человек: 225 указали, что продолжают активный образ жизни и 70 отметили, что активность снижена. Уровень серопревалентности в первой группе составил 55,7 % (95% ДИ 43,3–67,6), во второй — 63,6 % (95% ДИ 56,9–69,9).

Среди участников из Жабинковского района ( $n = 132$ ) указали, что продолжают активный образ жизни 100 человек и 32 отметили, что активность снижена. Доля серопозитивных лиц среди группы участников с активным образом жизни составила 71 % (95% ДИ 61,1–79,6), среди участников со сниженной активностью образа жизни — 71,9 % (95% ДИ 53,3–86,3).

В Пинском районе, согласно анкетным данным 169 участников, продолжают активный образ жизни 128 человек и снижена активность у 41. Уровень серопревалентности в первой группе составил 70,3 % (95% ДИ 61,6–78,1), во второй — 58,5 % (95% ДИ 42,1–73,7) (таблица 6).

Следующим этапом оценки рисков стало изучение уровня серопревалентности участников с учетом использования общественного транспорта. Полученные результаты не показали значимых различий доли серопозитивных лиц среди пользующихся общественным транс-

портом (часто или иногда) и среди участников, не использующих общественный транспорт (таблица 7).

**Заключение.** Проведенное продольное стратифицированное по возрасту популяционное исследование продемонстрировало высокий уровень серопревалентности населения Брестской области к RBD-участку S-белка SARS-CoV-2 уже на первом этапе исследования (конец февраля — начало марта 2021 г.), составивший 65,6 %, и его дальнейший рост ко второму и третьему этапам исследования (72,3 и 82,2% соответственно).

По результатам анализа серопревалентности в различных возрастных группах населения на первом этапе уровень серопревалентности среди детского населения был выше, чем среди взрослого, при этом наименьшая доля серопозитивных лиц была в возрастной группе 60–69 лет, а наибольшая — среди детей и подростков 10–17 лет. К третьему этапу доля серопозитивных лиц увеличилась во всех возрастных группах взрослого населения, максимальный уровень серопревалентности отмечен в возрастной группе 50–59 лет.

Важными факторами риска в распространении коронавирусной инфекции являются принадлежность к профессиональным группам, социальное поведение.

Таблица 6 — Результаты оценки рисков, связанных с образом жизни

Административная территория	Образ жизни	Всего участников	Из них серопозитивных	
			абс.	серопревалентность, % (95% ДИ)
г. Брест	Активность снижена (контакты ограничены)	70	39	55,7 (43,3–67,6)
	Активный образ жизни (контакты не ограничены)	225	143	63,6 (56,9–69,9)
Жабинковский район	Активность снижена (контакты ограничены)	32	23	71,9 (53,3–86,3)
	Активный образ жизни (контакты не ограничены)	100	74	71 (61,1–79,6)
Пинский район	Активность снижена (контакты ограничены)	41	24	58,5 (42,1–73,7)
	Активный образ жизни (контакты не ограничены)	128	90	70,3 (61,6–78,1)
Брестская область	Активность снижена (контакты ограничены)	143	86	60,1 (51,6–68,2)
	Активный образ жизни (контакты не ограничены)	453	307	67,8 (63,3–72,1)

Таблица 7 — Оценка серопозитивности с учетом использования общественного транспорта (среди участников Брестской области)

Использование общественного транспорта	Всего участников	Из них серопозитивных	
		абс.	серопревалентность, % (95% ДИ)
Да	331	217	65,6 (60,2–70,7)
Иногда	110	69	62,7 (53,0–71,8)
Нет	157	106	67,5 (59,6–74,8)



**Список цитированных источников**

1. Coronavirus resource centre [Electronic resource] // Johns Hopkins university and medicine . — JHU, 2022. — Mode of access: <https://coronavirus.jhu.edu/>. — Date of access: 31.05.2022.
2. Официальный Минздрав [Электронный ресурс]. — 2022. — Режим доступа: <https://t.me/s/minzdravbelarus>. — Дата доступа: 31.05.2022.
3. WHO Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. November 2020. — 2020. — 40 p.
4. Об изучении популяционного иммунитета населения Республики Беларусь к COVID-19 : приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 19.02.2021 г. № 167. — Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/informatsiya-o-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19.php>. — Дата доступа: 30.05.2022.
5. О проведении второго этапа изучения популяционного иммунитета к COVID-19 (совместное исследование с Всемирной организацией здравоохранения) : приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 31.05.2021 г. № 627. — Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/informatsiya-o-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19.php>. — Дата доступа: 30.05.2022.
6. О проведении третьего этапа изучения популяционного иммунитета к COVID-19 (совместное исследование с Всемирной организацией здравоохранения) : приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 14.09.2021 г. № 1110. — Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/informatsiya-o-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19.php>. — Дата доступа: 30.05.2022.
7. Калькулятор доверительных интервалов. — Mode of access: <https://measuringu.com/calculators/wald/>. — Date of access: 30.05.2022.
8. Калькулятор расчета статистической значимости различий. — Mode of access: <https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyborki>. — Date of access: 30.05.2022.

**Seroprevalence of the population of the brest region to the SARS-CoV-2 virus in 2021**

*Dashkevich A. M.<sup>1</sup>, Kolomiets N. D.<sup>2</sup>, Hlinskaya I. N.<sup>1</sup>, Samoilovich E. O.<sup>3</sup>, Kolodkina V. L.<sup>3</sup>, Yermolovich M. A.<sup>3</sup>, Grankov V. I.<sup>4</sup>, Dronina A. M.<sup>3</sup>, Karaban I. A.<sup>5</sup>, Tarasenko A. A.<sup>5</sup>, Sadoznikova G. V.<sup>6</sup>, Shilovich M. V.<sup>6</sup>*

<sup>1</sup> *State Institution “Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health”, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup> *State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>3</sup> *Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>4</sup> *WHO Country Office, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>5</sup> *Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>6</sup> *State Institution “Brest Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health”, Brest, Republic of Belarus*

The current COVID-19 pandemic, associated with the emergence of the new SARS-CoV-2 coronavirus, has affected virtually all aspects of life and led to serious demographic, economic and political changes in relations between countries. One of the most important conditions for containing the pandemic course of coronavirus infection was the formation of herd immunity in the population. Since the virus had not previously circulated in the population, it seemed important to understand the level of seroprevalence among different population groups and possible factors affecting this process.

**Keywords:** population immunity, seroprevalence, COVID-19, SARS-CoV-2 coronavirus, epidemic process.

*Поступила 27.06.2022*

УДК 159. 923:616.89-008.48-053.81

## СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С АКЦЕНТУАЦИЕЙ ХАРАКТЕРА

Давидовский С. В.<sup>2</sup>, Скугаревская М. М.<sup>1</sup>, Ибрагимова Ж. А.<sup>1</sup>, Ходосовская Е. В.<sup>1</sup>,  
Семерихина С. Е.<sup>1</sup>, Колесникова Т. С.<sup>1</sup>, Лугина С. В.<sup>3</sup>, Таболина А. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-  
практический центр психического здоровья»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Ведущим фактором развития расстройств адаптации у военнослужащих является пониженная стрессоустойчивость личности, которая часто встречается у лиц с акцентуацией характера. Проведенное исследование призывников с установленной по результатам обследования акцентуацией личностных черт ( $n = 115$ ) позволило выявить социально-психологические факторы, сопряженные с присутствием акцентуации личности: воспитание в неполной семье, где уровень наказаний был выше по сравнению с теми, кто воспитывался в полных семьях; меланхолический тип темперамента (отмечался у 63,6 % испытуемых с акцентуацией), низкий уровень интроверсии-экстраверсии, демонстративности и гипертимности. К психологу или психотерапевту чаще обращались те, у кого отмечался выраженный уровень возбудимости (согласно личностному опроснику Леонгарда — Шмишека): среднее значение у лиц, обратившихся за помощью, было значимо выше по сравнению с теми, кто за помощью не обращался.

**Ключевые слова:** призывник, темперамент, акцентуация характера, возбудимость.

**Введение.** Проблема психологической адаптации лиц призывного возраста к условиям военной службы является одной из центральных проблем военной психиатрии. Среди уволенных по состоянию здоровья военнослужащих лидируют психические расстройства и расстройства поведения [1], что обусловлено невозможностью справиться со значительно изменившимися жизненными обстоятельствами, тяготами военной службы. В клинической картине преобладают аффективные и поведенческие нарушения. По данным ранее проведенных исследований [2] ведущими факторами развития расстройств адаптации у военнослужащих являются пониженная преморбидная стрессоустойчивость личности и отягощенность психогенными ситуациями в родительской семье. Это требует проведения исследований, направленных на выявление предикторов психологической дезадаптации у военнослужащих, что будет способствовать лучшему отбору призывников, совершенствованию мероприятий по адаптации к военной службе и профилактике психических и поведенческих расстройств среди военнослужащих.

**Цель работы** — изучение социально-психологических особенностей лиц призывного возраста с акцентуацией характера.

**Материалы и методы.** В исследуемую выборку вошло 115 лиц мужского пола, проходивших стационарное обследование перед призывом на срочную военную службу в Республиканском научно-практическом центре психического здоровья, которым по результатам обследования была диагностирована акцентуация личностных черт (рубрика Z73.1 согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра). Средний возраст обследуемых составил 20,5 года (17; 25).

В процессе исследования оценивались социально-демографические данные (семейный статус, условия проживания, профессиональный статус, особенности и условия воспитания) и индивидуально-психологические характеристики с использованием личностного опросника Г. Айзенка и тест-опросника Г. Шмишека и К. Леонгарда. В процессе обработки исследовательских анкет некоторые социально-демографические данные отсутствовали, поэтому

в дальнейшем анализировались доли тех или иных признаков в выборке, которые в дальнейшем и сравнивались между собой.

Гипотеза о наличии статистической взаимосвязи между группами при анализе номинальных и порядковых переменных проверялась по критерию  $\chi^2$  с вычислением значимости по методу Монте-Карло, при анализе квазиколичественных переменных — по непараметрическому критерию Манна — Уитни. Для наглядности и удобства сравнения вычислялись также средние значения квазиколичественных переменных. Расчеты проводились с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 22.

Пациенты включались в исследование после получения письменного согласия, форма информированного согласия была утверждена на заседании комитета по этике Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Психического здоровья» от 24.09.2019 № 3.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице 1 представлено распределение призывников по возрасту.

Таблица 1 — Распределение призывников по возрасту

Возраст	Частота	Процент
17	1	1,0 %
18	9	8,6 %
19	27	26,0 %
20	15	14,4 %
21	16	15,4 %
22	21	20,2 %
23	8	7,7 %
24	5	4,8 %
25	2	1,9 %
Итого*	104	100,0 %

\*У 11 человек данные по возрасту отсутствовали.

Большинство исследуемых составили лица в возрасте 19–22 года (79 человек, или 76,0 %). Социально-демографические показатели у юношей и молодых мужчин (лиц старше 21 года), составляющих выборку, различались вследствие особенностей формирования семейного статуса, который не характерен для молодых людей до 20 лет. Поэтому были введены две возрастные подгруппы (до 21 года и 21 год и старше). Особенности семейного положения испытуемых отражены в таблице 2, в некоторых анкетах данные о семейном статусе отсутствовали, что и обусловило несоответ-

ствие количества обследуемых с исследованием семейного статуса.

Таблица 2 — Семейный статус лиц, включенных в исследование

Семейное положение	Вся выборка	До 21 года	21 год и старше
Количество	100	52	48
Женат	4,3 %	*0,0 %	*7,7 %
Холост	89,6 %	*96,2 %	*82,7 %
Совместное проживание без регистрации брака	6,1 %	3,8 %	9,6 %
Итого	100,0 %	100,0 %	100,0 %

\*Значимость на уровне  $p \leq 0,05$ .

Как следует из таблицы, большинство исследуемых, что было в первую очередь обусловлено возрастом испытуемых, являлись холостыми мужчинами. В подгруппе до 21 года их доля (96,2 %) значительно больше, чем в подгруппе молодых мужчин (82,7 %).

При анализе уровня образования выделялись две группы в целом по выборке — лица со средним специальным образованием и лица с высшим образованием, которые статистически значимо не различались между собой (44,8 и 35,2 %). Однако в выделенных возрастных группах наблюдалась резкая дифференциация этих образовательных категорий (таблица 3).

Таблица 3 — Уровень образования у лиц, включенных в исследование

Образование	Вся выборка	До 21 года	21 год и старше
Количество	95	46	49
Высшее	35,2 %	*0,0 %	*71,4 %
Общее среднее	9,5 %	15,2 %	6,1 %
Среднее специальное	44,8 %	*71,7 %	*14,3 %
Незаконченное высшее	10,5 %	13,1 %	8,2 %
Итого	100,0 %	100,0 %	100,0 %

\*Значимость на уровне  $p \leq 0,05$ .

Лица до 21 года имели преимущественно среднее специальное образование (71,7 %), лица 21 год и старше — преимущественно высшее образование (71,4 %).

Не было выявлено значимых различий между распределениями по профессиональному статусу, доля работающих среди лиц в возрасте 21 года и старше ожидаемо больше, чем в младшей возрастной группе (таблица 4).

Таблица 4 — Распределение по профессиональному статусу лиц, включенных в исследование

Профессиональный статус	Вся выборка	До 21 года	21 год и старше
Количество	101	51	50
Работает	73,2 %	64,7 %	80,0 %
Не работает	18,8 %	25,5 %	16,0 %
Студент/учащийся	8,0 %	9,8 %	4,0 %
Итого	100,0 %	100,0 %	100,0 %

В процессе исследования было установлено, что холостые мужчины проживают в основном с родителями или другими родственниками (в целом по выборке 86 человек, или 75,5 % от общего количества), небольшое количество мужчин живут одни (16 человек, или 14,0 %), что отражено в таблице 5.

Таблица 5 — Распределение по условиям проживания лиц, включенных в исследование

Условия проживания	Вся выборка	До 21 года	21 год и старше
Количество	103	51	52
С родителями	74,6 %	82,4 %	67,3 %
Один	14,0 %	13,7 %	13,5 %
С семьей	4,4 %	0	7,7 %
С партнером/сожителем	6,1 %	3,9 %	9,6 %
С другими родственниками	0,9 %	0	1,9 %
Итого	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Те, кто состоял в зарегистрированном или так называемом гражданском браке, проживали вместе с официальными или неофициальными женами, что в совокупности составило 10,5 %. Холостые мужчины проживали в основном с родителями или другими родственниками (в целом по выборке 86 человек или 75,4 % от общего количества). Небольшое количество исследуемых жили одни (16 человек, или 14,0 %). Распределения в возрастных группах носят тот же характер, статистически значимых различий между распределениями выявлено не было.

Большинство исследуемых воспитывалось в полной семье (75 человек, или 68,8 %), меньшая часть — в неполной семье (34 человека, или 31,2 %) (таблица 6).

Распределение характеристики «условия воспитания» в зависимости от принадлежности к возрасту (до 21 года или старше) носит тот же характер, что и во всей выборке.

Таблица 6 — Распределение характеристики «условия воспитания» у лиц призывного возраста

Тип семьи	Вся выборка	До 21 года	21 год и старше
Количество	100	48	52
Полная семья	68,8 %	67,4 %	69,2 %
Неполная семья	31,2 %	32,6 %	30,8 %
Итого*	100,0 %	100,0 %	100,0 %

\*Не включены лица, воспитывавшиеся отчимом и мачехой, другими родственниками.

Доли лиц, которых в детстве не наказывали и наказывали, отличались в зависимости от условий воспитания (полная или неполная семья). Доля тех, кого наказывали, выше при воспитании в неполной семье (61,8 % против 46,7 %), хотя эти наказания были в основном редкими (таблица 7).

Таблица 7 — Распределение по особенностям воспитания лиц, включенных в исследование

Особенности воспитания	Вся выборка	Полная семья	Неполная семья
Количество	109	75	34
Не наказывали	49,6 %	53,3 %	38,2 %
Наказывали	50,4 %	46,7 %	61,8 %
Редко	40,8 %	38,7 %	47,1 %
Часто	9,6 %	8,0 %	14,7 %
Всего	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Исследование типа темперамента с помощью опросника Г. Айзенка установило, что большинство исследуемых являлись меланхоликами (63,6 %), далее идут флегматики (17,3 %) и холерики (14,5 %). Сангвиников в выборке было всего 5 человек (4,6 %) (таблица 8).

Таблица 8 — Распределение по типам темперамента лиц, включенных в исследование

Тип темперамента	Вся выборка	Полная семья	Неполная семья
Количество	105	72	33
Меланхолик	63,6 %	65,3 %	54,5 %
Сангвиник	4,6 %	5,6 %	3,0 %
Флегматик	17,3 %	13,9 %	27,3 %
Холерик	14,5 %	15,2 %	15,2 %
Итого	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Значимой разницы между распределениями по типу темперамента не обнаружено. Можно отметить несколько большую долю флегма-



тиков среди лиц, выросших в неполной семье. Также не было выявлено значимой разницы между распределениями по уровню интроверсии-экстраверсии и нейротизма.

При анализе связи между фактом оказания специализированной (психологической, психотерапевтической, психиатрической, наркологической) помощи и некоторыми социально-демографическими и личностными характеристиками было установлено, что доля лиц, обратившихся за психологической или психотерапевтической помощью, значимо больше в старшей возрастной группе (34,0 % против 17,6 %) (таблица 9).

Таблица 9 — Количество лиц, которым оказывалась специализированная помощь

Тип помощи	До 21 года (51)		21 год и старше (50)	
	Количество	%	Количество	%
Обращение за помощью*	9	**17,6 %	17	**34,0 %
Посещение психиатра	7	13,7 %	5	10,0 %
Посещение нарколога	4	7,8 %	3	6,0 %

\*Обращение к психологу или психотерапевту;  
\*\*значимость на уровне  $p \leq 0,05$

При этом отмечался сдвиг в сторону повышения уровня возбудимости (согласно личностному опроснику Леонгарда — Шмишека) у лиц, обратившихся за психологической или психотерапевтической помощью (таблица 10).

Таблица 10 — Распределение по уровню возбудимости в зависимости от вида оказываемой помощи

Шкала возбудимости, балл	Обращение за помощью		Посещение психиатра	
	Да	Нет	Да	Нет
Количество	28	81	13	96
0–12	32,1 %	46,9 %	30,9 %	44,8 %
13–18	32,1 %	30,9 %	38,5 %	30,2 %
19–24	35,8 %	22,2 %	30,8 %	25,0 %
Среднее значение	*16,5	*13,7	15,5	14,2

\*Значимость различий на уровне  $p \leq 0,05$ .

Как следует из таблицы, доля лиц, у которых уровень возбудимости находился в диапазоне 19–24 балла (35,7 %), заметно выше, чем у тех, кто за помощью не обращался (22,2 %).

Кроме того, имеется значимое различие между средними значениями возбудимости у обратившихся (16,5) и не обратившихся (13,7) за помощью лиц. Похожий характер распределений имеет место и для лиц, посещавших психиатра.

При дальнейшем анализе рассматривались зависимости между типом темперамента и различными психологическими характеристиками.

Интроверсия-экстраверсия и нейротизм участвуют в определении типа темперамента, чем и объясняются полученные различия между распределениями. Было установлено, что меланхолик и флегматик склонны к интровертному типу личности, а сангвиник и холерик — к экстравертному, поэтому внутри этих пар почти нет значимых различий по интроверсии-экстраверсии (таблица 11).

Таблица 11 — Уровень «интроверсия-экстраверсия» в зависимости от типа темперамента

Интроверсия-экстраверсия*, балл	Меланхолик	Сангвиник	Флегматик	Холерик
Менее 5	31,3 % <sub>a</sub>	—	5,3 % <sub>b</sub>	—
5–9	32,9 % <sub>a</sub>	—	42,1 % <sub>a</sub>	—
10–14	32,9 % <sub>a</sub>	20,0 % <sub>a</sub>	52,6 % <sub>a</sub>	25,0 % <sub>a</sub>
15–19	2,9 % <sub>a</sub>	80,0 % <sub>b</sub>	—	68,8 % <sub>b</sub>
20–24	—	—	—	6,2 % <sub>b</sub>
Среднее значение	7,2	16,0	9,4	16,0

\*Индексы (a, b) показывают наличие различий на уровне  $p \leq 0,05$ .

По шкале нейротизма меланхолик и флегматик, сангвиник и холерик находятся по разные стороны, поэтому различия в каждой паре по показателю нейротизма существенны. В анализ не были включены сангвиники из-за малого их количества (5 человек) (таблица 12).

Таблица 12 — Уровень нейротизма в зависимости от типа темперамента

Нейротизм*, балл	Меланхолик	Сангвиник	Флегматик	Холерик
0–12	1,4 % <sub>a</sub>	100,0 % <sub>b</sub>	94,7 % <sub>b</sub>	—
13–18	48,6 % <sub>a</sub>	—	—	56,2 % <sub>a</sub>
19–24	50,0 % <sub>a</sub>	—	5,3 % <sub>c</sub>	43,8 % <sub>a, b</sub>
Среднее значение	17,8	6,0	9,7	18,2

\*Индексы a, b показывают наличие различий на уровне  $p \leq 0,05$ .

По демонстративности особое положение занимали меланхолики, у которых этот показатель низкий: почти все распределение сосредоточено в категории 0–12 баллов (таблица 13).

Таблица 13 — Уровень демонстративности в зависимости от типа темперамента

Демонстративность*, балл	Меланхолик	Сангвиник	Флегматик	Холерик
0–12	94,1 % <sub>a</sub>	60,0 % <sub>b</sub>	73,7 % <sub>b</sub>	62,5 % <sub>b</sub>
13–18	5,9 % <sub>a</sub>	20,0 % <sub>a,b</sub>	21,1 % <sub>b</sub>	31,2 % <sub>b</sub>
19–24	0,0 % <sub>a</sub>	20,0 % <sub>b</sub>	5,2 % <sub>a,b</sub>	6,3 % <sub>b</sub>
Среднее значение	8,3	12,8	11,3	11,6

\*Индексы а, б показывают наличие различий на уровне  $p \leq 0,05$ .

Распределение для меланхоликов значительно отличается от распределений для всех остальных типов темперамента, так же как и среднее значение.

По возбудимости в особом положении находятся флегматики, поскольку у них этот показатель самый низкий (таблица 14).

Таблица 14 — Уровень возбудимости в зависимости от типа темперамента

Возбудимость*, балл	Меланхолик	Сангвиник	Флегматик	Холерик
0–12	35,3 % <sub>a</sub>	80,0 % <sub>b</sub>	73,7 % <sub>b</sub>	18,8 % <sub>a</sub>
13–18	38,2 % <sub>a</sub>	—	15,8 % <sub>a</sub>	37,4 % <sub>a</sub>
19–24	26,5 % <sub>a,b</sub>	20,0 % <sub>a,b</sub>	10,5 % <sub>b</sub>	43,8 % <sub>a</sub>
Среднее значение	15,5	11,4	9,2	17,3

\*Индексы а, б показывают наличие различий на уровне  $p \leq 0,05$ .

Значимых различий между распределениями по уровню застревания нет, хотя у флегматиков можно отметить высокую долю (52,6 %) лиц с низким уровнем застревания (0–12 баллов) и несколько меньшее среднее значение по сравнению с меланхоликами и холериками (таблица 15).

Таблица 15 — Уровень застревания в зависимости от типа темперамента

Застревание, балл	Меланхолик	Сангвиник	Флегматик	Холерик
0–12	36,8 % <sub>a</sub>	60,0 % <sub>a</sub>	52,6 % <sub>a</sub>	25,0 % <sub>a</sub>

Окончание табл. 15

Застревание, балл	Меланхолик	Сангвиник	Флегматик	Холерик
13–18	52,9 % <sub>a</sub>	40,0 % <sub>a</sub>	47,4 % <sub>a</sub>	62,5 % <sub>a</sub>
19–24	10,3 % <sub>a</sub>	—	—	12,5 % <sub>a</sub>
Среднее значение	14,4	12,0	13,0	14,9

По гипертимности в особом положении оказываются меланхолики, у которых этот показатель значительно ниже, чем у лиц с другими типами темперамента (таблица 16).

Таблица 16 — Уровень гипертимности в зависимости от типа темперамента

Гипертимность*, балл	Меланхолик	Сангвиник	Флегматик	Холерик
0–12	92,7 % <sub>a</sub>	40,0 % <sub>b</sub>	31,6 % <sub>b</sub>	31,2 % <sub>b</sub>
13–18	4,4 % <sub>a</sub>	40,0 % <sub>b</sub>	42,1 % <sub>b</sub>	43,8 % <sub>b</sub>
19–24	2,9 % <sub>a</sub>	20,0 % <sub>a,b</sub>	26,3 % <sub>b</sub>	25,0 % <sub>b</sub>
Среднее значение	6,8	15,0 %	15,9 %	16,1

\*Индексы а, б показывают наличие различий на уровне  $p \leq 0,05$ .

Подавляющее большинство меланхоликов (92,4 %) имеют гипертимность в диапазоне 0–12 баллов, причем среднее значение равняется 6,8.

У сангвиников, флегматиков и холериков отмечается низкий уровень дистимности, в то время как у меланхоликов выраженной дистимности нет, все категории встречаются примерно с одинаковой частотой (таблица 17).

Таблица 17 — Уровень дистимности в зависимости от типа темперамента

Дистимность*, балл	Меланхолик	Сангвиник	Флегматик	Холерик
0–12	30,8 % <sub>a</sub>	100,0 % <sub>b</sub>	84,2 % <sub>b</sub>	75,0 % <sub>b</sub>
13–18	36,8 % <sub>a</sub>	—	10,5 % <sub>b</sub>	25,0 % <sub>a,b</sub>
19–24	32,4 % <sub>a</sub>	—	5,3 % <sub>b</sub>	—
Среднее значение	16,4	7,8	9,2	10,9

\*Индексы а, б показывают наличие различий на уровне  $p \leq 0,05$ .

Низкой тревожностью отличаются сангвиники, на втором месте — флегматики (таблица 18).

Таблица 18 — Уровень тревожности в зависимости от типа темперамента

Тревожность*	Меланхолик	Сангвиник	Флегматик	Холерик
0–12	50,0 % <sub>a</sub>	100,0 % <sub>b</sub>	73,7 % <sub>a, b</sub>	56,2 % <sub>a, b</sub>
13–18	33,8 % <sub>a</sub>	—	26,3 % <sub>a</sub>	31,3 % <sub>a</sub>
19–24	16,2 % <sub>a</sub>	—	—	12,5 % <sub>a</sub>
Среднее значение	13,4	6,6	8,2	11,4

\*Индексы a, b показывают наличие различий на уровне  $p \leq 0,05$ .

Высокую циклотимность имеют холерики, распределение для которых значимо отличается от трех остальных распределений. Между последними значимых различий не установлено (таблица 19).

Таблица 19 — Уровень циклотимности в зависимости от типа темперамента

Циклотимность*, балл	Меланхолик	Сангвиник	Флегматик	Холерик
0–12	41,2 % <sub>a</sub>	40,0 % <sub>a</sub>	63,2 % <sub>a</sub>	0,0 % <sub>b</sub>
13–18	51,5 % <sub>a</sub>	40,0 % <sub>a</sub>	36,8 % <sub>a</sub>	62,5 % <sub>a</sub>
19–24	7,3 % <sub>a, b</sub>	20,0 % <sub>b, c</sub>	0,0 % <sub>a</sub>	37,5 % <sub>c</sub>
Среднее значение	14,0	12,6	11,8	18,9

\*Индексы a, b показывают наличие различий на уровне  $p \leq 0,05$ .

По характеристикам педантичности, экзальтированности, эмотивности значимой разницы между типами темперамента не отмечалось.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что большинство исследуемых (89,6 %) не состоят в браке, проживают с родителями (74,6 %), чаще имеют среднее специальное (44,8 %) или высшее (35,2 %) образование и в основном работают (73,2 %), что характерно для молодых лиц в возрасте до 21 года.

Среди лиц призывного возраста с диагностированным расстройством акцентуации характера около трети (31,2 %) испытуемых выросли в неполной семье. Доли лиц, которых в детстве не наказывали и наказывали, отличались в зависимости от условий воспитания в полной и неполной семье. Доля тех, кого наказывали, выше при воспитании в неполной семье (61,8 % против 46,7 %), т. е. для лиц, воспитанных в неполных семьях, чаще характерно наличие наказаний, что, по-видимому,

негативно сказывалось на их психоэмоциональном состоянии. Воспитание в неполной семье сопряжено с нарушением базовых потребностей ребенка в безопасности и часто может быть сопряжено с различными видами насилия по отношению к нему, что и отражено в данном исследовании. Это и могло быть фактором, обуславливающим формирование акцентуаций характера у испытуемых.

Среди испытуемых преобладали меланхолики (63,6 %), для которых было характерно наличие низкого уровня интроверсии-экстраверсии, демонстративности, гипертимности. Для меланхоликов характерны ранимость, нерешительность, пессимистичность, склонность переживать проблемы внутри себя. При неблагоприятных условиях эти черты могут способствовать формированию замкнутого, боязливого, тревожного, склонного к тяжелым внутренним переживаниям таких жизненных обстоятельств, которые вовсе этого не заслуживают, что и нашло отражение при исследовании черт характера испытуемых.

К психологу или психотерапевту за помощью обращались 29 человек (25,9 %), посетили психиатра 12 человек (11,6 %), нарколога — 7 человек (6,3 %). У тех, кто обращался к психологу или психотерапевту, оказался выше уровень возбудимости: среднее значение у лиц, обратившихся за помощью, значимо выше, чем у тех, кто за помощью не обращался (соответственно 16,5 и 13,7 %). Таким образом, можно отметить, что для лиц с повышенной возбудимостью характерно наличие проблем в общении и трудности в общении с окружающими, что и могло послужить причиной обращения за специализированной медицинской помощью.

**Заключение.** Воспитание в неполной семье сопряжено с повышенным уровнем наказания и может являться фактором, обуславливающим формирование акцентуаций характера.

Среди призывников с установленной акцентуацией личностных черт по результатам психиатрического освидетельствования на предмет годности к военной службе характерно преобладание лиц с меланхолическим типом темперамента с низким уровнем интроверсии-экстраверсии, демонстративности и гипертимности.

Для лиц с акцентуацией характера, обращающихся за медицинской помощью к врачу психотерапевту или психиатру-наркологу, характерно наличие повышенного уровня возбудимости, согласно личностному опроснику Леонгарда — Шмишека.

## Список цитированных источников

1. The relationship between personality and the response to acute psychological stress / Y. Xin [et al.] // Sci Rep. — 2017. — Dec. 4. — Vol. 7. — P. 16906. — doi: 10.1038/s41598-017-17053-2.
2. Lecic-Tosevski, D. Stress and personality / D. Lecic-Tosevski, O. Vukovic, J. Stepanovic. // Psychiatriki. — 2011. — Vol. 22 (4). — P. 290–297.

## Socio-psychological features of persons of military age with character accentuation

*Davidovskiy S. V.<sup>2</sup>, Skuhareuskaya M. M.<sup>1</sup>, Ibragimova Zh. A.<sup>1</sup>, Chodosovskaya L. V.<sup>1</sup>, Semirykhina S. V.<sup>1</sup>, Kalesnikava T. S.<sup>1</sup>, Lugina S. V.<sup>3</sup>, Tabolina A. A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>3</sup>State Institution “Republik research and practice mental health center”, Minsk, Republic of Belarus

The leading factors in the development of adaptation disorders in military personnel are reduced premorbid stress resistance of the individual. A study of people with accentuation showed that they are characterized by upbringing in an incomplete family, where the level of punishment was higher, in contrast to upbringing in complete families. Among them, persons with a melancholic type of temperament prevailed (63.6 %), with a low level of introversion-extroversion, ostentation and hyperthymia. Those who had a higher level of excitability turned to a psychologist or psychotherapist more often.

**Keywords:** conscript, temperament, accentuation of personality traits, excitability.

Поступила 23.06.2022

УДК 616.8-008.615-07:616.98:578.834.1

## СОЦИАЛЬНО-СТРЕССОВАЯ ПРОБЛЕМАТИКА ВСЛЕДСТВИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Толканец С. В.<sup>1</sup>, Бронская К. В.<sup>2</sup>, Гаврилюк Е. Н.<sup>2</sup>, Мицура В. М.<sup>2</sup>, Кравченко Д. В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

**Реферат.** Проведен анализ факторов социального окружения среди 114 пациентов. Полученные в результате исследования данные указывают на значимость фактора коронавирусной инфекции в четырех выделенных клинических группах и на его вклад в развитие социально-стрессовых расстройств, это позволяет рассматривать эпидемию COVID-19 как медико-социальное явление, что необходимо учитывать при реабилитации населения в период пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** пандемия COVID-19, социально-стрессовые расстройства, пограничные психические расстройства.

**Введение.** Многочисленными исследованиями установлен широкий круг расстройств, вызванных пандемией COVID-19. Установлено

непосредственное влияние собственно коронавируса, вызывающего энцефалическую реакцию с психоневрологическими расстройствами.



Пандемия новой коронавирусной инфекции породила чрезвычайную ситуацию. Помимо антропогенного действия она оказала существенное влияние на психическое здоровье. Любые чрезвычайные ситуации вызывают социальное напряжение у населения, резкое изменение жизненного уклада (страх заболевания, потеря близких людей), повышают тревожность, что выражается в формировании социально-стрессовых расстройств.

Существует учение о социально-стрессовых расстройствах при всех чрезвычайных ситуациях [1]. Социально-стрессовые расстройства развиваются у большого числа жителей разных стран при изменении массового сознания и привычного образа жизни. Это было подтверждено при изучении психического здоровья у сельского взрослого населения, пострадавшего от аварии на ЧАЭС. При изучении «чернобыльского стресса» помимо фактора радиационной опасности установлена важная роль иных факторов — социальной-экономического, бытового, семейного, производственного, которые также влияют на адаптацию населения [2].

В отличие от чернобыльской катастрофы фактор радиационной опасности был опосредован и имел информационную природу, ситуация с пандемией COVID-19 обусловила непосредственную угрозу жизни и усугубилась эффектом противоэпидемических мероприятий, таких как масочно-перчаточный режим, ограничение передвижения, опасения потери работы и прочее, что в начале эпидемии вызвало массовую психогению. Постоянно нагнетаемый тревожный информационный фон с повторением негативных фактов и повышенным психологическим давлением, введение режима самоизоляции вызвал всплеск психических расстройств у населения, что уже подтверждается постоянно обновляющимися данными из Китая, Италии и США [3].

Согласно невыборочному опросу населения США, проведенному Американской ассоциацией психологов (АРА), почти половина опрошенных испытывают серьезный уровень тревоги и 40 % опасаются, что сами или их близкие могут заболеть COVID-19 в тяжелой форме и умереть [4]. Число выписанных рецептов на анксиолитические препараты только за месяц (с 15 февраля по 15 марта 2020 г.) выросло на 34,1 %, а назначение антидепрессантов и снотворных средств увеличилось на 18,6 и 14,8 % соответственно.

Введенный на некоторых территориях США карантин привел к существенному стрес-

су, продолжительность которого коррелирует с развитием симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [5].

Симптомы фрустрации, страха, чувство одиночества, социальной отгороженности и отчуждения, разочарования и бесперспективности, ожидание угрозы, оживление негативных переживаний из прошлой жизни (флешбеки), яркие образные представления о собственном заражении коронавирусной инфекцией, ночные кошмары, бессонница, раздражительность и вспышки гнева, домашнее насилие, поведение избегания, иррациональные поступки, включая покупку оружия и военной амуниции, и импульсивные решения бегства из находящихся на карантине населенных пунктов — вот неполный список симптомов ПТСР, массово наблюдающихся сейчас в США и являющихся значимыми факторами риска для развития хронического ПТСР. Известно, что примерно каждый 10-й человек, находившийся в очаге эпидемии SARS в 2003 г., через год соответствовал диагностическим критериям ПСТР. Аналогичные данные поступают и из других стран [6].

Длительная социальная изоляция и постоянные объяснения ее необходимости способствуют длительной тревоге и истощению механизмов психологической защиты. С учетом указанных факторов и риска развития тревожных опасений в связи с экономическим кризисом целесообразно рассматривать эпидемию коронавирусной инфекции как медико-социальное явление [7].

В текущих публикациях прослеживается очевидная патогенная роль фактора коронавирусной инфекции на психическое здоровье, без учета иных факторов социального окружения. Изучается синдромальная оценка без анализа нозологии. Притом, что именно последнее необходимо для построения лечебных и реабилитационных программ.

При проведении исследований необходимо рассматривать здоровье населения в период пандемии COVID-19 с учетом патогенных факторов социально-экологического окружения. Методология должна базироваться на изучении факторов социально-экологического неблагополучия с выделением ведущих, несущих патогенный потенциал, а также на оценке психического здоровья, в том числе нозологии. И это необходимо для оптимизации работы по реабилитации населения в период пандемии COVID-19.

**Цель работы** — изучение психического здоровья вследствие стресса, ассоциированного с коронавирусной инфекцией.

**Материалы и методы.** Предпосылками к методике исследования послужили исследования по социально-стрессовой проблематике скрининга сельского взрослого населения, пострадавшего от аварии на чернобыльской АЭС, проводимые в ГФ НИКИ РМиЭ (Гомельского филиала научно-исследовательского института радиационной медицины и эндокринологии) в 1992–2000 гг.

Разработан основной инструмент для исследования — квантифицированная карта с включением социально-средовых характеристик и нозологической оценки психической и соматической патологии.

Все обследованные разделены на следующие группы: первичное обращение в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» по поводу озабоченности состоянием здоровья в связи с COVID-19 (основная группа — ОГ); практически здоровых, занимающихся физическим оздоровлением (контрольная группа — КГ); страдающих соматической патологией, находящихся на лечении в терапевтическом отделении ГКБ № 4 (группа соматической патологии в стационаре — СПС); и находящихся на наблюдении в учреждении «ГОКПБ» (группа с нервно-психическими расстройствами — НПР). Предусматривалась изучение тревожности по опроснику Gad-7.

Обоснование выделения групп. Основная группа (ОГ) с первичным обращением в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» — 39 пациентов, стигматизированных фактором COVID-19, в возрасте от 20 до 76 лет (средний возраст — 42 года), мужчин — 11, женщин — 28. Все осмотрены психотерапевтом с нозологической квалификацией рубрики F (нервно-психические расстройства). Соматическая патология присутствует у 20 пациентов (50 %) в степени субкомпенсации. В ОГ из 39 пациентов перенесли коронаинфекцию 35, 14 (40 %) пациентов — в форме пневмонии, в форме назофарингита — 18 (51 %), с энцефалической реакцией — 1 мужчина (51 год) с гипертонической болезнью, без актуальных психопатологических симптомов. У 2 пациентов

отмечены иные проявления. Не болело COVID-19 4 пациента (10 %).

Контрольная группа (КГ) составила 12 пациентов в возрасте 24–44 лет (средний возраст 31,7), занимающихся оздоровительным плаванием (мужчин — 5, женщин — 7). При осмотре психотерапевтом актуальная психопатология отсутствует. Соматическая патология в прошлом — у 4 пациентов, в актуальной форме — у одного. Перенесли коронавирусную инфекцию 4 пациента в форме пневмонии (40 %), 6 пациентов (60 %) — в форме назофарингита. Не болели COVID-19 два пациента (17 %).

Группа с соматической патологией в стационаре (СПС) — 13 пациентов (мужчин — 6, женщин — 7). Возраст 20–86 лет (средний — 53,5). Осмотрены психоневрологом. Актуальной психопатологии не выявлено. Все пациенты лечились в терапевтическом отделении, главным образом с сердечно-сосудистой патологией. Возраст 20–86 лет (средний 53,5 лет). Осмотрены психоневрологом. Актуальной психопатологии не выявлено. Перенесли коронавирусную инфекцию 13 пациентов. Четверо (31 %) — в форме пневмонии, 5 — в форме назофарингита (38 %), 4 пациента (31 %) имели иные проявления.

Четвертую группу (НПР) составили 50 пациентов с нервно-психическими расстройствами непсихотического (пограничного) уровня (мужчин — 14, женщин — 36) с консультативного приема психотерапевта (нуждающиеся в медико-профилактической помощи). Почти все пациенты получают поддерживающее лечение. В группе НПР не болело коронавирусной инфекцией 14 пациентов (28 %). Болели в форме пневмонии — 11 (31 %), в форме назофарингита — 21 (58 %), в иных формах — 4 пациента (11 %).

Полученные данные обработаны с помощью вариационной статистики с определением t-критерия Стюдента.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице 1 представлено ранжирование в баллах факторов социального окружения.

Таблица 1 — Анализ внешне-средовых и социальных факторов в группах (баллы)

Фактор	ОГ	КГ	СПС	НПР
Социально-экономическая ситуация	3,87	3,45	3,1	4,35
Производственные обстоятельства	2,76	2,36	2,5	3,20
Материальное положение	4,13	4,36	5,1	3,88
Коронавирусная инфекция	3,35	4,09	4,2	3,41
Семейно-бытовой фактор	4,87	4,72	4,6	5,13
Экологическое окружение	2,11	2,0	1,7	1,74

Из таблицы следует, что в совокупности во всех группах превалирует значимость главным образом семейно-бытового фактора.

Последующие ранговые места занимают факторы материального положения и социально-экономический (2-е ранговое место в группе НПР). В группе СПС первое место по значимости занимает фактор материального положения. 3–4 места в ранговой иерархии занимает коронавирусный фактор. В контрольной группе (КГ), где отсутствуют нервно-психические расстройства, сравнительно с основной группой (ОГ) статистически значимы различия по фактору коронавирусной инфекции. Средовые факторы в ОГ превалируют и оттесняют инфекционно-эпидемический на 4-е место, что может отражать протективные аспекты окружения (стабильность, устойчивость) в ситуации стресса. Относительно высокий (3-е место) ранг фактора инфекционной опасности в контрольной группе (КГ) согласуется с осознанной мотивацией к укреплению и закаливанию в условиях эпидемического напряжения у лиц с более высоким образовательным уровнем (75 % имеют высшее образование).

В группе НПР сравнительно с КГ обнаруживается тенденция к снижению веса фактора коронавирусной инфекции. Однотипный ранг фактора коронавирусной инфекции в ОГ и группе НПР обнаруживает их сходство по стрессовому генезу.

Из материалов следует, что, несмотря на известный резонанс в социуме пандемии, в клинических группах превалируют обстоятельства близкого окружения, материального характера, оттесняя значение фактора коронавирусной инфекции, что может быть истолковано в контексте борьбы со стрессом. Факт занижения рангового места фактора коронавирусной инфекции свидетельствует об известном привыкании к такой ситуации, игнорированию реальной опасности для здоровья и жизни, замещению страха мотивами мобилизации, выживания.

При сравнении чернобыльского периода с доминантой фактора радиационной опасности в отсутствие реальной угрозы здоровью субпо-

ровыми дозами радиации с настоящей ситуацией определяется противоположная иерархия факторов социального окружения, когда в массовом сознании нивелируется реальная угроза здоровью и жизни. Это может снижать эффективность профилактической работы.

Нозологическая квалификация представлена в таблице 2.

В основной группе диагностированы: органическое расстройство (астеническое, тревожное) (F06) — у 3 пациентов (8 %), один пациент (3 %) с дистимией (F 34.1). Остальные 35 пациентов отнесены к психореактивным и невротическим (F41–45): 18 пациентов (46 %) с тревожным расстройством, у 2 пациентов (5 %) — расстройство адаптации; один пациент (3 %) — с неврастенией; 14 пациентов (35 %) — с соматоформными расстройствами.

В группах КГ и СПС невротоподобная патология не определялась.

В группе НПР численность органической патологии (F06.) составила 11 пациентов (22 %), с ремиссионной эндогенной психической патологией — 15 пациентов (22 %), с тревожными расстройствами — 13 пациентов (26 %). Лица с тревожными психореактивными расстройствами (F43.) — 13 пациентов (26 %)кратно превышают численность однотипной группы в ОГ (5 %).

Из сопоставления следует, что в группе НПР больше пациентов с большим сроком болезни (эндогенные, органические) и психореактивных форм, что согласуется с характером их наблюдения (консультативная группа). В группе ОГ больше собственно тревожных (46 % против 26 %) и соматоформных расстройств (в отсутствие таковых в группе НПР). Значительная доля тревожных расстройств тяготеет к формату генерализованного тревожного расстройства. С одной стороны, это связано со стрессовым (психореактивным) радикалом, с другой — с неразвернутой симптоматикой, предпочтительно в форме соматической тревоги (мотив обращения к интернистам). С последним согласуется и абсолютное превалирование соматоформных расстройств (в отсутствие таковых в группе НПР), так как одним

Таблица 2 — Нозологическая квалификация (%)

Группа	Шифр по МКБ-10, %										
	F06	F21	F31	F32	F33	F34	F41	F43	F45.3	F48.0	F45
ОГ	8	—	—	—	—	3	46	5	—	3	35
КГ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
СПС	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
НПР	22	2	2	2	8	8	26	26	2	2	—

из критериев является известный временной критерий.

Психопатологические характеристики. Ведущий синдромом в ОГ является тревожный — у 31 пациента, у 10 — астенический. В КГ психопатологические симптомы не регистрируются. В группе СПС ведущим является астенический (соматогенная астения у 5 пациентов, церебрастения — у 6). В группе НПР превалирует тревога (у 26 пациентов), на другом месте — депрессивный синдром — у 15, астенический — у 11 (собственно астения у невротических пациентов, церебрастения у 5 пациентов). Таким образом, тревожность ожидаемо преобладает в группах ОГ и НПР в связи с присущей этим группам сквозного синдрома тревоги. В группе СПС преобладает астения (соматогенная, церебрастенический вариант). За фасадом ведущей тревожной симптоматики в группе ОГ следуют (синдромально) аллопатии (у 9 пациентов), что согласуется с соматической тревогой и соматоформными расстройствами. Синдромальные характеристики в группах патогенетически согласуются с нозологией: тревожные симптомы соответствуют психореактивным расстройствам, аллопатии — соматоформным расстройствам, депрессивные — расстройствам аффективного спектра, церебрастения — с психоорганическим синдромом, энцефалопатией.

Таблица 3 — Шкала вегетативной дисфункции (А. М. Вейн) и тревожности GAD-7 (баллы)

Группа	Шкала	
	Вегетативная дисфункция	Тревожность
ОГ	42,5	10
КГ	22	1,8
СПС	24	7,9
НПР	27	7,8

При сравнениях по опроснику А. М. Вейна между КГ и НПР значимых различий не выявлено, при остальных сравнениях выявлены значимые различия. При сравнениях по GAD-7 между ОГ и СПС, ОГ и НПР значимых различий не установлено. При остальных сравнениях выявлены значимые различия ( $p < 0,001$ ).

Во всех сравниваемых группах уровень вегетативной дисфункции превышал максимально нормативный уровень в 15 баллов. Тревожность в КГ низкая, не доходит до критического порога в 7 баллов. В остальных группах превышает 7 баллов. Высокий уровень вегетативной дисфункции сопутствует тревожному

аффекту как в группе НПР, так и в особенности в ОГ. Это согласуется с раздражением лимбико-ретикулярного комплекса и иллюстрирует сопряженность тревожного аффекта и вегетативной дисфункции.

Выделение групп отражает клинико-патогенетические характеристики. Основная группа отличается стигматизацией, стрессовым радикалом вследствие эпидемиологической обстановки, с другой стороны, повышением значимости психометрических факторов окружения в контексте защитной мобилизации в интересах совладания, устойчивости. Значимость социума оттесняет фактор коронавирусной инфекции, что, с одной стороны, характеризует привыкание, снижение остроты восприятия, с другой — нивелирует реальную угрозу здоровью и жизни. Это контрастирует с поведением фактора радиационной опасности в 1990 г., который доминировал в ряду факторов социума. Следствием продолжительной тревоги, напряжения адаптивных механизмов является развитие патологии, главным образом в виде развития психореактивных нарушений (расстройств адаптации, тревожных расстройств).

Контрольная группа представлена лицами, занимающимися оздоровительным плаванием. Эта группа характеризовалась отсутствием психопатологических расстройств, сбалансированным вегетативным обеспечением, известной стрессоустойчивостью, компенсацией имеющейся соматической патологии. Психометрия имеет сходство в поведении параметров с другими группами, отличаясь известной значимостью фактора коронавирусной инфекции. Это находит объяснение мотивацией укрепления здоровья у лиц с высоким образовательным уровнем при осознании актуальности эпидемии.

Группа с соматической патологией в стационаре характеризовалась относительно низким образовательным уровнем, старшим возрастом, декомпенсацией давней соматической патологии, сниженной мотивацией к оздоровлению. Психопатологических расстройств в группе не установлено. Уровни тревожности и вегетативной дисфункций не критичны и заняли промежуточное место.

Группа пациентов с нервно-психическими расстройствами, обращающихся в консультативном порядке к психотерапевту, характеризуется продолжительным сроком наблюдения, компенсацией тревожных расстройств, ремиссионными вариантами непсихотической эндогенной патологии. Социометрические параметры сходны с таковыми в основной группе.



**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Социально-стрессовая проблематика в период новой коронавирусной инфекции характеризуется преобладанием обыденных факторов окружения и социума. Среди обследованного населения наблюдается нивелирование актуальности фактора коронавирусной инфекции, который представляет реальную угрозу здоровью и жизни.

2. Психометрические и психофизиологические параметры согласуются с патогенезом и

обосновывают выделение клинических групп при проведении исследования.

3. Нозологическая квалификация в большей мере, чем синдромальная, расширит возможности патогенетической терапии нервно-психических расстройств в период новой коронавирусной инфекции.

4. Восприятие населением фактора коронавирусной инфекции в период пандемии COVID-19 заслуживает отдельного детального рассмотрения и дальнейшего подробного изучения.

### Список цитированных источников

1. Александровский, Ю. А. Социально-стрессовые расстройства // Российский медицинский журнал — 1996. — № 3 (11). — С. 689–694.
2. Бронский, В. И. Приспособительные психофизиологические механизмы и психосоматическое здоровье критических групп населения на радиоактивно загрязненных территориях / В. И. Бронский. — Гомель : ИММС НАНБ, 1999. — 182 с.
3. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed / Y.-T. Xiang [et al.] // The Lancet Psychiatry. — 2020. — № 7 (3). — P. 228–229. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30046-8.
4. Schwartz, B. J. New Poll: COVID-19 Impacting Mental Well-Being: Americans Feeling Anxious, Especially for Loved Ones / B. J. Schwartz // APA News releases. — 2020. — March 25.
5. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence / S. K. Brooks [et al.] // Lancet. — 2020. — № 395 (10227). — P. 912–920.
6. Risk factors for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in SARS survivors / I. W. Mak [et al.] // Gen. Hosp. Psychiatry. — 2010. — № 32 (6). — P. 590–598. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2010.07.007.
7. Осколкова, С. Н. Амбулаторные случаи психических нарушений в период коронавирусной эпидемии COVID-19 / С. Н. Осколкова // Психиатрия. — 2020. — № 18 (3). — С. 49–57.

## Social and stress problems Following by new coronavirus infection

*Tolkanets S. V.<sup>1</sup>, Bronskaya K. V.<sup>2</sup>, Gavriilyuk E. N.<sup>2</sup>, Mitsura V. M.<sup>2</sup>, Kravchenko D. V.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution “Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology”,  
Gomel, Gomel, Republic of Belarus*

The analysis of factors of the social environment was carried out in 114 people. The factor of coronavirus infection is included into the hierarchy of the components of society, being significant in four identified clinical groups and makes a stressful contribution, which allows us to consider the Covid-19 epidemic as a medical and social phenomenon, in the concept of social stress disorders. The features of social stress in clinical groups and the interests of the rehabilitation of the population are considered.

**Keywords:** Covid-19 pandemic, social stress disorder, borderline mental disorder.

*Поступила 27.09.2022*

УДК [613.292+613.287.5]-026.86

## ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КЛАТРАТОВ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА С ПЕПТИДАМИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Журихина Л. Н.<sup>1</sup>, Цыганков В. Г.<sup>1</sup>, Курченко В. П.<sup>2</sup>, Головач Т. Н.<sup>2</sup>,  
Бондарук А. М.<sup>1</sup>, Свинтилова Т. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Белорусский государственный университет,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Получены экспериментальные образцы клатратов β-циклодекстрина с пептидами сыровоточных белков молока, что подтверждено результатами термогравиметрического анализа. По результатам токсиколого-гигиенической оценки на *Tetrahymena pyriformis* клатраты β-циклодекстрина с пептидами сыровоточных белков молока являются малотоксичными.

**Ключевые слова:** циклодекстрины, пептиды гидролизата сыровоточных белков коровьего молока, клатраты, токсиколого-гигиеническая оценка, *Tetrahymena pyriformis*.

**Введение.** Впервые циклодекстрины были обнаружены в 1891 г. М. А. Villiers. В дальнейшем большой вклад в исследование циклодекстринов внес F. Schardinger [1].

Циклодекстрины (ЦД) — природные циклические олигосахариды. Все ЦД представляют собой белые кристаллические порошки, практически не имеющие вкуса, плавящиеся с разложением при температурах 260–300 °С [2].

Структурные формулы ЦД представлены на рисунке 1.

Наиболее интересное и практически значимое свойство ЦД — способность образовывать комплексы включения типа «хозяин—гость». «Хозяином» называют молекулы ЦД с внутренней гидрофобной полостью, а «гостем» — молекулу, которая входит в эту полость и задерживается там за счет межмолеку-

лярных сил (рисунок 2). При образовании комплексов включения происходит вытеснение молекул воды из полости ЦД в результате встраивания в полость ЦД соответствующей молекулы вещества «гостя» [4].

При комплексообразовании с ЦД молекулы вещества «гостя» переходят в наноструктурированное («инкапсулированное») состояние, при котором каждая молекула субстрата, размещается в полости нативной или модифицированной молекулы ЦД [1, 2]. Это вызывает значимые изменения физико-химических свойств молекул связываемого ЦД вещества: увеличивается стабильность соединений, чувствительных к воздействию кислорода или света; изменяется реакционная способность и активность молекул субстрата; происходит стабилизация легко лету-

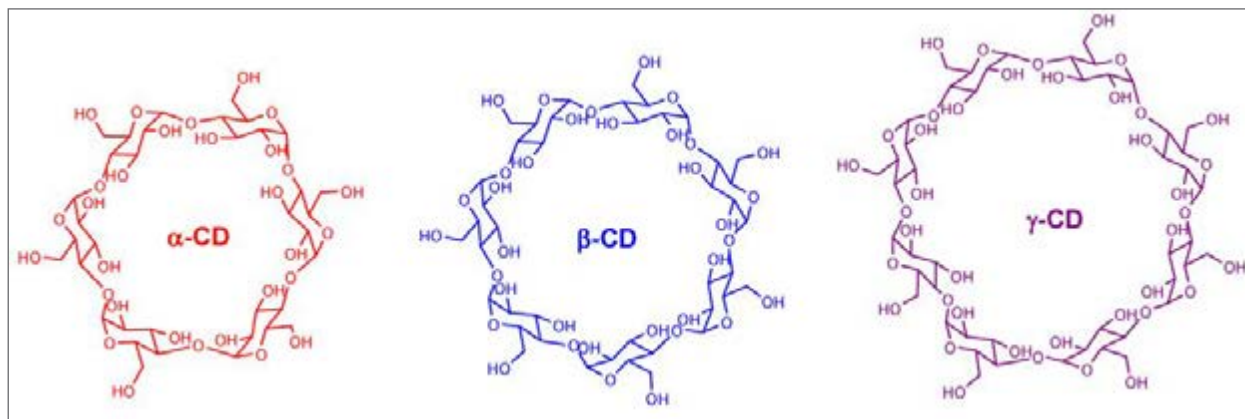


Рисунок 1 — Структурные формулы α-, β-, γ-циклодекстринов [3]

чих соединений; увеличивается растворимость ряда веществ; реализуется возможность перевода жидкостей в порошкообразную форму; повышается устойчивость субстрата к биодegradации микроорганизмами; маскируются неприятные запахи и вкус; изменяется цвет или интенсивность окраски соединений; может наблюдаться каталитическая активность ЦД [1, 2, 5, 6]. Такие свойства ЦД и их производных делает их пригодными к применению в аналитической химии, сельском хозяйстве, фармацевтике, пищевом и косметическом производстве.

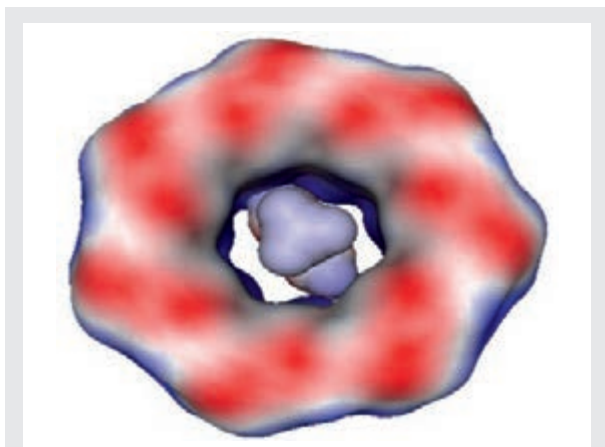


Рисунок 2 — Комплекс включения типа «гость–хозяин» [1]

Широкое применение комплексов ЦД с биологически активными веществами может получить для нутрицевтивной поддержки медицинской помощи. Под нутрицевтивной поддержкой медицинской помощи понимают процесс обеспечения полноценного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи. Нутрицевтивная поддержка включает в себя: энтеральное питание специальными смесями перорально (напиток, дополнение к диетическому питанию), энтеральное питание через зонд, частичное или полное парентеральное питание, энтеральное + парентеральное питание.

Ферментативные гидролизаты белков молока являются ценным пищевым продуктом для нутрицевтивной поддержки медицинской помощи. Наиболее доступным является белковое сырье, полученное в результате переработки молочной сыворотки — побочного продукта производства сыра и казеина. Гидролизованые белки молока содержат низкомолекулярные пептиды, благодаря которым они обладают иммуномодулирующим, гипотензивным, антиоксидантным, антимикробным действием.

Для дальнейшего продвижения полученных комплексов в медицинскую практику необходимо иметь токсиколого-гигиенические данные о безопасности данных соединений.

**Цель работы** — проведение токсиколого-гигиенической оценки на *Tetrahymena pyriformis* в остром и подостром экспериментах полученных экспериментальных образцов клатратов  $\beta$ -циклодекстрина с пептидами гидролизата сывороточных белков молока.

**Материалы и методы.** В работе использовали концентрат сывороточных белков молока (КСБ-УФ-80, ТУ ВУ 100377914.550-2008), фермент Alcalase® 2.4L (КФ 3.4.21.62, алкалаза — протеаза из *Bacillus licheniformis*, активность 2,4 ЕА/г; «Sigma», США), ацетонитрил (HPLC Gradientgrade, Fisher Chemical), ледяную уксусную кислоту (ХЧ, ГОСТ 61-75, АО «Реахим»),  $\beta$ -циклодекстрин («Sigma», США).

Для получения ферментативного гидролизата молочной сыворотки готовили 5%-е растворы молочной сыворотки в фосфатном буфере (рН 7,4); полученные растворы центрифугировали для удаления нерастворимых частиц при 10 000 об/мин в течение 30 мин; надосадочную жидкость использовали для гидролиза. Ферментативное расщепление проводили при соотношении фермент/субстрат 5 %, температуре 50 °С, активной кислотности среды 7,4 ед. рН в течение 2 ч при гидролизе молочной сыворотки. Для фракционирования гидролизатов применяли фильтры Spin-X UF Concentrator 20 (Corning, Англия) с разделяющей способностью 5 кДа. Пробы замораживали при минус 20 °С для последующего анализа. Содержание общего азота в образцах молочной сыворотки, их гидролизатов и ультрафильтратов определяли по СТБ ISO 8968-1-2008, массовую долю сухого вещества по ГОСТ 3626-76. Результаты исследований представляли как среднее арифметическое значение трех независимых экспериментов.

Состав пептидов гидролизата белков сыворотки молока анализировали методом хромато-масс-спектрометрии. Для достижения концентрации белка, равной 100 мкг/мл, образцы смешивали с раствором, содержащим ацетонитрил, воду и муравьиную кислоту в объемном соотношении 47,5:47,5:5,0. Полученные растворы подвергали ультразвуковой обработке продолжительностью 15 мин, далее центрифугировали при 10000 г в течение 15 мин, фильтровали в хроматографические вials с применением полипропиленовых фильтров (диаметр пор 0,45 мкм; Carl Roth, Германия). Для записи масс-спектров исполь-

зовали хромато-масс-спектрометрическую систему Agilent 1290 с масс-спектрометрическим детектором высокого разрешения Q-TOF 6550 в режиме положительной электроспрей ионизации (ESI<sup>+</sup>). ВЭЖХ-анализ проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1290 (Agilent, США) с применением колонки Hypersil Gold (100Ч2,1 мм, 1,9 мкм, Agilent, США). Колонку уравнивали 0,1%-м водным раствором муравьиной кислоты. Разделение образцов осуществляли с использованием линейного градиента ацетонитрила 5–95 % в течение 55 мин при температуре 45 °С; скорость потока подвижной фазы — 200 мкл/мин; объем пробы — 15 мкл; детекцию проводили при 230 и 280 нм. Параметры источника ионизации: температура газа — 290 °С; поток газа — 12 л/мин; температура оболочечного газа — 325 °С; поток оболочечного газа — 9 л/мин. Напряжение на фрагменторе устанавливали равным 150 В; диапазон регистрации спектров составлял 100–3200 м/з (соотношение массы к заряду).

Для получения комплексов включения β-циклодекстрина с пептидами сывороточных белков молока готовили раствор, содержащий β-ЦД и ультрафильтрат гидролизата в массовом соотношении 2:1. Полученный раствор циклического олигосахариды и гидролизата инкубировали в течение 4 ч при температуре 50 °С в условиях постоянного перемешивания (200 об/мин). Для последующего анализа образцы клатратов лиофильно высушивали при температуре минус 53 °С, давлении 0,1 атм в течение 24–48 ч.

Определение параметров термической деградации экспериментальных образцов клатратов β-ЦД с гидролизатами осуществляли с использованием термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на приборе TGA/DSC1 (Mettler Toledo, Швейцария). Расчет эффективной энергии активации (E<sub>a</sub>) проводили в соответствии с методом Бройдо по кривым ТГА. Навеска материала составляла 20 мг, разре-

ние — 1 мкг; ТГА/ДСК-анализ проводили в температурном диапазоне 30–600 °С, скорость подъема температуры составляла 5 °С/мин, точность контроля температуры ±2 °С.

Токсиколого-гигиеническую оценку клатратов β-циклодекстрина с пептидами молока на *T. pyriformis* осуществляли согласно инструкции по применению № 034-1215, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 07.04.2016 [7]. Исследование проводили на *T. pyriformis* в стационарной фазе роста, поддерживаемой в стандартной питательной среде при 25 °С.

Расчет токсикологических параметров производили исходя из анализа выживаемости тест-объекта в остром и подостром экспериментах. Рассчитывались показатели, характеризующие токсичность исследуемых объектов в остром и подостром экспериментах: ЛД<sub>16</sub> (доза, вызывающая гибель 16 % особей), ЛД<sub>50</sub> (средняя смертельная доза), ЛД<sub>84</sub> (доза, вызывающая гибель 84 % особей), К<sub>кумуляция</sub> (коэффициент кумуляции). Результаты исследований представлялись как среднее арифметическое значение трех независимых экспериментов с определением стандартной ошибки.

Отнесение к классу опасности производили по показателю, значение которого было наиболее высоким (таблица 1).

**Результаты и их обсуждение.** Сравнительное исследование пептидного состава гидролизатов молочной сыворотки на основании содержания общего белка в соответствующих ультрафильтратах, а также данных хромато-масс-спектрометрии показало, что степень протеолиза в образцах гидролизатов молочной сыворотки достигает 37,2 % при содержании пептидной фракции (*m<sub>r</sub>* ≤ 5 кДа) 39,0 %. Полученные данные указывают на увеличение доли расщепленного белкового компонента в образце гидролизата сывороточных белков в 1,6 раза в расчете на степень протеолиза / содержание пептидной фракции (таблица 2).

Таблица 1 — Гигиеническая классификация объектов по результатам изучения их токсичности на *Tetrahymena pyriformis*

Показатель токсичности	Классы по убывающей степени токсичности				
	1-й чрезвычайно опасные	2-й высоко опасные	3-й умеренно опасные	4-й мало опасные	5-й неопасные
ЛД <sub>50</sub> , мг/мл	менее 0,1	0,1–1,0	1,1–20	21–50	более 50
К <sub>кумуляция</sub>	менее 0,1	0,10–0,30	0,31–0,49	0,50–1,0	более 1,0



Таблица 2 — Характеристика пептидного состава образцов молочной сыворотки

Название образца	Содержание низкомолекулярной белковой фракции с $m_r \leq 5$ кДа, %	Степень протеолиза, %	Характеристика пептидной фракции (согласно хромато-масс-спектрометрии)
Молочная сыворотка (контроль)	1,0	0	—
Гидролизованная молочная сыворотка	39,0	37,2	Выявлены пептиды с $m_r < 1500$ Да, преобладают пептиды с $m_r \approx 680$ Да

На рисунке 3, согласно данным ВЭЖХ-МС, представлены пептиды, полученные после гидролиза сывороточных белков. В сравнении с составом белков сыворотки молока по данным хромато-масс-спектрометрии обнаружены отличия в составе пептидной фракции гидролизата в диапазоне 100–1500 Да, как видно из рисунка 3б. В гидролизованной молочной сыворотке выявлены пептиды с молекулярной массой до 1500 Да. Полученные результаты свидетельствуют о максимальной длине пептидов в составе 13–14 аминокислотных остатков.

В составе 20 г комплекса  $\beta$ -циклодекстрина с пептидами гидролизатов белков молока содержится 13,33 г циклодекстрина и 6,67 г пептидов (соотношение 2:1).

С целью подтверждения образования клатратов  $\beta$ -ЦД с пептидами сыворотки использо-

вали термогравиметрический анализ. Он основан на фиксации изменения массы исследуемого образца при увеличении температуры в определенном диапазоне с установленной скоростью. В таблице 3 представлена сравнительная характеристика параметров термического разложения исследованных препаратов.

Согласно расчетам энергии активации ( $E_a$ ) для механических смесей и клатратов показано увеличение  $E_a$  в 1,4–1,6 по сравнению с образцами гидролизатов молочной сыворотки. Наблюдается стабилизация смеси пептидов молока в составе механических смесей и комплексов включения с  $\beta$ -ЦД.

Острую токсичность клатратов  $\beta$ -циклодекстрина с пептидами сывороточных белков молока определяли с помощью одноклеточных организмов инфузорий *T. pyriformis*. При иссле-

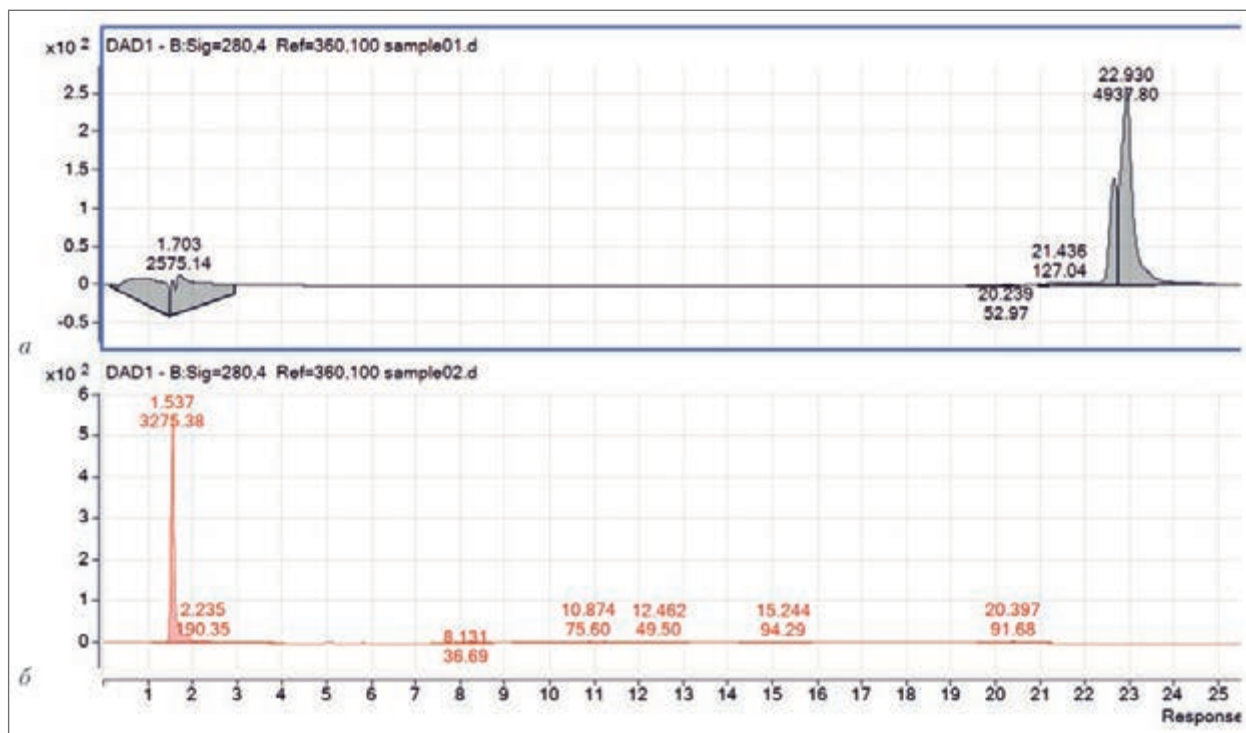


Рисунок 3 — ВЭЖХ-профиль белков молочной сыворотки (а) и ультрафильтрата гидролизованной молочной сыворотки (б)

Таблица 3 — Сравнительный анализ параметров термического разложения контрольных образцов гидролизатов и клатрата β-ЦД с гидролизатом молочной сыворотки

Наименование образца, условия образования комплекса (Т, °С)	Температура максимальной скорости деструкции (TVmax), °С	Максимальная скорость деструкции (Vmax), мг/°С	Количество образца в системе при TVmax, % от исходного содержания	Энергия активации (Ea), кДж/моль
Гидролизат молочной сыворотки (ГМС)	268,3	0,029	80,9	76
Механическая смесь (ГМС : β-ЦД = 1:2)	297,5	0,29	68,8	118
Комплекс включения (ГМС : β-ЦД = 1:2)	305,1	0,15	55,6	105

довании токсичности клатратов β-циклодекстрина с пептидами сывороточных белков молока в остром эксперименте в 1 мл среды с 100 000 инфузорий в стационарной фазе роста вносили следующие дозы: 50, 100, 150, 200, 250, 300 мг. Время экспозиции проб с простейшими при определении острой токсичности составило 5 ч.

Через 5 ч инкубации клатратов в концентрации 50 мг/мл численность инфузорий не отличалась от контрольного уровня (летальность составила 0 %), 100 мг/мл — снизилась

на 8 %, 150 мг/мл — снизилась на 17 %, 200 мг/мл — снизилась на 29–31 %, 250 мг/мл — снизилась на 40 %, 300 мг/мл — снизилась на 54 % по сравнению с контрольным уровнем.

Популяция *T. pyriformis* в остром эксперименте в контрольной пробе и в питательной среде, содержащей клатраты в концентрациях 100, 200 и 300 мг/мл продемонстрированы соответственно на рисунках 4–7 (фотографии под микроскопом при увеличении объектив 10, окуляр 10).

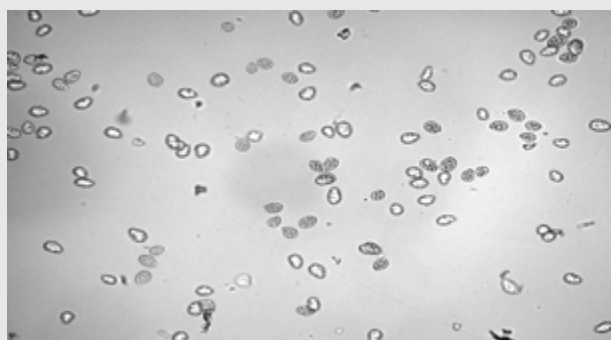


Рисунок 4 — Популяция *T. pyriformis* в остром эксперименте (5 ч), контроль

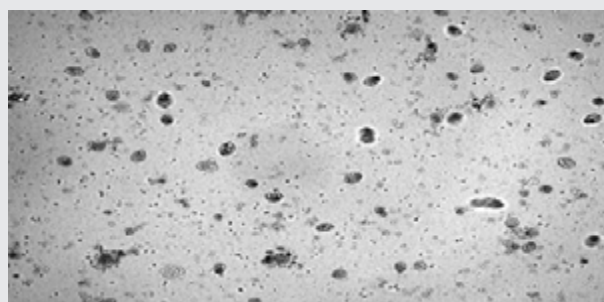


Рисунок 6 — Популяция *T. pyriformis* в остром эксперименте (5 ч), в среде, содержащей клатраты (200 мг/мл)

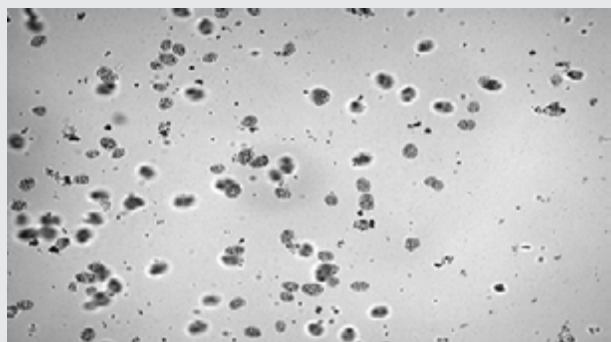


Рисунок 5 — Популяция *T. pyriformis* в остром эксперименте (5 ч), в среде, содержащей клатраты (100 мг/мл)

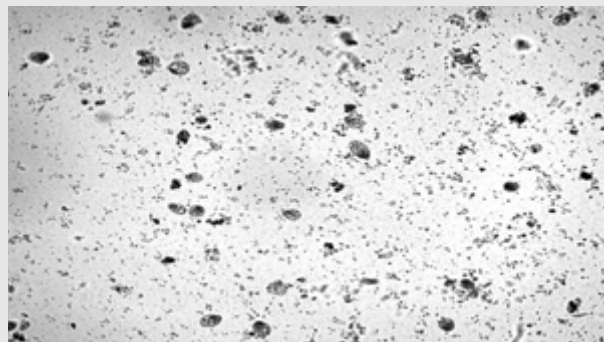


Рисунок 7 — Популяция *T. pyriformis* в остром эксперименте (5 ч), в среде, содержащей клатраты (300 мг/мл)

При исследовании подострой токсичности (время экспозиции 24 ч) клатратов  $\beta$ -ЦД с пептидами сывороточных белков молока наблюдалось усиление токсического эффекта по ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>84</sub> по сравнению с такового острого эксперимента. Так, в пробах, содержащих 100 мг/мл клатрата, летальность простейших составила 12 %, 150 мг/мл — 31 %, 200 мг/мл — 62–78 %, 250 мг/мл — 92 %, 300 мг/мл — 95 %.

Методом пробит-анализа летальности инфузорий рассчитаны параметры острой и подострой токсичности клатратов  $\beta$ -ЦД с пептидами сывороточных белков молока (таблица 4).

Токсиколого-гигиеническая оценка клатратов  $\beta$ -циклодекстрина с пептидами сывороточных белков молока в остром и подостром экспериментах на *Tetrahymena pyriformis* показала, что по среднесмертельной дозе он относится к 5 классу токсичности (является нетоксичным), а по коэффициенту кумуляции — к 4 классу токсичности (является малотоксичным).

**Заключение.** Получены опытные образцы глубоких ферментативных гидролизатов белков молочной сыворотки, представленные продуктами протеолиза с молекулярной массой до 1500 Да, соответствующей пептидам длиной до 13–14 аминокислотных остатков, а также обогащенные фракцией пептидов, включающих 6–8 аминокислотных остатков. Получены экспериментальные образцы клатратов  $\beta$ -циклодекстрина с пептидами сывороточных белков молока, что подтверждено результатами термогравиметрического анализа. По результатам токсиколого-гигиенической оценки на *Tetrahymena pyriformis* клатраты  $\beta$ -циклодекстрина с пептидами сывороточных белков молока относятся к 4 классу токсичности (является малотоксичными). Разработанные образцы клатратов  $\beta$ -циклодекстрина с пептидами сывороточных белков молока в дальнейшем могут использоваться для нутрицевтивной поддержки медицинской помощи и специализированной пищевой продукции.

Таблица 4 — Параметры токсичности клатратов  $\beta$ -циклодекстрина с пептидами сывороточных белков молока по результатам оценки на *T. pyriformis*

Показатель токсичности	Величина токсичности	Класс токсичности
Острая токсичность		
ЛД <sub>16</sub> , мг/мл	151,91 ± 0,38	—
ЛД <sub>50</sub> , мг/мл	277,25 ± 1,30	5
ЛД <sub>84</sub> , мг/мл	402,58 ± 1,13	—
Подострая токсичность		
ЛД <sub>16</sub> , мг/мл	111,20 ± 4,19	—
ЛД <sub>50</sub> , мг/мл	173,23 ± 9,94	—
ЛД <sub>84</sub> , мг/мл	235,26 ± 0,61	—
Ккум <sub>acuta</sub>	0,62	4

### Список цитированных источников

1. Природные циклические олигосахариды — циклодекстрины, в системах доставки лекарств / П. Ю. Федорова [и др.] // Междунар. журнал экспериментального образования. — 2011. — № 11. — С. 125–126.
2. Cyclodextrins — the molecular container / S. K. Das [et al.] // Res. J. of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. — 2013. — Vol. 4, № 2. — P. 1694–1720.
3. Dodziuk, H. Cyclodextrins and Their Complexes. Chemistry, Analytical Methods, Applications / H. Dodziuk. — Warsaw: Willey-VCH, Weinheim, 2006. — 504 p.
4. Frumming, K. Cyclodextrins in Pharmacy / K. Frumming, J. Szejtli. — Dordrecht–Boston: Kluwer Academic Publishers, 1994. — 218 p.
5. Dardeer, H.M. Importance of cyclodextrins into inclusion complexes / H. M. Dardeer // Int. J. of Advanced Research. — 2014. — Vol. 2, № 4. — P. 414–428.
6. Maazaoui, R. Applications of cyclodextrins: formation of inclusion complexes and their characterization / R. Maazaoui, R. Abderrahim // Int. J. of Advanced Research. — 2015. — Vol. 3, № 2. — P. 757–781.
7. Методы экспресс-оценки безвредности биологически активных добавок к пище, являющихся источниками аминокислот, витаминов и минеральных веществ, на *Tetrahymena pyriformis*: инструкция по применению № 034-1215 : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 07.04.2016 г. / авт.-сост. Л. Н. Журихина, А. М. Бондарук, Т. С. Осипова. — Минск, 2015. — 25 с.

## Toxicological and hygienic evaluation of $\beta$ -cyclodextrin clathrates with cow's milk peptides

Zhurikhina L. N.<sup>1</sup>, Tsygankov V. G.<sup>1</sup>, Kurchenko V. P.<sup>2</sup>, Halavach T. N.<sup>2</sup>,  
Bondaruk A. M.<sup>1</sup>, Svintilova T. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican unitary enterprise "Scientific practical centre of hygiene",  
Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Experimental samples of  $\beta$ -cyclodextrin clathrates with milk whey protein peptides were obtained, which was confirmed by the results of thermogravimetric analysis. According to the results of a toxicological and hygienic evaluation on *Tetrahymena pyriformis*,  $\beta$ -cyclodextrin clathrates with milk whey protein peptides are low-toxic.

**Keywords:** cyclodextrins, peptides of cow's milk whey protein hydrolysate, clathrates, toxicological and hygienic evaluation, *Tetrahymena pyriformis*.

Поступила 23.05.2022

УДК 616.36-002-022.6:578.891-032.363.3-036.2-084(476)

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ ПУТЕМ ПЕРЕДАЧИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛИЗУЕМОЙ СТРАТЕГИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В БЕЛАРУСИ

Высоцкая В. С.<sup>1</sup>, Коломиец Н. Д.<sup>2</sup>, Глинская И. Н.<sup>1</sup>, Романова О. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

**Реферат.** В настоящее время вирусные гепатиты (ВГ) продолжают представлять значимую медико-социальную проблему для здравоохранения стран мира. Высокая заболеваемость, вовлечение в эпидемический процесс лиц трудоспособного возраста, высокий потенциал хронизации и риск малигнизации патологии, существенные экономические расходы государств на лечение — аспекты, которые определяют медицинскую, эпидемиологическую, социальную и экономическую значимость данной инфекционной патологии.

Вместе с тем результаты глобальной борьбы с вирусным гепатитом В, достигнутые благодаря вакцинации в рамках национальных программ вакцинации, возможность достижения практически полной эрадикации вируса гепатита С при помощи противовирусной терапии формируют широкий интерес исследователей к вопросам эпидемиологии и профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи.

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты, гепатит В (ГВ), гепатит С (ГС), вакцинация, профилактика.

**Введение.** Инфекции, вызываемые вирусами гепатита В и С, являются одними из широко распространенных и сохраняют позицию глобальной проблемы здравоохранения большинства стран мира. По оценкам ВОЗ, в 2019 г.

в мире насчитывалось 296 млн человек, живущих с хроническим ГВ (ХГВ) и более 58 млн человек, живущих с хроническим ГС (ХГС). Оценочное количество человек, погибающих ежегодно от ГВ и его последствий, близко





к 1 млн. Риск хронизации для ГВ с возрастом снижается: при перинатальном заражении он достигает 90 %, при заражении в возрасте до 5 лет — 25–35 %, а при заражении взрослых — менее 10 %. У 70 % (55–85 %), инфицированных вирусом ГС, развивается хроническая инфекция, при которой риск развития цирроза печени в течение следующих 20 лет составляет от 15 до 30 % [1, 2, 3, 4]. Количество смертей сопоставимо с туберкулезом (1,5 млн случаев в 2018 г.) и даже выше, чем в случае СПИДа (690 000 смертей в 2019 г.) [3].

Программа Устойчивого развития ООН до 2030 г. в качестве одной из целей включает борьбу с гепатитом. В 2016 г. в рамках Глобальной стратегии здравоохранения в отношении ГВ были установлены цели на 2020 и 2030 гг.: снизить число новых случаев ХГВ на 30 % к 2020 г., которое соответствует распространенности HBsAg в 1 % среди детей в возрасте 5 лет, и достигнуть 0,1 % — к 2030 г. В настоящее время достигнут один из контрольных показателей элиминации ГВ — в 2019 г. в мире доля детей в возрасте до 5 лет, страдающих ХГВ, сократилась до менее 1 %, тогда как в десятилетия, предшествовавшие внедрению вакцинации (т. е. с 1980 до начала 2000-х гг.) этот показатель составлял порядка 5 %. Этот успех был достигнут в целом ряде регионов, за исключением Африки к югу от Сахары [5, 6].

Открытие Харви Дж. Альтером, Майклом Хоутоном и Чарльзом М. Райсом — Нобелевскими лауреатами по физиологии и медицине 2020 г. — вируса гепатита С (ВГС) проложило путь к разработке эффективных противовирусных препаратов. Доступ к лечению ГС, несмотря на положительную динамику, остается весьма ограниченным. В 2019 г. в мире из 58 млн носителей ВГС о своем диагнозе знали только 15,2 млн человек (21 %); при этом к началу 2020 г. курс лечения противовирусными препаратами прямого действия прошли только 9,4 млн, что составило около 62 % от диагностированных носителей хронической инфекции ГС. Для достижения поставленной к 2030 г. цели по обеспечению лечением не менее 80 % инфицированных ВГС требуется сделать еще очень многое [2].

На современном этапе важнейшими компонентами стратегии элиминации в отношении гепатитов В и С в практическом здравоохранении являются действенное проведение эффективных санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на прерывание путей передачи вирусов, поддержание оптимальных уровней охвата вакцинацией против ГВ целевых групп населения, своевременная диагностика и современная противовирусная терапия.

**Цель работы** — оценка течения эпидемиологического процесса вирусных гепатитов В и С в условиях стратегии профилактики, реализуемой в Республике Беларусь.

**Материалы и методы.** Оценка показателей заболеваемости ГВ и ГС у населения Республики Беларусь проводили по данным форм государственной статистической отчетности «Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях», «Отчет о проведенных профилактических прививках», приложения 3 «Обобщенная информация об эпидемиологической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам» к Санитарным нормам и правилам «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и распространения вирусных гепатитов».

Обработка данных и анализ результатов проводились с использованием методов эпидемиологической диагностики: ретроспективный эпидемиологический анализ, описательно-оценочные методы, статистический метод. Учитывались абсолютное число зарегистрированных случаев, заболеваемость (на 100 тыс. населения) острыми и хроническими формами, а также «носительство» HBsAg вируса гепатита В (ВГВ) и anti-HCV вируса гепатита С (ВГС) как в целом по Республике Беларусь, так и в различных возрастных группах. Данные исследований заносились и анализировались в таблицах MS Excel 2010. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica V.10.0 (Statsoft, США). Оценка достоверности многолетней тенденции проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена Rs. Статистически значимой считалась 95%-я вероятность различий ( $\alpha = 0,05$ ). Скорость изменения показателей оценивали по темпу прироста. Эпидемиологическую тенденцию считали стабильной при Тпр./сн. от 0 до  $\pm 0,99$  %, умеренной при Тпр./сн. от  $\pm 1$  % до  $\pm 4,99$  %, выраженной — от  $\pm 5$  % и выше.

**Результаты и их обсуждение.** За анализируемый 20-летний период с 2002 по 2021 г. в стране ежегодно в среднем регистрировалось около 7 тыс. случаев гепатитов с парентеральным путем передачи (ПВГ), средний показатель заболеваемости ПВГ составил — 72,8 случаев на 100 тыс. населения. Максимальный уровень заболеваемости был зарегистрирован в 2006 г. — 105,8 случаев на 100 тыс. населения, минимальный — в 2020 г. — 23,7 случаев на 100 тыс. населения. 96 % случаев ПВГ приходится на хронические и латентно текущие формы, которые и поддерживают циркуляцию

вирусов ГВ и ГС в популяции. Отмечена выраженная тенденция к снижению суммарной заболеваемости всеми нозологическими формами ПВГ с темпом 5,5 % ( $p < 0,05$ ) в год (рисунок 1). Расчет динамики заболеваемости ПВГ без учета показателей 2020–2021 гг. выявил наличие умеренной тенденции к снижению (Тсн. = -3,8 %). В 2021 г. прирост заболеваемости обусловлен ростом заболеваемости ХГС на 16,6 % ( $p < 0,05$ ). Заболеваемость ХГВ, острыми формами ГС (ОГС) и ГВ (ОГВ) достоверно не изменилась.

В многолетней динамике заболеваемости по отдельным нозологическим формам гепатитов отмечается умеренная тенденция к росту для ХГС со средним темпом прироста (Тпр.), равным +2,2 % и стабильная многолетняя эпидемическая тенденция для ХГВ (Тпр. = +0,6 %), наряду с выраженным снижением уровней выявления бессимптомного носительства маркеров ВГС (Тсн. = -10,32 %) и ВГВ (Тсн. = -11,97 %). Для ОГС и ОГВ также характерна выраженная тенденция к снижению заболеваемости (Тсн. = -5,6 и -13,4 % соответственно) (рисунок 2).

За период наблюдения с 2002 г. в этиологической структуре гепатитов преобладает ВГС, составляя с 2008 г. более 70 %. Удельный вес скрытых форм ГВ закономерно снижается и составляет в 2020–2021 гг. около 3–4 %, для

ГС — 8–11 %. Доля острых форм гепатитов минимальная и с 2016 г. не достигает 2 %.

Хронические и латентно текущие формы гепатитов преобладают и поддерживают циркуляцию вирусов в популяции. Так, на один регистрируемый случай ОГВ в 2017–2021 гг. приходилось 17,28 случаев суммарного количества зарегистрированных форм «носительство HBsAg + ХГВ», что в 2,65 раза превышает аналогичное соотношение в 2002–2006 гг. (1:6,53); на один регистрируемый случай ОГС в 2017–2021 гг. приходилось 49,43 случаев суммарного количества зарегистрированных форм «носительство antiHCV + ХГС», что находится на уровне аналогичного соотношения в 2002–2006 гг. (1:50,56) (рисунок 3).

Вакцинопрофилактика ГВ в Республике Беларусь начала осуществляться с 1993 г. поэтапно, с акцентом на отдельных возрастных и социальных группах населения, подверженных наибольшему риску инфицирования (медицинские работники, имеющие контакт с биологическим материалом при осуществлении профессиональной деятельности, доноры крови и ее компонентов). С 2000 г. начала реализовываться тактика 3-дозовой вакцинации всех новорожденных (сначала в первые 24 ч жизни, затем в первые 12 ч жизни) и определенных групп (не привитые подростки 13 лет, отдельные профессиональные группы, лица

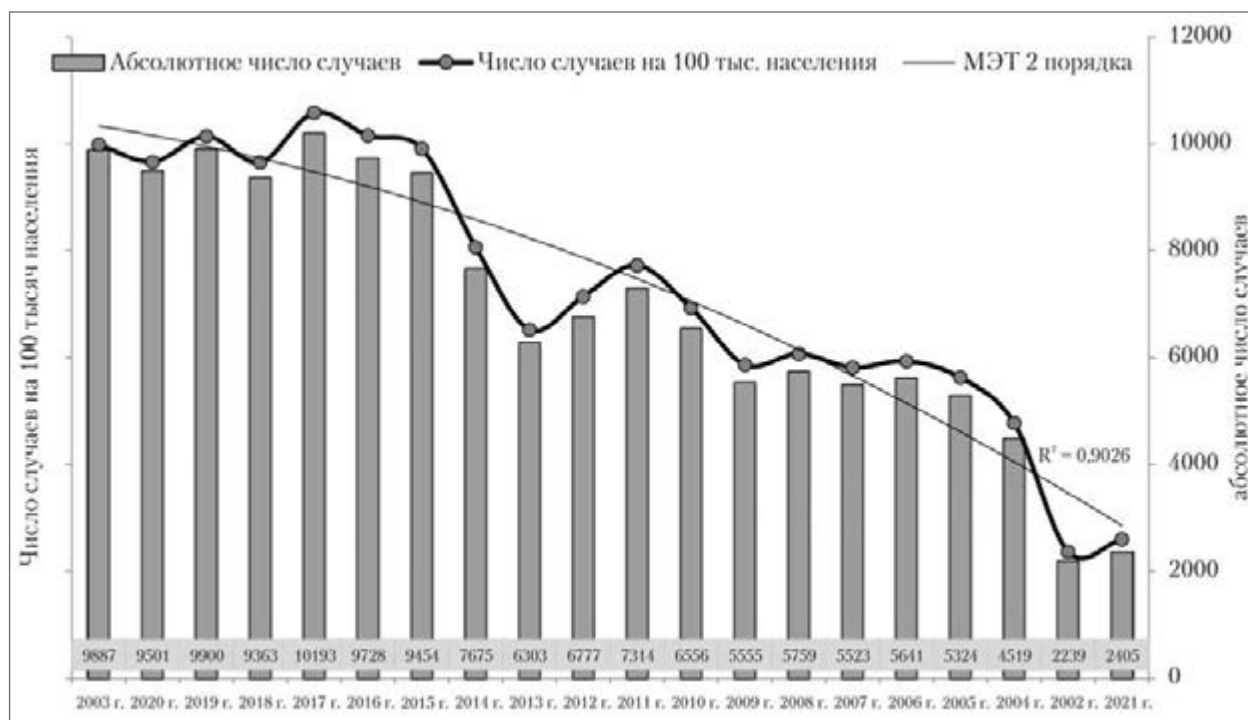


Рисунок 1 — Многолетняя динамика заболеваемости всеми нозологическими формами ПВГ населения Республики Беларусь в 2002–2021 гг.

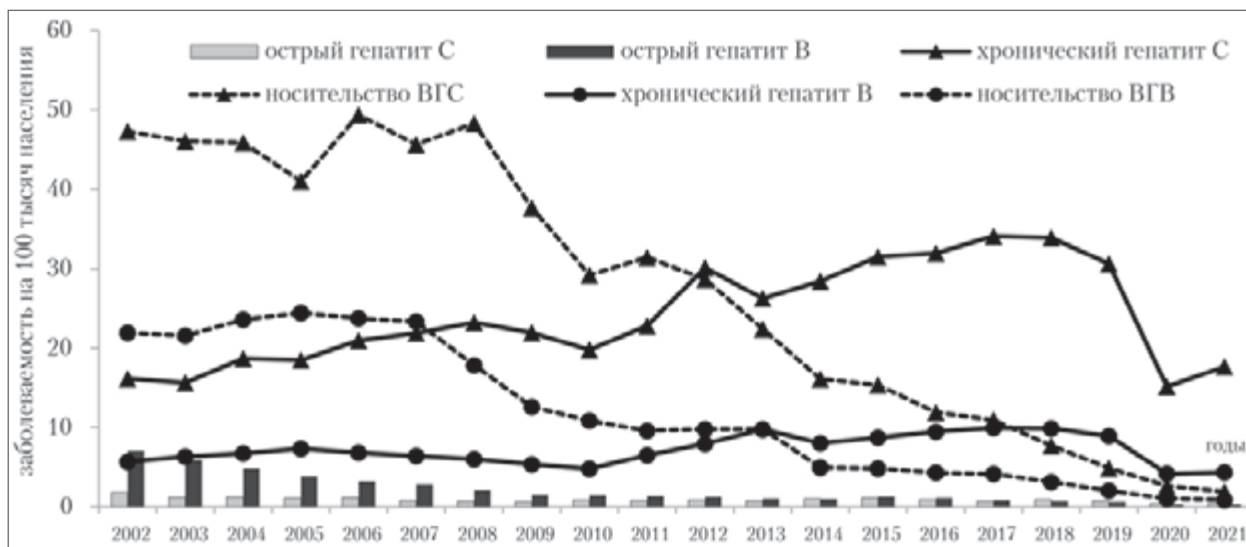


Рисунок 2 — Многолетняя динамика заболеваемости отдельными нозологическим формам ПВГ населения Республики Беларусь в 2002–2021 гг.

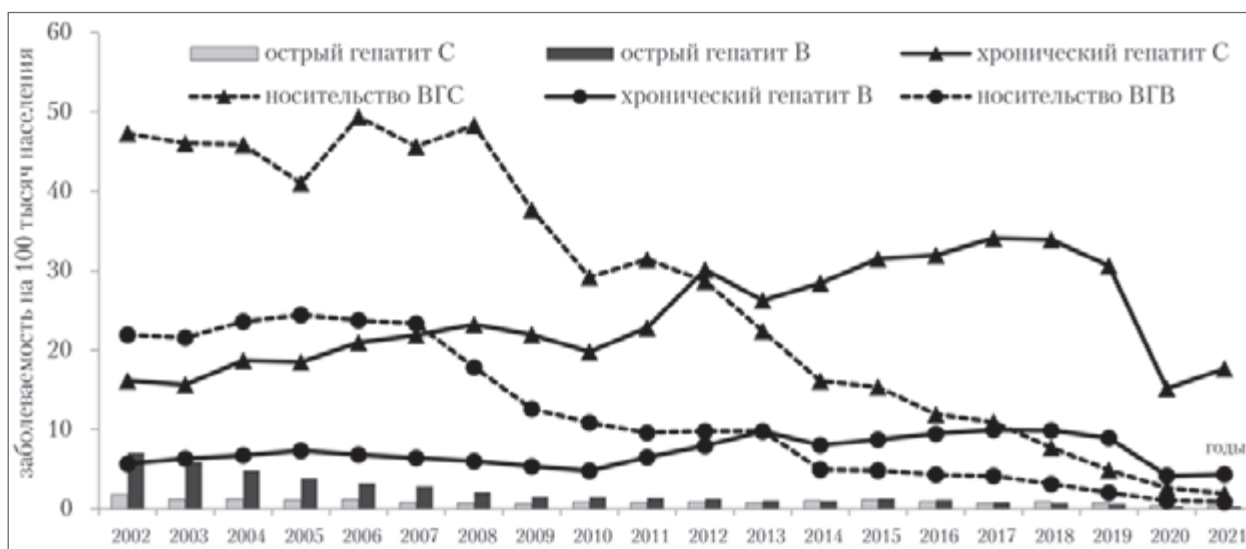


Рисунок 3 — Динамика нозологической структуры заболеваемости ПВГ в Республике Беларусь (2002–2021 гг.)

в очагах ПВГ и др.). В 2018 г. в связи с внедрением в национальный календарь комбинированных многокомпонентных вакцин осуществлен переход на 4-дозовую схему вакцинации против ГВ (введение одной дозы монокомпонентной вакцины при рождении и трех доз, содержащих компонент ГВ комбинированной вакцины в дальнейшем).

Проведение вакцинопрофилактики создало предпосылки для эффективного управления эпидемическим процессом ГВ. В 2022 г. в Республике Беларусь зарегистрирован минимальный уровень заболеваемости ОГВ (0,32 на 100 тыс. населения), который в 51,1 и 29,2 раза достоверно ниже аналогичных показателей

1996 г. и 2000 г. соответственно. С 2009 г. показатели заболеваемости ОГВ остаются стабильно низкими и не превышают 2,0 случаев на 100 тыс. населения (рисунок 4).

Заболеваемость ОГВ среди детей в возрасте до 15 лет сократилась в 38,2–82,8 раза (с 4,97 в 1996 г. до 0,06–0,13 случаев на 100 тыс. контингента в 2014–2021 гг.,  $p < 0,05$ ). Динамика заболеваемости ОГС детей 0–14 лет характеризовалась более плавной тенденцией (Тсн. = –8,30%) — в течение 1996–2007 гг. в среднем регистрировалось от 3 до 11 случаев с колебаниями показателя от 0,19–0,62 случаев на 100 тыс. С 2008 г. в стране в отдельные годы регистрируются спорадические случаи ОГВ

и ОГС (1–2 случая), причем ОГВ — у детей 0–2 года, непривитых в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, и практически отсутствует заболеваемость ОГВ в возрастных группах детей старше 3 лет.

Результатом иммунизации населения явилось также существенное снижение заболеваемости скрытыми и латентными формами ГВ детского населения 0–14 лет с 13,09 в 1997 г.

до 0,13 случаев на 100 тыс. контингента в 2020–2021 гг. В структуре заболеваемости скрытыми и латентными формами ПВГ с 1999 г. доля ГС стала преобладающей, достигая в отдельные годы более 90 % и составляя в течение последних 5 лет в среднем 84,92 %, обуславливая соотношение случаев хронических и латентных форм ГВ и ГС как 1:6,05 соответственно (рисунок 5).

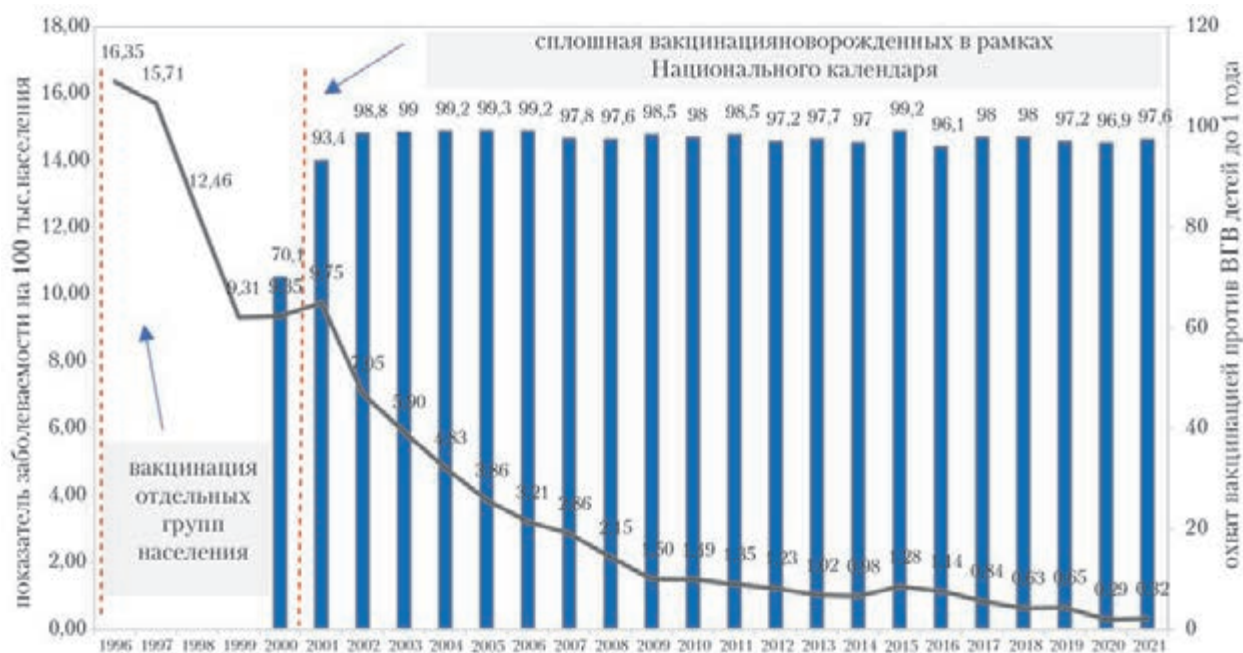


Рисунок 4 — Динамика заболеваемости ОГВ на фоне национальных программ вакцинации населения Республики Беларусь за 1996–2021 гг.

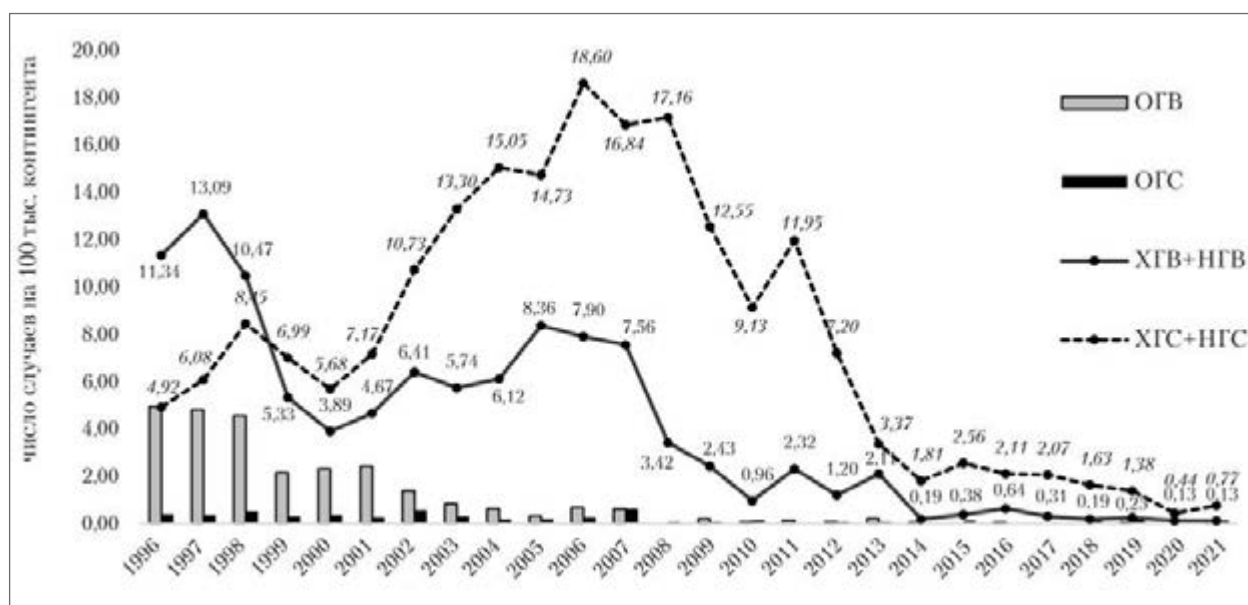


Рисунок 5 — Динамика заболеваемости отдельными нозологическими формами ПВГ детей 0–14 лет за 1996–2021 гг. в Республике Беларусь



Результатом иммунизации населения явилось также достоверное снижение суммарной заболеваемости всеми формами ГВ населения возрастной группы 15 лет и старше — интегрированный показатель заболеваемости в последние 7 лет сократился в 3,08 раза (с 40,08 в 2002–2008 гг. до 13,00 случаев на 100 тыс. контингента в 2015–2021 гг.,  $p < 0,05$ ). Тенденция к снижению заболеваемости отмечается во всех когортах взрослого населения. Вместе с тем обращает внимание существенное снижение вклада в общую заболеваемость ОГВ возрастной группы 15–20 и 21–29 лет, т. е. контингента, привитого против ГВ либо при рождении, либо в возрасте 13 лет, показатель заболеваемости ОГВ в указанных группах сократился в 57,60 и 19,12 раз соответственно (с 9,97 в 2002–2008 гг. до 0,17 случаев на 100 тыс. контингента 15–20 лет в 2015–2021 гг., с 10,13 до 0,53 случаев на 100 тыс. контингента 21–29 лет).

Различия в уровнях заболеваемости ВГ отмечаются между отдельными возрастными группами населения. На протяжении последних 7 лет отмечается увеличение доли вовлечения в эпидемический процесс ПВГ лиц старше 30 лет, что позволяет относить к группе риска по инфицированию ПВГ взрослое социально активное трудоспособное население.

В анализируемый период 2015–2021 гг. для ВГВ-инфекции показатель суммарной заболеваемости, превышающий в 1,67 раза показатель заболеваемости всего населения, регистрировался среди лиц 30–59 лет, в том числе достигая максимума среди 30–39-летних (среднегодовой показатель 21,28 случаев на 100 тыс. контингента) и 40–49-летних (среднегодовой показатель 20,28 случаев на 100 тыс. контингента).

В аналогичный период для ВГС-инфекции наибольшие показатели заболеваемости, превышающие в 1,47 раза заболеваемость всего населения, регистрировались среди возрастной группы 21–59 лет, также достигая максимальных показателей в группе 30–39 и 40–49 лет (среднегодовой показатель 68,92 случаев и 60,00 случаев на 100 тыс. контингента соответственно) (рисунок 6, 7).

Структура путей передачи ПВГ за последние 7 лет существенно не изменилась, однако следует отметить достоверное увеличение удельного веса искусственного (гемоконтактного) пути передачи, связанного с проведением немедицинских парентеральных манипуляций в неприспособленных условиях, с 6,4 % в 2015 г. до 19,2 % в 2021 г. ( $p < 0,05$ ) и полового пути передачи с 28,7 % в 2015 г. до 36,3 % в 2021 г. ( $p < 0,05$ ). Из установленных путей передачи в 2015–2021 гг. превалировал половой путь, став вероятным путем инфицирования в 34,4 % случаев ГВ и 32,5 % случаев ГС, инъекционное введение наркотических средств стало вероятным путем инфицирования в 10,9 % случаев ГС и 2,1 % случаев ГВ, 13,5 % и 12,1 % выявленных пациентов ГС и ГВ соответственно в анамнезе имели факты проведения различных немедицинских манипуляций с нарушением целостности кожных покровов и слизистых (татуировки, пирсинг и др.), выполненных преимущественно в неприспособленных условиях. Необходимо отметить улучшение качества проведения эпидемиологического расследования случаев ПВГ, косвенным показателем которого служит доля случаев с неустановленной вероятной причиной инфицирования, которая в период 2007–2014 гг. достигала 59,1–66,4 %, и со-

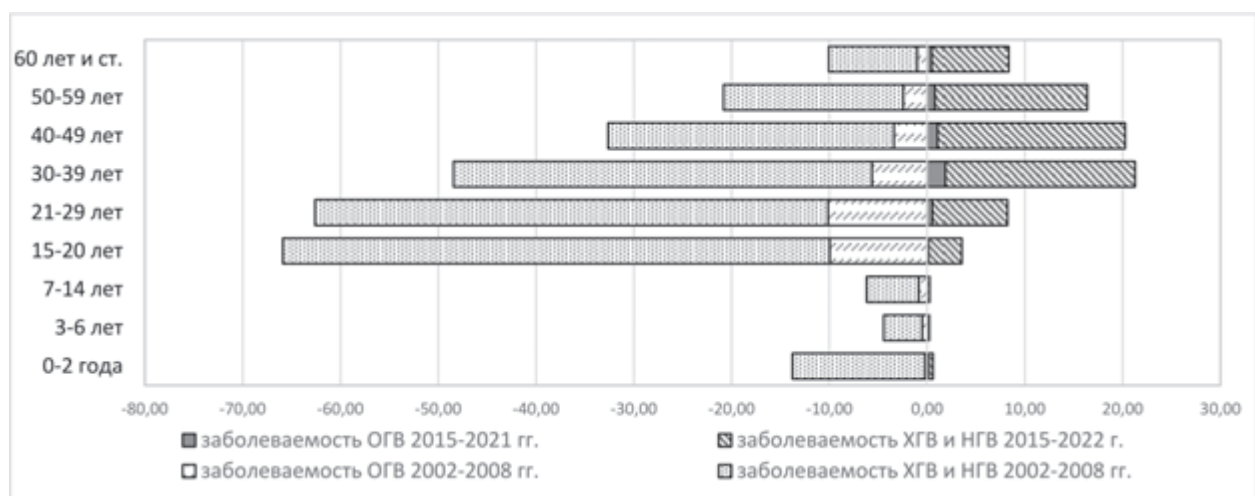


Рисунок 6 — Возрастная структура суммарной заболеваемости различными формами ГВ в Республике Беларусь в сравнении 2002–2008 гг. и 2015–2021 гг.

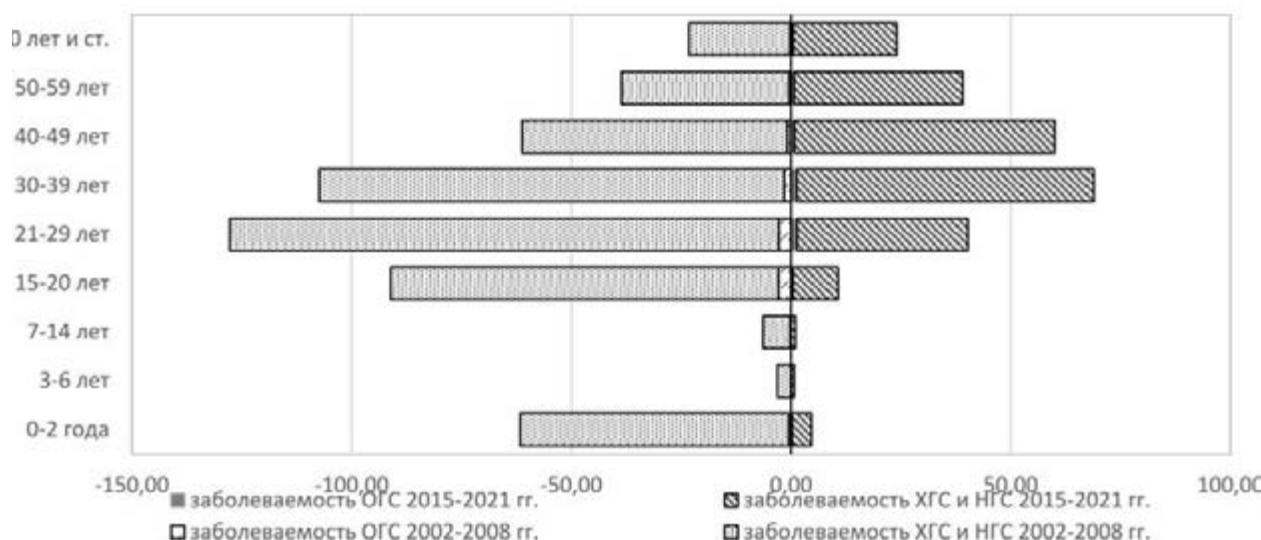


Рисунок 7 — Возрастная структура суммарной заболеваемости различными формами ГС в Республике Беларусь в сравнении 2002–2008 гг. и 2015–2021 гг.

кратилась в 2015–2021 гг. до 30,2–36,4 % (рисунок 8).

**Заключение.** В многолетней динамике суммарной заболеваемости ПВГ отмечается выраженная тенденция к снижению с темпом 5,5 % в год ( $p < 0,05$ ). 96 % случаев ПВГ приходится на хронические и скрыто протекающие формы, которые определяют развитие эпидемического процесса и поддерживают циркуляцию вирусов ГВ и ГС в популяции.

Рутинное многолетнее проведение вакцинопрофилактики создало предпосылки для эффективного управления эпидемическим процессом ГВ. Результатом достижения и поддержания оптимальных уровней охвата вакцинацией детского населения и отдельных контингентов взрослых явилось достоверное сокращение среди детей 0–14 лет заболеваемости ОГВ в 38,2–82,8 раза (с 4,97 в 1996 г. до 0,06–0,13 случаев на 100 тыс. контингента в 2014–2021 гг.)

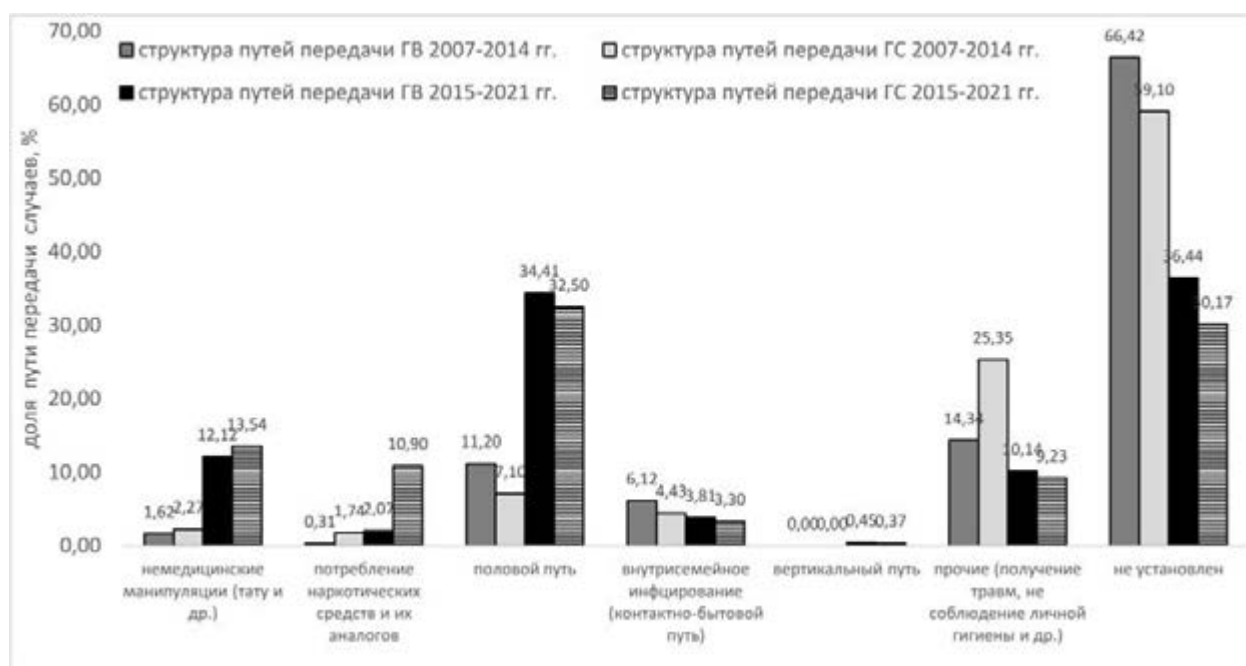


Рисунок 8 — Структура путей инфицирования в случаях суммарной заболеваемости всеми формами ГВ и ГС в Республике Беларусь в сравнении 2007–2014 гг. и 2015–2021 гг.



и заболеваемости скрытыми и латентными формами ГВ (с 13,09 в 1997 г. до 0,13 случаев на 100 тыс. численности контингента в 2020–2021 гг.), а также достоверное снижение суммарной заболеваемости всеми формами ГВ среди населения 15 лет и старше, наиболее выраженное в возрастных группах 15–20 лет и 21–29 лет — контингента, привитого против ГВ либо при рождении либо в возрасте 13 лет.

За период наблюдения с 2002 г. в этиологической структуре ПВГ превалирует ВГС, составляя с 2008 г. более 70 % всех случаев. Сохранение умеренного роста впервые выявленного ХГС с ежегодным темпом прироста, равным +2,2 %, продолжает формировать неблагоприятный прогноз развития эпидемиологической ситуации по ГС, которая будет поддерживаться значительным количеством хронических источников инфекции в популяции.

В целях достижения глобальных целей обеспечения сертификации элиминации ге-

патита как угрозы общественному здоровью к 2030 г. в Республике Беларусь в условиях проведения плановой вакцинации против ГВ новорожденных и вакцинации по эпидемическим показаниям групп риска всех возрастов актуальным является динамическое слежение за развитием эпидемического процесса ВГВ-инфекции, а также за состоянием специфического популяционного иммунитета к ВГВ с последующим формированием предложений по актуализации комплекса профилактических мероприятий с учетом современных эпидемиологических аспектов инфекции. Реализация Плана мероприятий по элиминации вирусного гепатита С в Республике Беларусь на 2020–2028 годы, ориентированных на предотвращение заболевания, расширение охвата и доступности диагностики и противовирусного лечения, будет способствовать уменьшению распространенности и общего бремени ВГС-инфекции.

#### Список цитированных источников

1. Hepatitis B [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. — Date of access: 22.05.2022.
2. Hepatitis C [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. — Date of access: 22.05.2022.
3. Hepatitis [Electronic resource]. — Mode of access: [https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1). — Date of access: 22.05.2022.
4. Полянина, А. В. Эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики / А. В. Полянина, Т. Н. Быстрова // Медицинский журнал. — 2019. — №2. — С. 10–39.
5. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: Recommended indicators and framework. World Health Organization, Geneva, 2016 [Electronic resource]. — Mode of access: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf?ua=1). — Date of access: 12.05.2022.
6. Global Hepatitis Report [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/external2017>. — Date of access: 23.05.2022.

## Epidemiological characteristics of viral hepatitis with parenteral transmission in the context of the implemented medical prevention strategy in Belarus

*Vysotskaya V.<sup>1</sup>, Kolomiets N.<sup>2</sup>, Glinskaya I.<sup>1</sup>, Romanova O.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>State Institution “Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health”,  
Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Educational Institution “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”,  
Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Viral hepatitis is a significant health and social problem for global health. High morbidity, high potential for chronicity and malignancy of pathology, economic costs of states for treatment determine the medical, epidemiological, social and economic significance of hepatitis. The results of the global fight against hepatitis B, achieved through vaccination within the framework of national programs, the possibility

of achieving almost complete eradication of the hepatitis C virus through antiviral therapy, determine the wide interest of researchers.

**Keywords:** viral hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, vaccination, prevention.

*Поступила 10.06.2022*

УДК 616-053.2:378.091.64

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЗНАЧИМОСТЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ СУБОРДИНАТОРОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

*Сапотницкий А. В., Прилуцкая В. А., Мирончик Н. В., Филипович Е. К.*

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

**Реферат.** Публикация посвящена анализу результатов анонимного анкетирования педиатров-субординаторов педиатрического факультета после прохождения занятий на базе симуляционного центра университета в 2014–2022 гг. Изучено мнение студентов о путях повышения эффективности занятий. На основании анализа результатов предложены направления совершенствования симуляционного обучения.

**Ключевые слова:** анкетирование, неонатология, педиатрия, симуляционное обучение.

**Введение.** Симуляционное обучение активно внедряется в систему современного медицинского образования, так как только новейшие практикоориентированные образовательные технологии с использованием симуляционного оборудования помогают студентам медицинских вузов освоить ряд практических умений и навыков, которые необходимы с первых дней профессиональной деятельности [1, 2]. Важное место занимает симуляционное обучение у студентов-субординаторов. Оно позволяет закрепить теоретические знания, полученные на предыдущих курсах обучения, и сделать более уверенным владение практическими навыками, которые будут востребованы в работе [3].

Объем учебного материала, необходимого к усвоению студентом медицинского университета, увеличивается с каждым годом, на фоне невозможности увеличения учебных часов. И единственным выходом является повышение эффективности занятий. Современное симуляционное оборудование оказывает в этом существенную помощь, предоставляя возможности объективной оценки уровня выполнения различных манипуляций, повышая вовлеченность и мотивацию студентов. Виртуальные и симуляционные технологии будут занимать все

больше учебного времени в преподавании клинических дисциплин [2].

Особая значимость симуляционного обучения для студентов педиатрического факультета предопределена сложностью и зачастую невозможностью проведения манипуляций на занятиях у детей раннего возраста в клинике ввиду анатомо-физиологических особенностей, а также морально-этических проблем.

Лаборатория практического обучения (с 2022 г. — симуляционно-аттестационный центр) открылась в БГМУ в 2014 г. У студентов педиатрического факультета первые занятия с использованием симуляционного оборудования проводились в рамках цикла неонатологии на 6 курсе в 2014/2015 учебном году. К 2016/2017 учебному году проводилось два занятия в рамках цикла по неонатологии. Студенты шестого курса отрабатывали навыки сердечно-легочной реанимации новорожденного, вспомогательную вентиляцию мешком Амбу, интубацию трахеи, катетеризацию пупочной вены. На интерактивных манекенах также проводился разбор клинических ситуаций в родильном зале, возникающих в ходе первичной реанимации доношенных и недоношенных детей. Использовались интерактивные манекены новорожденного и недо-





ношенного ребенка Gaumard, многофункциональный манекен новорожденного ребенка.

Также в 2016/2017 учебном году начаты занятия по тематике сердечно-легочной реанимации у детей и подростков, а также неотложной помощи детям и подросткам при заболеваниях дыхательной системы. Используются интерактивный манекен 5-летнего ребенка Gaumard, манекен-симулятор годовалого ребенка, манекены для сердечно-легочной реанимации «Максим-03» и «Оживлённая Анна», манекен годовалого ребенка для аускультации, блок для аускультации с набором звуков сердца и легких.

С 2020/2021 учебного года начаты симуляционные занятия у студентов 5-го курса педиатрического факультета: один день в рамках цикла по неонатологии и один день на цикле клинической иммунологии и аллергологии.

С 2018 г. введена практическая часть приема государственного экзамена при помощи технологии ОСКЭ (объективный структурированный клинический экзамен). В 2020 и 2021 гг. в этой же форме также проводился прием зачета по итогам клинической практики по педиатрии 5-го курса.

Сложные эпидемиологические условия последних лет значительно повысили актуальность симуляционного обучения в медицинском образовании. В БГМУ на базе лаборатории практического обучения в 2020 г. для студентов педиатрического факультета продолжались очные занятия по неонатологии и клинической иммунологии и аллергологии [4]. При их проведении были учтены особенности эпидемиологической ситуации, например, в обучение включены разделы по организации дезинфекции и дистанцирования.

В рамках учебно-методического обеспечения симуляционных занятий сотрудниками симуляционно-аттестационного центра, 1-й и 2-й кафедр детских болезней разработаны учебно-методические пособия [5, 6, 7]. В 2020 г. утверждены и успешно апробированы паспорта станций объективного структурированного клинического экзамена для студентов 6-го кур-

са педиатрического факультета: «Неотложная медицинская помощь при анафилаксии»; «Первичная реанимация новорожденного в родильном зале»; «Сердечно-легочная реанимация». Создан обучающий видеофильм с участием студентов-выпускников, размещенный на официальном сайте университета.

**Цель работы** — анализ мнений студентов 6-го курса педиатрического факультета о занятиях по педиатрии и неонатологии с использованием симуляционного оборудования в динамике 2014–2022 гг., по данным анонимного анкетирования, а также определение путей и возможностей совершенствования симуляционных занятий.

**Материалы и методы.** Проведено анонимное анкетирование 219 студентов 6-го курса педиатрического факультета университета при помощи онлайн-сервиса Google Forms. В 2014/2015 учебном году проанкетировано 27 человек, в 2016/2017 — 28 студентов, 2019/2020 — 72 студентов-выпускников, 2020/2021 — 48 педиатров-субординаторов и в 2021/2022 учебном году — 44 студента 6-го курса.

В анкету внедрены вопросы об учебных занятиях по педиатрии и неонатологии с использованием симуляционного оборудования на базе симуляционно-аттестационного центра, в которых допускались множественные или самостоятельные варианты ответов.

Статистическая обработка материала проведена при помощи пакета программ Microsoft Excel, использованы методы описательной статистики. Анкеты включали вопросы об учебных занятиях по неонатологии и педиатрии, а также об особенностях восприятия студентами обучения на манекенах и муляжах. Допускались множественные или самостоятельные варианты ответов. Статистическая обработка материала проведена при помощи пакетов программ Microsoft Excel и Statistica StatSoft 10.0. При анализе использованы методы описательной статистики и критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Результаты ответа на вопрос №1 представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты анкетирования педиатров-субординаторов на вопрос №1 (По Вашему мнению, количество занятий на базе симуляционно-аттестационного центра необходимо...?) в динамике внедрения симуляционного обучения

Вариант ответа	Учебный год				
	2014/2015 (n = 27)	2016/2017 (n = 28)	2019/2020 (n = 72)	2020/2021 (n = 48)	2021/2022 (n = 44)
Увеличить	77,7 %	82,1 %	75,0 %	72,9 %	54,5 %
Уменьшить	0	0	0	0	0
Не менять	22,3 %	17,9 %	25,0 %	27,1 %	45,5 %

Желание увеличить число симуляционных занятий высказывали более 70 % опрошенных в 2014–2021 гг. В 2021/2022 учебном году число ответивших так существенно снизилось, составив 54,5 %, что было статистически значимо ниже, чем в 2019/2022 учебном году ( $\chi^2 = 5,19$   $p = 0,0228$ ), в 2016/2017 ( $\chi^2 = 5,75$   $p = 0,0165$ ), и в 2014/2015 ( $\chi^2 = 3,89$   $p = 0,0486$ ). Это связано с тем, что с 2020/2021 учебного года внедрены занятия с использованием симуляционного оборудования на 5 курсе обучения. Соответственно, существенно выросла частота мнений о том, что не следует менять число занятий на 6 курсе. При этом более половины опрошенных в 2021/2022 учебном году высказали желание о введении симуляционных занятий на 4 курсе обучения.

Результаты ответа на вопрос № 2 отражены в таблице 2. В данном вопросе было возможно отметить несколько вариантов ответов.

В качестве мер, которые бы улучшили освоение практических навыков, лидирует пункт повышения времени, уделяемого непосредственно работе на муляжах. Ввиду увеличения числа занятий, частота выбора данного ответа снижается в 2021/2022 учебном году, составив 63,6 %, что было статистически значимо ниже,

чем в 2019/2020 ( $\chi^2 = 5,19$   $p = 0,0228$ ), в 2016/2017 ( $\chi^2 = 6,80$   $p = 0,0091$ ), и 2014/2015 ( $\chi^2 = 5,44$   $p = 0,0196$ ).

Частота пожелания наличия большего количества видеоматериалов также снижается в динамике лет, составив в 2021/2022 учебном году 27,3 % опрошенных, что было близко к статистической достоверности по сравнению с показателями с 2016/2017 учебного года ( $\chi^2 = 3,83$   $p = 0,0503$ ). Однако все равно востребованность остается высокой, причем в последние годы студенты отмечают важность видеоматериалов по выполнению отдельных навыков.

Пункт о необходимости увеличения количества видеоматериалов и других информационных материалов отмечали не более трети опрошенных, что связано с улучшением доступности информации, в частности созданием баз данных для занятий, например, в системе Etest.bsmu.by.

Результаты ответа на вопрос № 3 представлены в таблице 3. В данном вопросе также было возможно отметить несколько вариантов ответов.

Из наиболее уверенно освоенных умений и навыков отмечается интубация трахеи, самооценка удовлетворенности освоения которой,

Таблица 2 — Результаты анкетирования студентов на вопрос № 2 (По Вашему мнению улучшило бы освоение практических навыков?) в динамике внедрения симуляционного обучения

Вариант ответа	Учебный год				
	2014/2015 (n = 27)	2016/2017 (n = 28)	2019/2020 (n = 72)	2020/2021 (n = 48)	2021/2022 (n = 44)
Большее количество информационных материалов	33 %	28,5 %	20,3 %	20,8 %	25 %
Большее количество видеоматериалов	44,4 %	50 %	34,05 %	29,2 %	27,3 %
Увеличение времени обучения на муляжах	88,9 %	82,1 %	84,7 %	70,8 %	63,6 %

Таблица 3 — Результаты анкетирования педиатров-субординаторов на вопрос № 3 (Какие практические умения за время занятий Вы освоили лучше всего?) в динамике внедрения симуляционного обучения

Вариант ответа	Учебный год				
	2014/2015 (n = 27)	2016/2017 (n = 28)	2019/2020 (n = 72)	2020/2021 (n = 48)	2021/2022 (n = 44)
Интубация трахеи	70,4 %	67,9 %	90,2 %	93,75 %	95,5 %
Сердечно-легочная реанимация новорожденного	56 %	67,9 %	75,0 %	83,3 %	88,6 %
Сердечно-легочная реанимация детей старшего возраста	51,9 %	71,4 %	68,1 %	85,4 %	93,2 %

субординаторами выросла с 56 до 95,5 % опрошенных в динамике изученных лет.

Несколько меньшие значения отмечены по сердечно-легочной реанимации новорожденных и детей старшего возраста, но и тут общая тенденция отчетливо выражена, что вполне логично, учитывая увеличение числа занятий в симуляционно-аттестационном центре и соответственно времени, уделяемого на тренировку данных умений.

Результаты ответа на вопрос № 4 представлены в таблице 4. В данном вопросе было возможно отметить несколько вариантов ответов.

В динамике 2015–2022 гг. (таблица 4) видна четкая тенденция к снижению желаний студентов дополнительно отрабатывать технические навыки, связанные с реанимацией, что можно связать с введением симуляционных занятий на 5 курсе обучения.

Среди умений, над которыми опрошенные хотели бы поработать большее время, отмечены: катетеризация пупочных сосудов и центральных вен, интерпретация аускультативных феноменов при аускультации сердца и легких, снятие и расшифровка ЭКГ при проведении интенсивной терапии. Более половины опрошенных в 2021/2022 учебном году подчеркнули важность увеличения числа разбираемых клинических сценариев.

Также примерно треть из проанкетированных субординаторов-педиатров в 2020/2021 и 2021/2022 учебных годах высказали желание отрабатывать сценарии других смежных учебных дисциплин, в частности акушерства и детской хирургии, что обуславливает актуальность междисциплинарных тренингов. Примерно четверть опрошенных в 2021/2022 учебном году хотели бы повторить отдельные навыки манипуляционной техники, например, проведения внутримышечных и внутривенных инъекций при оказании неотложной помощи при анафилактикоидных состояниях.

**Заключение.** Электронное анонимное анкетирование является информативной формой обратной связи со студентами. Анализ результатов демонстрирует, что проводимые занятия по педиатрии и неонатологии на базе симуляционно-аттестационного центра БГМУ обеспечивают стимулирующее влияние к изучению субординаторами-педиатрами вопросов неотложной помощи. Также симуляционные занятия показывают высокую эффективность в плане освоения молодыми медиками отдельных умений и навыков реанимации и интенсивной терапии у детей разного возраста.

Результаты анализа анкетирования отражают важность и мотивацию к расширению тематики симуляционных занятий у студентов педиатрического факультета, в частности на 4 и 5 курсах обучения.

Учитывая полученные данные и современные тенденции и требования к медицинскому образованию, можно выделить следующие направления повышения качества обучения студентов старших курсов педиатрического факультета на базе симуляционно-аттестационного центра:

- расширение спектра занятий, проводимых при помощи симуляционного оборудования, по различным разделам педиатрии, с увеличением числа отрабатываемых клинических ситуаций;
- разработка и внедрение новых станций объективного структурированного клинического экзамена;
- создание новых обучающих видеоматериалов;
- разработка междисциплинарных занятий (например, совместно с сотрудниками кафедр акушерства и гинекологии, анестезиологии и реаниматологии);
- расширение практики анонимного анкетирования студентов после проведенных занятий для улучшения обратной связи со студентами.

Таблица 4 — Результаты анкетирования студентов на вопрос № 4 (Над каким навыками хотели бы поработать подольше?) в динамике внедрения симуляционного обучения

Вариант ответа	Учебный год				
	2014/2015 (n = 27)	2016/2017 (n = 28)	2019/2020 (n = 72)	2020/2021 (n = 48)	2021/2022 (n = 44)
Интубация трахеи	48,1 %	42,9 %	43,01 %	31,1 %	25,0 %
Сердечно-легочная реанимация новорожденного	51,9 %	42,9 %	37,5 %	41,7 %	34,1 %
Сердечно-легочная реанимация детей старшего возраста	74,1 %	53,6 %	36,1 %	37,5 %	38,6 %

**Список цитированных источников**

1. Специалист медицинского симуляционного обучения / под ред. М. Д. Горшкова. — М. : РОСОМЕД, 2021. — 500 с.
2. Шабунин, А. В. Симуляционное обучение. Руководство / А. В. Шабунин, Ю. И. Логвинов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 792 с.
3. Харден, Р. М. Ключевые навыки медицинского преподавателя: введение в преподавание и изучение медицины / Р. М. Харден, Д. М. Лейдлоу. — М. : Гэотар-Медиа, 2021. — 373 с.
4. Сапотницкий, А. В. Симуляционное обучение студентов педиатрического факультета в эпидемиологической ситуации 2020 года / А. В. Сапотницкий, В. А. Прилуцкая, Н. В. Мирончик // Тезисы V Инновационного Петербургского медицинского форума (Санкт-Петербург, 27–29.05.2021). — [Опубл. в журн.] Трансляц. медицина. — 2021. — Прилож. 1. — С. 42.
5. Альферович, Е. Н. Первичная реанимация новорожденных: учебно-методическое пособие / Е. Н. Альферович, И. А. Логинова, А. В. Сапотницкий. — Минск : БГМУ, 2016. — 40 с.
6. Жуйко, Е. Н. Первая помощь: осмотр пострадавшего : учеб.-метод. пособие / Е. Н. Жуйко [и др.] — Минск : БГМУ, 2021. — 32 с.
7. Практико-ориентированная подготовка студентов педиатрического факультета в лаборатории практического обучения : учеб.-метод. пособие для занятий в лаборатории практического обучения / Т. Н. Войтович [и др.]. — Минск : БГМУ, 2018. — 63 с.

## **Efficiency and significance of simulation training for pediatric subordinates of the belarusian state medical university pediatric faculty**

*Sapotnitski A. V., Prylutskaya V. A., Mironchik N. V., Filipovich E. K.*

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

The publication is devoted to the analysis of the anonymous survey sixth-year students of the Pediatric Faculty results after completing classes at the simulation center in 2014-2022. The students opinion of about ways to improve the effectiveness of classes has been studied. Directions for improving simulation training are proposed based on the results analysis.

**Keywords:** questionnaire survey, neonatology, pediatrics, simulation training.

*Поступила 08.09.2022*





## Содержание

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<b>APPLICATION OF NEURAL NETWORKS AND COLOR INTERPRETATION FOR RAPID ASSESSMENT OF LESION DYNAMICS IN THE BRAIN IN MULTIPLE SCLEROSIS</b> <i>Fedulov A. S., Karapetsian R. M., Kosik I. I.</i> .....	10
<b>COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: РЕЗУЛЬТАТЫ СЕКЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)</b> <i>Юрковский А. М., Бойко М. А., Назаренко И. В., Ачинович С. Л.</i> .....	13
<b>АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ В РАННЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ</b> <i>Можейко Л. Ф., Пинчук Т. В.</i> .....	17
<b>АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1-ГО ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА</b> <i>Дятлова А. М., Доценко Э. А.</i> .....	21
<b>ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКИХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА НАРУШЕНИЕ СЛУХА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ</b> <i>Лемешко Ю. И., Устинович Ю. А., Можжако А. А., Лемешко Е. В.</i> .....	26
<b>ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19</b> <i>Доценко Э. А., Саливончик Д. П., Шубкина Е. Я., Саливончик Е. И., Козловская С. В., Галицкая Е. Ю., Маликова А. В.</i> .....	31
<b>ВЫБОР МЕТОДА АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНОЧНИКА</b> <i>Радюкевич О. Н., Герасименко М. А., Светлицкая О. И.</i> .....	37
<b>ЗНАЧИМОСТЬ ПРЕНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С КРУПНОВЕСНОСТЬЮ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ</b> <i>Прилуцкая В. А.</i> .....	45
<b>ИММУННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ</b> <i>Доценко Э. А., Захарова А. Г., Фомина Е. Г., Кабанова Ю. А.</i> .....	52
<b>ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕГМЕНТАРНЫМИ И МНОГООСКОЛЬЧАТЫМИ ДИАФИЗАРНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ</b> <i>Ванькович П. Э., Кезля О. П.</i> .....	59
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТТЕРНОВ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯХ</b> <i>Лукашевич А. А., Юдина О. А., Дюсьмикеева М. И., Давидовская Е. И., Богуш Л. С.</i> .....	66

<b>КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭЛАСТИЧЕСКОЙ КОМПРЕССИИ ФЛЕБОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ</b> <i>Можейко Л. Ф., Скобелева Н. Я., Роговой Н. А., Хрыщанович В. Я.</i> .....	72
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОРОНКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ</b> <i>Моторенко Н. В., Титова Н. Д.</i> .....	79
<b>МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ И КРИТИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ, СВЯЗАННЫХ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ</b> <i>Курлович И. В.</i> .....	84
<b>МЕТОД ОБНАРУЖЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА НА ФОТОГРАФИЯХ ГЛАЗНОГО ДНА ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ</b> <i>Карапетян Г. М., Косик И. И., Качан Т. В., Далидович А. А., Цвирко В. Н.</i> .....	92
<b>НАРУШЕНИЯ СНА У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ И ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ</b> <i>Филипович Е. К., Кузнецова К. В., Кудлач А. И.</i> .....	98
<b>НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СПИННОГО МОЗГА ПРИ КИФОТИЧЕСКОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА</b> <i>Ильясевич И. А., Сошникова Е. В., Хомушко И. С., Тесаков Д. К.</i> .....	104
<b>ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ И ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ</b> <i>Павловская М. А., Гутикова Л. В., Кухарчик Ю. В.</i> .....	111
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КОРРЕКЦИЯ УРОВНЯ ВИТАМИНА D (25(OH)D) У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПЕРЕЛОМАМИ ДИСТАЛЬНОГО МЕТАЭПИФИЗА ЛУЧЕВОЙ КОСТИ И ПОНИЖЕННОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ</b> <i>Дежец В. И., Прокурат В. Ф., Шубук Н. А., Ситник А. А.</i> .....	115
<b>ПАТОЛОГИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ДЕБЮТЕ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ</b> <i>Колесникова С. Н., Меркулова Е. П., Кобахидзе А. Г.</i> .....	120
<b>ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАСЩЕПЛЕННОГО МЫШЕЧНОГО ЛОСКУТА ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ДЛЯ ПЛАСТИКИ БОЛЬШИХ ВРОЖДЕННЫХ ДИАФРАГМАЛЬНЫХ ГРЫЖ</b> <i>Заполянский А. В., Аверин В. И.</i> .....	130
<b>ПОКАЗАТЕЛИ АГРЕГОМЕТРИИ ПРИ РАЗНЫХ СТРАТЕГИЯХ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА</b> <i>Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Копыцкий А. В.</i> .....	138
<b>ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СУР У ДЕТЕЙ С ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА</b> <i>Руденкова Т. В., Костюк С. А., Климкович Н. Н., Демиденко А. Н.</i> .....	144
<b>ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА</b> <i>Чиж К. А., Рябцева Т. В., Ягур В. Е.</i> .....	152



<b>ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ КОРОТКИХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ К РИФАМПИЦИНУ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ</b> <i>Яцкевич Н. В., Гурбанова Э., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Ветушко Д. А., Тышко М. А., Данькова А. В., Скрыгина Е. М.</i> .....	158
<b>ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ</b> <i>Долбик-Воробей Ю. Г., Летковская Т. А., Минич А. А., Киселев П. Г.</i> .....	165
<b>ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ РОДИЛЬНИЦ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2</b> <i>Никитина Е. В., Васильева Л. Н., Лобачевская О. С., Рубахова Н. Н.</i> .....	171
<b>ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС БЕРЕМЕННЫХ С МАЛЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА НА ФОНЕ МНОГОФАКТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b> <i>Новицкая Т. В., Егорова Т. Ю., Вакульчик В. Г., Гуляй И. Э.</i> .....	175
<b>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СРЕДИ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ</b> <i>Грудницкая Е. Н., Воскресенский С. Л.</i> .....	181
<b>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ</b> <i>Соколова М. В., Ханенко О. Н.2, Романова О. Н., Тонко О. В., Коломиец Н. Д., Лазарь М. А. ...</i>	188
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫМИ ТРОМБОТИЧЕСКИМИ СОБЫТИЯМИ</b> <i>Хрыщанович В. Я., Павлов А. Г., Роговой Н. А., Климчук И. П., Нелипович Е. В. ....</i>	195
<b>РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ, ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ</b> <i>Недосейкина М. С., Мартусевич В. В.</i> .....	200
<b>СЕРОКОНВЕРСИЯ И СПОНТАННОЕ СНИЖЕНИЕ АНТИТЕЛ К ТКАНЕВОЙ ТРАНСГЛЮТАМИНАЗЕ У ПАЦИЕНТА С ГЕНЕТИЧЕСКИМ РИСКОМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЦЕЛИАКИИ</b> <i>Саванович И. И., Писарик Д. М.</i> .....	205
<b>СОПОСТАВЛЕНИЕ ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)</b> <i>Юрковский А. М., Бойко М. А., Назаренко И. В., Ачинович С. Л.</i> .....	210
<b>СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ С АТРЕЗИЕЙ ПИЩЕВОДА</b> <i>Белокая А. С., Аверин В. И., Мараховский К. Ю.</i> .....	215
<b>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ТЕЛА МАТКИ</b> <i>Жук Е. Г.</i> .....	221
<b>УРОВЕНЬ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДОЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ</b> <i>Гарипов А. С., Патеев И. В.</i> .....	227

<b>УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОФЛОРА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ЧЕЛОВЕКА КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ</b> <i>Полуян О. С., Хаджи Исмаил И. А., Костюк С. А., Воробей А. В.</i> .....	231
<b>ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА СРЕДНЕЙ ОБОЛОЧКИ АОРТЫ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАСШИРЕНИЕМ/РАССЛОЕНИЕМ ВОСХОДЯЩЕГО (ГРУДНОГО) ОТДЕЛА АОРТЫ</b> <i>Валюженич Я. И., Юдина О. А., Рудой А. С.</i> .....	240
<b>ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИРЕТИНАЛЬНЫХ МЕМБРАН</b> <i>Далидович, А. А., Марченко, Л. Н., Гудиевская, И. Г., Стальмашко, Т. С.</i> .....	246
<b>ЦЕЛИАКИЯ И МУКОВИСЦИДОЗ: НЕОБЫЧНОЕ СОЧЕТАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ</b> <i>Саванович И. И., Писарик Д. М.</i> .....	251
<b>ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛЯЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ</b> <i>Чур С. Н., Адзерихо И. Э., Королев А. В.</i> .....	255
<b>ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННЫХ УВЕИТОВ</b> <i>Марченко А. А.</i> .....	263
 <b>ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b> <hr/>	
<b>MYCOPLASMA PNEUMONIAE В ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ</b> <i>Лапо Т. П., Аношко О. Н., Кищенко Е. Н., Савинова О. В., Шмелёва Н. П.</i> .....	270
<b>АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ФАКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19</b> <i>Голюченко О. А., Скребло Е. И., Жильцов И. В., Головки Е. С., Скребло В. Э., Колядко Е. И.</i> .....	277
<b>АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ СОПУТСТВУЮЩЕЙ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ НА НЕОТЛОЖНОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ У ГОРОДСКОГО И СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ</b> <i>Максимович Е. В.</i> .....	282
<b>ВИРТУАЛЬНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ В ОБУЧЕНИИ АУСКУЛЬТАЦИИ</b> <i>Доценко Э. А., Шолкова М. В., Новикова Т. П., Хващевская Г. М., Василявичуте И., Захаренко Е. В., Полякова Е. О., Морозов А. В., Макаревич П. В., Лисовец А. С.</i> .....	287
<b>ВКЛАД ВИРУСОВ ГРИППА, SARS-CoV-2 И ДРУГИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ПАТОГЕНОВ В ЭТИОЛОГИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ В 2021–2022 ГГ.</b> <i>Аношко О. Н., Лапо Т. П., Кищенко Е. Н., Савинова О. В., Шмелёва Н. П.</i> .....	294
<b>ДИНАМИКА ПЕРВИЧНОЙ И ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ</b> <i>Гиндюк Л. Л., Мороз И. Н.</i> .....	300





<b>ДОНОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ КАК ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕВИАНТНОСТИ ПОДРОСТКОВ</b> <i>Волох Е. В., Копытов А. В., Гиндюк А. В.</i> .....	306
<b>ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В БАКТЕРИАЛЬНЫХ КУЛЬТУРАХ <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ</b> <i>Руденкова Т. В., Костюк С. А., Горбич Ю. Л., Полуян О. С., Глинкина Т. В., Лямцева А. К.</i> .....	312
<b>КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВЫЗЫВАЕМОГО <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ПОДТИПА <i>B0/W148</i> ГЕНЕТИЧЕСКОГО СЕМЕЙСТВА <i>BEIJING</i></b> <i>Слизень В. В., Суркова Л. К., Иванова А. Л.</i> .....	318
<b>КРИТЕРИИ ИНВАЛИДНОСТИ У ШКОЛЬНИКОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ</b> <i>Дорошенко И. Т., Голикова В. В., Голикова К. В., Боярковская А. В., Амельчяня М. В.</i> .....	324
<b>КРИТЕРИИ УСТАНОВЛЕНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ)</b> <i>Тишкина Ю. Е.</i> .....	330
<b>МОДЕЛЬ ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ: СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ЦЕЛЕВЫЕ ИНДИКАТОРЫ</b> <i>Скрягина Е.М., Калечиц О. М., Журкин Д.М., Климук Д. А., Саприкина Ж.А., Бобрукевич Е. Л., Белько А. Ф.</i> .....	335
<b>ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ТРУДА И СОХРАНЕНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ</b> <i>Филонюк В. А.</i> .....	340
<b>ОПТИМИЗАЦИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ КИШЕЧНЫХ МОНО- И МИКСТ-ИНФЕКЦИЙ НА ОСНОВЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРОПРОТОЧНЫХ КАРТ</b> <i>Семейко Г. В., Ермолович М. А., Кастюкевич Л. И., Романова О. Н., Самойлович Е. О.</i> .....	348
<b>ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ВПЕРВЫЕ ПРИЗНАННЫМИ ИНВАЛИДАМИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В БЕЛАРУСИ</b> <i>Перковская А. Ф., Ушакевич И. Г.</i> .....	354
<b>ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АКИНЕТИКОРИГИДНЫМ СИНДРОМОМ</b> <i>Короткий А. А., Смычек В. Б.</i> .....	360
<b>ОЦЕНКА КЛИНИКО-ТРУДОВОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ I–II СТАДИИ</b> <i>Ильяхин П. А.</i> .....	366
<b>ПРИМЕНЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ МЕТОК В АТТЕСТАЦИИ И ОБУЧЕНИИ БАЗОВЫМ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКИМ НАВЫКАМ НА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ БОКС-ТРЕНАЖЕРАХ</b> <i>Дохов О. В.</i> .....	371
<b>ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЦЕЛИАКИИ</b> <i>Кочнева Л. Д., Гевандова М. Г., Климов Л. Я., Курьянинова В. А., Стоян М. В., Кашникова С. Н., Ягупова А. В.</i> .....	376

<b>ПОКАЗАТЕЛИ, ОТРАЖАЮЩИЕ СТЕПЕНЬ СФОРМИРОВАННОСТИ НАВЫКОВ САМООБСЛУЖИВАНИЯ У ДЕТЕЙ</b>	
<i>Дорошенко И. Т., Алферова А. И., Захарова Н. А., Голикова К. В. ....</i>	383
<b>РАЗРАБОТКА IN-HOUSE ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СТРУКТУРНОГО ПОЛИМОРФИЗМА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕНА АЛЬФА-1 ЦЕПИ КОЛЛАГЕНА 1 (COL1A1), УЧАСТВУЮЩЕГО В РЕГУЛЯЦИИ КОСТНОГО ГОМЕОСТАЗА</b>	
<i>Полуян О. С., Костюк С. А., Мельникова Т. Ю., Юдина Н. А. ....</i>	389
<b>РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ВНУТРИОРГАНИЗАЦИОННОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В БЕЛАРУСИ</b>	
<i>Хейфец Н. Е., Малахова И. В., Солтан М. М., Киреева И. А., Хейфец Е. Н., Макаревич К. С. ...</i>	397
<b>РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КЛАССА G К ВИРУСУ ГЕПАТИТА E</b>	
<i>Жаворонок С. В., Задора И. С., Давыдов В. В., Анисько Л. А., Рогачева Т. А., Алаторцева Г. И., Лухверчик Л. Н., Нестеренко Л. Н., Смирский В. В., Щербань А. И., Шука Н. В., Мытько Ю. А. ....</i>	404
<b>РАСПРОСТРАНЕНИЕ РАЗНЫХ ВИДОВ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ЗА ПЕРИОД 2014–2021 ГГ.</b>	
<i>Суркова Л. К., Залуцкая О. М., Николенко Е. Н., Стринович А. Л., Богуш Л. С. ....</i>	410
<b>СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ БРЕСТСКОЙ ОБЛАСТИ К ВИРУСУ SARS-CoV-2 В 2021 Г.</b>	
<i>Дашкевич А. М., Коломиец Н. Д., Глинская И. Н., Самойлович Е. О., Колодкина В. Л., Ермолович М. А., Граньков В. И., Дронина А. М., Карабан И. А., Тарасенко А. А., Садовникова Г. В., Шилович М. В. ....</i>	414
<b>СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С АКЦЕНТУАЦИЕЙ ХАРАКТЕРА</b>	
<i>Давидовский С. В., Скугаревская М. М., Ибрагимова Ж. А., Ходосовская Е. В., Семерихина С. Е., Колесникова Т. С., Лугина С. В., Таболина А. А. ....</i>	421
<b>СОЦИАЛЬНО-СТРЕССОВАЯ ПРОБЛЕМАТИКА ВСЛЕДСТВИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ</b>	
<i>Толканец С. В., Бронская К. В., Гаврилюк Е. Н., Мицура В. М., Кравченко Д. В. ....</i>	427
<b>ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КЛАТРАТОВ <math>\beta</math>-ЦИКЛОДЕКСТРИНА С ПЕПТИДАМИ КОРОВЬЕГО МОЛОКА</b>	
<i>Журихина Л. Н., Цыганков В. Г., Курченко В. П., Головач Т. Н., Бондарук А. М., Свинтилова Т. Н. ....</i>	433
<b>ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ ПУТЕМ ПЕРЕДАЧИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛИЗУЕМОЙ СТРАТЕГИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В БЕЛАРУСИ</b>	
<i>Высоцкая В. С., Коломиец Н. Д., Глинская И. Н., Романова О. Н. ....</i>	439
<b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ЗНАЧИМОСТЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ СУБОРДИНАТОРОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА</b>	
<i>Сапотницкий А. В., Прилуцкая В. А., Мирончик Н. В., Филипович Е. К. ....</i>	447

Научное издание

**БГМУ**  
в авангарде медицинской  
науки и практики

Рецензируемый ежегодный сборник научных трудов

Выпуск 12

Том 1

Редакторы: *В. А. Захарычева* (тексты на русском языке),  
канд. хим. наук, доц. *Ф. Ф. Лахвич* (тексты на английском языке)

Дизайн обложки *Н. П. Засулевич*

Компьютерная верстка *Е. А. Титовой, Н. П. Засулевич*

Подписано в печать 23.11.2022. Формат 60×84/8.

Бумага офсетная. Печать цифровая.

Усл. печ. л. 53,48. Уч.-изд. л. 35,77. Тираж 115 экз. Заказ 535.

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.

ДЛЯ ЗАМЕТОК



ДЛЯ ЗАМЕТОК

