



# МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

## Medical Journal

Научно-практический рецензируемый журнал

Зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь

Свидетельство о государственной регистрации СМИ № 25 от 17.02.2009 г.

Издается с 2002 года

Выходит один раз в три месяца

№ 4 (86)/2023

Октябрь — декабрь

Подписные индексы: в каталоге «Белпочты» – 00665; в Интернет-каталоге «Пресса по подписке»  
(через электронный каталог на сайтах: [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru) и [www.akc.ru](http://www.akc.ru)) – 18300

**Учредитель** Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»  
220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. <http://www.bsmu.by>

**Адрес для писем:**

Ул. Ленинградская, 6, каб. 2.

220006, г. Минск

Тел.: 363-88-92

E-mail: [Medjournal@bsmu.by](mailto:Medjournal@bsmu.by)

Подписано в печать

с готовых

диапозитивов

09.10.2023 г.

Бумага офсетная

Гарнитура

FranklinGothicBook

Печать офсетная

Формат 60 × 84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>.

Усл. печ. л. 18,6

Тираж 375 экз.

Заказ №

Отпечатано

в ОАО «Полиграфкомбинат им. Я. Коласа»

Ул. Корженевского, 20.

220024, г. Минск

ЛП 02330/32

от 2.08.2018 г.

Выд. Министерством

информации

Республики Беларусь

© Белорусский  
государственный  
медицинский  
университет,  
2023

Главный редактор А. Н. Стожаров, д-р биол. наук, проф.

**Редакционная коллегия**

С. П. Рубникович (д-р мед. наук, проф., член-корр. НАН Беларуси,  
ректор БГМУ, председатель редколлегии)

Ф. И. Висмонт (д-р мед. наук, проф., член-корр. НАН Беларуси)

А. И. Вологовский (д-р мед. наук, проф., Минск)

Н. С. Гурина (д-р биол. наук, проф., Минск)

Е. Н. Кроткова (канд. мед. наук, доцент, Минск)

А. И. Кубарко (д-р мед. наук, проф., Минск)

Н. П. Митьковская (д-р мед. наук, проф., Минск)

Л. Ф. Можейко (д-р мед. наук, проф., Минск)

Т. В. Мохорт (д-р мед. наук, проф., Минск)

А. В. Прохоров (д-р мед. наук, проф., Минск)

В. В. Руденок (д-р мед. наук, проф., Минск)

О. А. Скугаревский (д-р мед. наук, проф., Минск)

В. А. Снежицкий (д-р мед. наук, проф., член-корр. НАН Беларуси,  
Гродно)

И. О. Стома (д-р мед. наук, проф., Гомель)

А. В. Строцкий (д-р мед. наук, проф., Минск)

А. Д. Таганович (д-р мед. наук, проф., Минск)

С. И. Третьяк (д-р мед. наук, проф., академик НАН Беларуси)

В. А. Филонюк (д-р мед. наук, проф., Минск)

В. В. Хрусталева (д-р биол. наук, доцент, Минск)

В. Я. Хрыщанович (д-р мед. наук, проф., Минск)

Г. Н. Чистенко (д-р мед. наук, проф., Минск)

С. Н. Шнитко (д-р мед. наук, проф., Минск)

А. Т. Щастный (д-р мед. наук, проф., Витебск)

**Редакционный совет**

В. Н. Гапанович (д-р мед. наук, проф., Минск)

И. Н. Денисов (д-р мед. наук, проф., академик РАН, Москва)

Э. В. Карамов (д-р мед. наук, проф., Москва)

Р. С. Козлов (д-р мед. наук, проф., Смоленск)

Н. П. Кораблёва (д-р мед. наук, проф., Санкт-Петербург)

Ю. В. Лобзин (д-р мед. наук, проф., академик РАН, Санкт-Петербург)

М. И. Михайлов (д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, Москва)

Нобору Такамура (профессор, Нагасаки, Япония)

А. В. Рожко (д-р мед. наук, проф., Гомель)

Томми Лайн (профессор, Стокгольм, Швеция)

Шуниши Ямашита (профессор, Фукусима, Япония)

Н. Д. Юшук (д-р мед. наук, проф., академик РАН, Москва)

Редактор Л. И. Жук

## В НОМЕРЕ

### Обзоры и лекции

|                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>П. Э. Ванькович, О. П. Кезля,<br/>А. В. Селицкий</b><br>Новые подходы в комплексном лечении<br>закрытых сегментарных и многооскольчатых<br>диафизарных переломов костей голени.....              | 4  |
| <b>Р. А. Власов, В. К. Крутько, И. Е. Глазов,<br/>О. Н. Мусская, Е. В. Гнилякевич</b><br>Гибридный материал на основе<br>фибрина и геля гидроксипатита<br>для экспериментальной септопластики ..... | 14 |
| <b>Н. В. Капралов, В. И. Курченкова,<br/>И. А. Шоломицкая-Гулевич</b><br>Нецелиакийная чувствительность<br>к глютену — диагноз исключения .....                                                     | 22 |
| <b>Е. Н. Кириллова, С. А. Павлюкова</b><br>Эндометриальные факторы как причина<br>бесплодия и имплантационных неудач<br>при синдроме поликистозных яичников ....                                    | 36 |

### Оригинальные научные публикации

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>В. В. Буткевич, С. В. Жаворонок,<br/>Е. И. Гудкова, Е. Н. Николенко,<br/>О. М. Залуцкая, А. Ю. Романейко,<br/>Л. А. Анисько, В. Н. Зайцева</b><br>Динамика антибиотикорезистентности<br>клинических изолятов <i>Klebsiella</i><br><i>pneumoniae</i> , выделенных от пациентов<br>с вторичной бактериальной инфекцией<br>при COVID-19 за период 2019–2021 гг. .... | 49 |
| <b>В. В. Давыдов, С. В. Жаворонок</b><br>Использование синонимичных кодонов<br>в геноме вируса гепатита Е .....                                                                                                                                                                                                                                                      | 58 |
| <b>Л. Б. Жидко, К. С. Король</b><br>Сравнительная клиническая характеристика<br>детей с открытым овальным отверстием<br>в возрастном аспекте .....                                                                                                                                                                                                                   | 68 |
| <b>Е. В. Кулякин, П. А. Затолока,<br/>С. А. Семенов</b><br>Оценка эффективности метода<br>лазерной фотокоагуляции дистальных<br>ветвей видиева нерва при лечении<br>постназального синдрома, обусловленного<br>вазомоторным ринитом на основании<br>субъективных критериев .....                                                                                     | 73 |
| <b>Е. А. Макарина, О. А. Стаховская,<br/>А. Н. Стожаров</b><br>Оценка пожизненного риска<br>возникновения онкологических<br>заболеваний среди персонала<br>рентгенодиагностических отделений<br>стационаров г. Минска .....                                                                                                                                          | 80 |
| <b>Р. С. Мехтиев</b><br>Топография септ в области дна<br>верхнечелюстной пазухи .....                                                                                                                                                                                                                                                                                | 86 |
| <b>О. Н. Петровская, М. И. Римжа,<br/>Л. В. Золотухина</b><br>Частота выполнения диагностических<br>и лечебных процедур у пациентов<br>с различным исходом ожоговой травмы ....                                                                                                                                                                                      | 93 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>А. М. Пожарицкий, А. П. Головацкий,<br/>А. В. Буравский</b><br>Сравнительная оценка эффективности<br>операции по Лихтенштейну и тотальной<br>экстраперитонеальной пластики<br>при паховых грыжах через призму<br>отдаленного послеоперационного качества<br>жизни пациентов.....                                                                                           | 99  |
| <b>А. С. Попов</b><br>Исследование влияния лекарственного<br>средства модафинил на нейродинамические<br>показатели простой зрительно-моторной<br>реакции в условиях депривации сна .....                                                                                                                                                                                      | 107 |
| <b>Д. Н. Садовский, Д. Ю. Ефимов,<br/>Е. А. Назарова, Е. А. Примакова,<br/>А. А. Сыманович, Е. Г. Петровская,<br/>А. М. Федорук, Д. А. Федорук,<br/>С. Н. Рябцева, С. И. Кривенко,<br/>А. Е. Щерба, О. О. Руммо</b><br>Использование машинной перфузии<br>при децеллюляризации непригодной<br>для трансплантации печени человека<br>для создания бесклеточного матрикса ..... | 114 |
| <b>В. Н. Сидоренко, В. А. Шостак,<br/>С. М. Зимин, И. С. Кухта,<br/>Д. Э. Кашицкий, В. А. Рутковский,<br/>Е. Н. Кириллова, А. Б. Левина,<br/>К. О. Курилович</b><br>Индукцированные роды:<br>исход для матери и плода.....                                                                                                                                                    | 121 |
| <b>В. П. Сокол, И. А. Верес, О. А. Пересада,<br/>А. Н. Барсуков, Т. В. Зновец</b><br>Оценка эффективности комплексного<br>лечения послеродовой субинволюции<br>матки .....                                                                                                                                                                                                    | 129 |

### В помощь практикующему врачу

|                                                                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>О. Н. Петровская, М. И. Римжа,<br/>Л. В. Золотухина</b><br>Частота выполнения медицинских<br>процедур у пациентов с ожогами,<br>травмированных в состоянии<br>опьянения ..... | 137 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

### Случай из практики

|                                                                                                                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>А. Г. Белькевич, А. М. Чичко,<br/>И. А. Козыро</b><br>Комплекс туберозного склероза:<br>клинический случай ранней диагностики...                                                             | 144 |
| <b>О. И. Родионова, А. Р. Сакович,<br/>Д. М. Курбасова, Н. И. Неборская,<br/>М. А. Шлапакова</b><br>Случай злокачественного новообразования<br>носоглотки (лимфомы Беркитта)<br>у ребенка ..... | 153 |

### Юбилей

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Николай Николаевич ЧУР</b><br>(К 75-летию со дня рождения)..... | 159 |
|--------------------------------------------------------------------|-----|

## IN THE ISSUE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>P. E. Vankovich, O. P. Kezlya,<br/>A. V. Sialitski</b><br>NEW APPROACHES IN THE COMPLEX<br>TREATMENT OF CLOSED SEGMENTAL<br>AND MULTI-FRAGMENTED<br>DIAPHYSEAL FRACTURES<br>OF THE LOWER LEG BONES.....                                                                                                                                        | 4  | <b>O. N. Petrovskaya, M. I. Rimzha,<br/>L. V. Zolotukhina</b><br>FREQUENCY OF DIAGNOSTIC<br>AND TREATMENT PROCEDURES<br>IN PATIENTS WITH DIFFERENT<br>BURN INJURY OUTCOMES .....                                                                                                                                                   | 93  |
| <b>R. A. Vlasov, V. K. Krut'ko, I. E. Glazov,<br/>O. N. Musskaya, E. V. Gnilyakevich</b><br>HYBRID MATERIAL BASED<br>ON FIBRIN AND HYDROXYAPATITE<br>GEL FOR EXPERIMENTAL<br>SEPTOPLASTY.....                                                                                                                                                     | 14 | <b>A. M. Pozharytski, A. P. Golovatski,<br/>A. V. Buravsky</b><br>COMPARATIVE ASSESSMENT<br>OF THE PATIENT'S QUALITY<br>OF LIFE AFTER HERNIOPLASTY<br>USING THE LICHTENSTEIN METHOD<br>AND TOTAL EXTRAPERITONEAL<br>PLASTY.....                                                                                                    | 99  |
| <b>N. V. Kapralov, V. I. Kurchenkova,<br/>I. A. Shalamitskaya-Hulevich</b><br>NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY –<br>THE DIAGNOSIS OF EXCLUSION .....                                                                                                                                                                                                 | 22 | <b>A. S. Popov</b><br>INVESTIGATION OF THE EFFECT<br>OF THE DRUG MODAFINIL<br>ON THE NEURODYNAMIC<br>PARAMETERS OF A SIMPLE<br>VISUAL-MOTOR REACTION<br>IN CONDITIONS OF SLEEP<br>DEPRIVATION .....                                                                                                                                | 107 |
| <b>E. N. Kirillova, S. A. Pavlukova</b><br>ENDOMETRIAL FACTORS AS A CAUSE<br>OF INFERTILITY AND IMPLANTATION<br>FAILURES IN POLYCYSTIC OVARY<br>SYNDROME .....                                                                                                                                                                                    | 36 | <b>D. N. Sadouski, D. Y. Efimov,<br/>E. A. Nazarova, E. A. Primakova,<br/>A. A. Simanovich, E. G. Petrovskaya,<br/>D. A. Fedoruk, A. M. Fedoruk,<br/>S. N. Rjabceva, S. I. Krivenko,<br/>A. E. Shcherba, O. O. Rummo</b><br>MACHINE PERFUSION<br>FOR DECELLULARIZATION<br>OF UNSUITABLE<br>FOR TRANSPLANTATION HUMAN<br>LIVER..... | 114 |
| <b>V. V. Butkevich, S. V. Zhavoronok,<br/>E. I. Gudkova, E. N. Nikolenko,<br/>O. M. Zaluckaya, A. Y. Romaneyko,<br/>. A. Anisko, V. N. Zaitseva</b><br>DYNAMICS OF ANTIBIOTIC<br>RESISTANCE OF KLEBSIELLA<br>PNEUMONIAE CLINICAL ISOLATES<br>FROM PATIENTS WITH SECONDARY<br>BACTERIAL INFECTION DURING<br>COVID-19 FOR THE PERIOD 2019–2021..... | 49 | <b>V. N. Sidorenko, V. A. Schostak,<br/>S. M. Zimin, I. S. Kuhta, D. E. Kashitskij,<br/>V. A. Rutkovskiy, E. N. Kirillova,<br/>A. B. Levina, K. O. Kurilovich</b><br>INDUCED LABOR:<br>OUTCOME FOR MOTHER AND FETUS ....                                                                                                           | 121 |
| <b>V. V. Davydov, S. V. Zhavoronok</b><br>SYNONYMIC CODON'S USAGE<br>IN THE HEPATITIS E VIRUS GENOME....                                                                                                                                                                                                                                          | 58 | <b>V. P. Sokol, I. A. Veres, O. A. Peresada,<br/>A. N. Barsukov, T. V. Znovets</b><br>EVALUATION OF THE EFFICACY<br>OF COMPLEX TREATMENT<br>OF POSTPARTUM UTERINE<br>SUBINVOLUTION.....                                                                                                                                            | 129 |
| <b>L. B. Zhydko, K. S. Korol</b><br>COMPARATIVE CLINICAL<br>CHARACTERISTICS OF CHILDREN<br>WITH A PATENT FORAMEN OVALE<br>IN DIFFERENT AGE GROUPS.....                                                                                                                                                                                            | 68 | <b>O. N. Petrovskaya, M. I. Rimzha,<br/>L. V. Zolotukhina</b><br>FREQUENCY OF MEDICAL<br>PROCEDURES IN PATIENTS<br>WITH BURN INJURED WHEN DRUNK..                                                                                                                                                                                  | 137 |
| <b>E. V. Kuliakin, P. A. Zatoloka,<br/>S. A. Semenau</b><br>EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS<br>OF THE METHOD OF LASER<br>PHOTOCOAGULATION OF THE VIDIAN<br>NERVE BRANCHES IN THE EVENT<br>OF POSTNASAL SYNDROME CAUSED<br>BY VASOMOTOR RHINITIS<br>ON THE BASIS OF SUBJECTIVE<br>CRITERIA.....                                                    | 74 | <b>A. G. Bialkevich, A. M. Tchitchko,<br/>I. A. Kazyra</b><br>TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX:<br>A CLINICAL CASE OF EARLY<br>DIAGNOSIS .....                                                                                                                                                                                           | 144 |
| <b>E. A. Makarshina, O. A. Stahovskaya,<br/>A. N. Stozharov</b><br>ASSESSMENT OF LIFETIME RISK<br>OF ONCOLOGICAL DISEASES AMONG<br>PERSONNEL OF X-RAY DIAGNOSTIC<br>DEPARTMENTS OF HOSPITALS<br>IN MINSK.....                                                                                                                                     | 80 | <b>V. Radzionava, A. Sakovich, D. Kurbasava,<br/>N. Neborskaya, M. Shlapakova</b><br>THE CASE OF THE MALIGNANT<br>NASOPHARYNGEAL TUMOR<br>(BURKITT LYMPHOMA) IN A CHILD .....                                                                                                                                                      | 153 |
| <b>R. S. Mekhtiev</b><br>TOPOGRAPHY OF SEPTA<br>OF THE MAXILLARY SINUS FLOOR.....                                                                                                                                                                                                                                                                 | 86 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |

П. Э. Ванькович, О. П. Кезля, А. В. Селицкий

## НОВЫЕ ПОДХОДЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАКРЫТЫХ СЕГМЕНТАРНЫХ И МНОГООСКОЛЬЧАТЫХ ДИАФИЗАРНЫХ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

*Проведен анализ мировой и отечественной литературы, посвященной современным подходам к комплексному лечению закрытых сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов костей голени у лиц трудоспособного возраста, а также освещены патогенетические механизмы ремоделирования в зоне перелома. На сегодняшний день отсутствует исчерпывающая информация о необходимом количестве сеансов и их продолжительности при использовании гипербарической оксигенации и антиоксидантов в пред- и послеоперационном периодах у пациентов с переломами костей голени. Это обосновывает актуальность дальнейших исследований с целью разработки новой концепции комплексного лечения, заключающегося в дифференцированном подходе к применению гипербарического терапевтического кислорода в сочетании с антиоксидантами у пациентов с переломами костей голени.*

**Ключевые слова:** сегментарные переломы большеберцовой кости, комплексное лечение, гипербарическая оксигенация, репаративная регенерация, антиоксидант.

P. E. Vankovich, O. P. Kezlya, A. V. Sialitski

## NEW APPROACHES IN THE COMPLEX TREATMENT OF CLOSED SEGMENTAL AND MULTI-FRAGMENTED DIAPHYSEAL FRACTURES OF THE LOWER LEG BONES

*The analysis of the world and domestic literature devoted to modern approaches to the complex treatment of closed segmental and multi-fragmented diaphyseal fractures of the lower leg bones in people of working age is carried out, as well as the pathogenetic mechanisms of remodeling in the fracture zone are consecrated. To date, there is no comprehensive information on the required number of sessions and their duration when using hyperbaric oxygenation and antioxidants in the pre- and postoperative periods in patients with fractures of the lower leg bones. This justifies the relevance of further research in order to develop a new concept of complex treatment, which consists in a differentiated approach to the use of hyperbaric therapeutic oxygen in combination with antioxidants in patients with fractures of the lower leg bones.*

**Key words:** segmental fractures of the tibia, complex treatment, hyperbaric oxygenation, reparative regeneration, antioxidant.

Закрытые переломы костей голени – одна из наиболее часто встречающихся разновидностей скелетной травмы [1]. На сегодняшний день доля диафизарных переломов костей голени в общей структуре переломов составляет около 15–41 %, в структуре повреждений длинных трубча-

тых костей – от 32 до 61 % [2]. При этом летальность вследствие травм занимает 3 место в общей структуре смертности, а выход на инвалидность пациентов с последствиями травматических повреждений составляет от 12 до 19 %. Наиболее часто переломы костей голени встречаются у лиц



трудоспособного возраста и входят в состав сочетанных или множественных повреждений [3].

Одной из актуальных проблем в лечении закрытых сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов костей голени остается нарушение процессов репаративной регенерации и несращение. Так, согласно данным Американской ассоциации травматологов в США из 2 миллионов переломов длинных костей ежегодно около 100 тысяч завершаются несращением [4]. Несмотря на то, что при репаративной регенерации имеются предпосылки к полному восстановлению утраченных костных структур, процент осложнений после переломов остается достаточно высоким [5]. По информации отечественных исследователей, нарушения консолидации при переломах костей составляют около 25 % в структуре инвалидности пострадавших от механической травмы [6].

Проблема коррекции нарушений репаративной регенерации костной ткани, возникающих после переломов костей, остается актуальной для современной травматологии и диктует необходимость разработки новой концепции её решения.

Переломы костей голени характеризуются обширной зоной повреждения мягких тканей, приводящих к развитию ближайших и отдаленных послеоперационных осложнений, к которым можно отнести следующие: нагноение раны, заживление раны вторичным натяжением, трофические нарушения, развитие остеомиелита, замедленная консолидация перелома, нарушение репаративной регенерации и др. [7].

Гипоксия мягких тканей в области перелома является важным компонентом патогенеза при данной патологии, поскольку недостаток кислорода приводит к локальной тканевой ишемии, неэффективности клеточного метаболизма, мембранной патологии и дисфункции клеток вплоть до их гибели [8]. Кроме того, наблюдается нарушение целостности кровеносных сосудов,

мышц, связок, кожных покровов, при этом ткани приобретают «раневой фенотип». Известны два гистологических типа заживления переломов: первичное и вторичное сращение [9].

Первичное сращение происходит на основе кортикального ремоделирования путем резорбции остеокластами кости, когда по образующимся каналам, перпендикулярным области перелома, врастают кровеносные сосуды, а остеобласты формируют систему остеонов [10].

Вторичное сращение, включающее энхондральную и интрамембранную оксификацию, состоит из следующих последовательных стадий: репаративного остеогенеза (0–5 дней после травмы), дифференцировки клеток и формирования тканеспецифических структур (4–10 дней после травмы), реорганизации тканевых структур и минерализации (9–25 суток после травмы, до 16 недель), ремоделирования (25–50 суток после травмы) и исхода (45 суток и более после травмы) [11]. Таким образом, терапевтическое воздействие следует прилагать на каждом из перечисленных этапов репаративной регенерации костной ткани.

Для лечения мягкотканых и костных повреждений, а также для стимуляции репаративной регенерации используют различные методы, однако лишь при комплексном применении они позволяют сократить длительность лечения пациентов, снизить степень инвалидизации и количество осложнений [12]. Одним из эффективных методов лечения является гипербарическая оксигенация (ГБО) или гипербарическая кислородная терапия (ГБКТ), которая находит все более широкое применение в травматологии.

Гипербарическая кислородная терапия (ГБКТ) – это терапевтический метод, основанный на воздействии высоких концентраций кислорода ( $O_2$ ) при повышенном атмосферном давлении, в результате чего происходит увеличение парциального давления кислорода ( $pO_2$ ) в жидких средах

организма (плазме, лимфе, межтканевой жидкости и др.) и увеличение транспорта кислорода к тканям и клеткам [13]. Терапевтическая эффективность ГБКТ заключается в уменьшении отека, некроза в послеоперационной ране, улучшает реперфузию в зоне перелома, а также в антимикробном действии, что является дополнительным или синергетическим по отношению к антибиотикам, а также ускоряет заживление костей, нервов, сухожилий, мышц и кожи [14].

Сама процедура насыщения организма кислородом выполняется в барокамере, которая находится в специализированном отделении гипербарической оксигенации. Согласно литературным данным, давление в барокамере может быть равно или превышать 1,4 атмосферы (атм.) [15]. Однако, на сегодняшний день существуют рекомендации, чтобы пациенты дышали 100 % кислородом, находясь в барокамере с давлением не менее 2 атм. [16].

При анализе отечественной и зарубежной литературы выявлено, что применение ГБКТ в комплексе лечения пациентов с острой травмой конечностей оправдано, когда по локализации, тяжести и характеру повреждения предполагается развитие гнойно-септических осложнений и замедленной консолидации перелома. К таким видам переломов относят многооскольчатые и множественные повреждения костей, переломы с обширным повреждением окружающих мягких тканей, переломы в зонах с плохим кровоснабжением, диафизарные переломы длинных трубчатых костей [2, 5, 17]. Исследователи из США показали, что ГБКТ тормозит процессы воспаления в ишемической ране [18]. Они выдвинули гипотезу, что ГБКТ модулирует сигнальную систему, связанную с продукцией фактора, индуцированного гипоксией (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ –HIF1 $\alpha$ ). В группе экспериментальных животных, подвергнутых ГБО, уменьшалась индукция HIF1 $\alpha$  и активность генов p53. Таким образом, по дан-

ным авторов ГБО активизирует заживление раны, снижая активность воспаления [19].

В 2022 году было проведено международное многоцентровое клиническое исследование, которое заключалось в раннем назначении ГБКТ у 120 пациентов с открытым переломом бедренной кости с тяжелой сопутствующей травмой мягких тканей. Гипотеза заключалась в том, что применение ГБКТ в лечении переломов бедренной кости снизит частоту некроза и/или инфекции и будет ассоциироваться с лучшими отдаленными результатами, что было подтверждено результатами мета-анализа. Однако в ходе данного проекта не были определены оптимальные сроки, количество и время проведения сеансов ГБКТ, что, возможно, может зависеть от тяжести травматического повреждения. Следовательно, существует необходимость в уточнении оптимального режима использования ГБКТ [20].

В настоящее время существует определенный перечень показаний для назначения ГБКТ, включая широкий спектр осложнений, таких как воздушная эмболия, тяжелая анемия, некоторые инфекционные заболевания. Кроме того, на последней Европейской консенсусной конференции, посвященной проблематике гипербарической медицины, была подчеркнута важность использования ГБО в качестве основного метода лечения для определенных состояний в соответствии с их умеренной или высокой степенью доказательности (например, после отравления угарным газом) [8].

Имеющиеся в литературе сведения о возможности использования ГБО в лечении переломов немногочисленны и характеризуются, с нашей точки зрения, разными подходами к оценке результатов её использования. На фоне большого числа научных доказательств эффективности применения ГБКТ при переломах голени встречаются декларативные и необоснованные утверждения, которые не отвечают на вопрос – всегда ли и везде ли ГБКТ осуществима [12]. Так, с точки зрения В. Н. Яковлева

и А. В. Карпова (1996), ГБКТ ограничивает накопление в организме продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) за счет активации антиоксидантной системы (АОС), а также ликвидирует органную гипоксию и усиливает репаративные процессы в тканях. Последовательным сторонником широкого использования ГБКТ при травматических повреждениях были Ю. В. Исаков с соавт. (1982), И. М. Мартель с соавт. (2001, 2003). ГБКТ, с их точки зрения, может и должна применяться как в раннем, так и в позднем периодах после травмы. В раннем периоде она способствует устранению отека, в позднем оказывает дезинтоксикационное действие, механизмы которого, с точки зрения З. Б. Атрощенко (1981) и Oriani et al. (1982), нуждаются в тщательном изучении [5, 16, 17].

Значительный вклад в обоснование клинического использования ГБКТ при травматических повреждениях конечностей принадлежит А. Ф. Краснову и Н. Ф. Давыдкину (1991) [9]. По их мнению, включение гипербарической оксигенации в комплекс лечения пациентов с переломами показано в тех случаях, когда по локализации, тяжести и характеру перелома предполагается замедленное формирование костной мозоли. Применение ГБКТ у пациентов с переломами костей конечностей, по их мнению, снижает выраженность общей воспалительной реакции на травматическое повреждение. При этом улучшаются условия для репаративных процессов, что обеспечивает статистически достоверное сокращение сроков заживления мягких тканей, сращения костных отломков, более раннее восстановление трудоспособности пациентов. В то же время в данных работах отсутствует объективная и достоверная информация, подтверждающая воздействие ГБКТ на костный регенерат [2, 13].

Применение гипербарической оксигенации при травматических повреждениях обусловлено его способностью стабилизировать периферическую гемодинамику, лик-

видировать регионарную гипоксию, а также ускорять очищение ран от гноя и некротических масс [4, 6, 14]. Известно, что в зоне повреждения (перелома) вследствие нарушения микроциркуляции снижается доставка и содержание кислорода, возникает спазм сосудов, которые сдавливаются гематомой, костными отломками, развивающимся отеком, что ведет к гипоксии окружающих тканей. В этих условиях пролиферирующие клетки переходят на более низкий в энергетическом отношении обмен веществ – гликолиз с усиленным образованием хрящевой ткани в зоне перелома [15].

В условиях гипоксии ГБКТ значительно усиливает тканевую оксигенацию за счет увеличения градиента  $pO_2$  между тканями и кровью во внешней среде должно быть не менее 30–50 мм рт. ст., облегчает диффузию кислорода в ткани, который необходим не только для энергообеспечения клеток, пролиферации и синтеза коллагена, но и является катализатором пластических процессов. ГБКТ также ускоряет пролиферацию фибробластов, что в итоге приводит к более быстрому восстановлению структуры поврежденной ткани [1, 7].

Кроме того, при резко выраженной гипоксии в месте повреждения развивается метаболический ацидоз со снижением pH до уровня 4,9–5,2 усл. ед., что способствует активации свободно-радикальных процессов и снижению активности АОС [4, 15, 20]. В то же время, минимальное значение pH, при котором сохраняется жизнедеятельность грануляционной ткани и не теряются ее пластические свойства, составляет 5,6 усл. ед. [11]. Так, В. А. Алесеев и соавт. (1988), изучая pH гнойной раны, установили, что чем более выражен ацидоз раневого отделяемого, тем более длительно протекает процесс заживления [15]. Известно, что ГБКТ умеренно стимулирует систему ПОЛ, в то же время повышая активность ферментов АОС (каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и пероксидазы), в том числе у пациентов с острой травмой и хрониче-

ческой гнойной инфекцией, что связано с уменьшением степени гипоксии и восстановлением метаболических процессов [3, 19]. Выявлено положительное действие гипербарического кислорода (0,3–0,5 атм.) на систему ПОЛ-АОС у пациентов с острой травмой и хронической гнойной инфекцией в послеоперационном периоде [16, 17].

Сравнительно часто травматологические операции сопровождаются наружным или внутритканевым кровотечением и снижением концентрации гемоглобина. При наличии анемии, сопутствующей хронической гнойной инфекции, замедляются регенеративные процессы в тканях. ГБКТ стимулирует эритропоэз и улучшает метаболизм железа при анемии, а также снижает в ране микробную контаминацию. Бактериостатический эффект ГБКТ по отношению к аэробной микрофлоре заключается во взаимодействии активных форм кислорода (АФК) с липопротеидными комплексами микробных мембран с образованием перекисных соединений [13, 18], что препятствует размножению и токсинообразованию патогенной микрофлоры. Увеличение количества перекисных соединений, супероксид анион-радикалов и других АФК оказывает токсическое действие на цитоплазму бактериальных клеток и снижает способность клостридий к размножению и продукции экзотоксина [2, 14].

Воздействие ГБКТ при открытых переломах, осложненных гнойной инфекцией, обусловлено общими и местными механизмами, к последним относятся следующие:

- повышение  $pO_2$  в зоне повреждения костей (при давлении кислорода в барокамере 1 атм. через 60 мин от начала сеанса напряжение кислорода составляет в среднем 130–140 мм рт. ст., а к исходному уровню оно возвращается не менее, чем через 4 часа) [5];
- уменьшение ацидоза;
- нормализация регионарного кровотока за счет усиленного прорастания сосудов, вследствие чего обеспечивается пре-

имущественно оксидотический тип обмена, ведущий к более быстрому развитию костных балок [1, 5].

К общим механизмам действия ГБО относят:

- урежение частоты дыхания и частоты сердечных сокращений;
- повышение артериального давления;
- нормализация функции щитовидной железы, гормон кальцитонин играет важную роль в процессах репарации костной ткани [3];
- стимуляция эритропоэза.

На фоне ГБО наблюдается также повышенное усвоение костным регенератом кальция и неорганического фосфора, о чем достоверно свидетельствуют экспериментальные данные: снижение уровня фосфора на 0,09 г/л и кальция на 0,01 г/л в сыворотке крови связано с активизацией метаболических процессов в тканях и усвоением макроэлементов формирующейся костной мозолью [4, 8, 16]. Структура восстанавливающейся костной ткани на фоне ГБО изменяется – костные балки приобретают анатомически правильное строение.

Наряду с повреждением костей, в травматологии часто приходится сталкиваться с лечением ран: послеоперационных, огнестрельных, ран при открытых переломах костей и др. Применение ГБКТ наиболее обосновано на фоне сопутствующей патологии (сахарный диабет, сосудистые заболевания, болезни крови, ХОБЛ, пороки сердца, гиповитаминоз, остеопороз и т. д.), ведущей к неэффективному заживлению ран. При адекватной оксигенации раны процессы эпителизации и рост соединительной ткани (грануляций) происходят синхронно, в то же время, если в ране уровень оксигенации неадекватен, то вышеуказанные процессы репаративной регенерации протекают независимо друг от друга. Задержка процессов эпителизации и формирования соединительной ткани в ране ведет к образованию длительно незаживающих язв. Гипоксия раны удлиняет фазу воспале-

ния и рассасывания некротических масс, тормозит пролиферацию фибробластов, снижает синтез РНК и ДНК, мукополисахаридов и коллагена. На фоне ГБКТ уменьшается лейкоцитарный вал в зоне повреждения, ограничивается выброс биологически активных аминов из тучных клеток (мембраностабилизирующее действие), угнетается синтез коллагеновых волокон, вследствие чего снижается образование рубцовой ткани в регенерирующей ране [1, 2, 4, 17]. Реакция макрофагов нарастает при наличии в ткани умеренной гипоксии ( $pO_2$  5,5–5,6 мм рт. ст.), после сеанса ГБКТ снижение  $pO_2$  в ране до исходного уровня также вызывает повышение активности макрофагов. Следовательно, периодическое снижение и повышение  $pO_2$  в поврежденной ткани оказывает выраженное действие на динамику раневого процесса, повышая лейкоцитарный фагоцитоз и активизируя деятельность фибробластов по выработке коллагена, который используется при неоплазии. Этот процесс индуцируется факторами роста, выделяемыми макрофагами, фибробластами и другими клетками в период относительной гипоксии ткани, которая возникает в промежутке между сеансами (в течение 20–22 часов) [3, 14].

Следует отметить, что при дыхании чистым кислородом поглощение его кожей увеличивается. Ингаляция воздуха, содержащего 94 % кислорода, в течение часа приводит к повышению  $pO_2$  до 40 мм рт. ст. в раневом экссудате открытой раны, что обеспечивает прямой контакт кислорода с раневой поверхностью и создает благоприятные условия для регенеративных процессов. В связи с увеличением  $pO_2$  во время сеанса ГБО в среде, окружающей открытую раневую поверхность, и в плазме крови, эффективность проводимой терапии усиливается в 2–3 раза (в зависимости от заданного режима в барокамере) [7]. Скорость транспорта питательных веществ в клетку зависит от состояния микроциркуляции, а также свойств поступающих

веществ, одним из которых является кислород [5, 16], при этом восстанавливающаяся ткань потребляет больше кислорода и питательных веществ, чем интактная ткань в физиологическом режиме. Повышение напряжения кислорода в ране ускоряет формирование коллагена и оптимизирует дифференцировку клеток, участвующих в заживлении раны. В процессе заживления обмен веществ в ране переключается с анаэробного на аэробный гликолиз [3, 5, 20].

В зависимости от объема повреждения кожи и подлежащих мягких тканей применение ГБКТ преследует различные цели. При обширной раневой поверхности она применяется для подготовки раны к пластике; в этом случае используются высокие режимы (до 1,5 ати), что обеспечивает приживление кожных лоскутов в 95–98 % случаев [8, 11]. При малых объемах повреждений основной задачей ГБКТ является полное заживление раны путем эпителизации или заживления рубцом (при условии отсутствия гнойной инфекции) – режим ГБКТ 0,5–0,7 ати.

Для достижения положительного эффекта ГБКТ целесообразно проведение нескольких курсов (4–5) с перерывами 1–2 недели. Пациентом с замедленным сращением отломков обычно проводится 20–25 сеансов, при несросшихся переломах – 25–30 сеансов и более. Перерывы в лечении необходимы для предотвращения срыва механизмов адаптации организма. Так при длительном применении ГБКТ (обычно к 15 сеансу) развиваются характерные изменения морфологического состава периферической крови, в том числе незначительное снижение количества эритроцитов, повышение артериального давления, уменьшение жизненной емкости легких, что является косвенными признаками хронической кислородной интоксикации [4, 9]. В целях профилактики кислородной интоксикации параллельно с ГБКТ назначаются антиоксиданты – цитофлавин, токоферола ацетат, ретинола-

ацетат, аскорбиновая кислота, аскорутин, дибунол, также антикоагулянты (аспикард, гепарин, ривароксабан), сосудорасширяющие препараты (пентоксифиллин) [18, 20].

Цитофлавин (производство Беларусь) – комплексный лекарственный препарат, действующими веществами которого являются янтарная кислота, инозин, никотинамид и рибофлавин [15, 17]. Фармакологическое действие цитофлавина основано на сочетании эффектов его ингредиентов, представляющих собой биологически активные метаболиты, стимулирующие тканевое дыхание [18]. Янтарная кислота – эндогенный внутриклеточный метаболит цикла Кребса, выполняющий универсальную функцию энергопродукции в клетках. Янтарная кислота под действием митохондриального фермента сукцинатдегидрогеназы и кофермента флавинадениндинуклеотида (ФАД) быстро превращается в фумаровую кислоту, а затем в другие метаболиты цикла лимонной кислоты. Янтарная кислота усиливает аэробный гликолиз и продукцию АТФ в клетках, улучшает клеточное дыхание, способствуя транспорту электронов в митохондриях. Рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>) – кофермент ФАД, активирующий сукцинатдегидрогеназу и другие окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса. В клетках никотинамид (витамин РР) посредством каскада биохимических реакций превращается в никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), катализируя никотинамидозависимые ферменты цикла Кребса, необходимые для клеточного дыхания и активация продукции АТФ. Инозин – производное пурина, предшественник АТФ, может активировать несколько ферментов цикла Кребса, способствуя выработке ключевых нуклеотидных ферментов ФАД и НАД [14, 18, 20].

Согласно положению Коффи [6], молекулярный ответ состоит из биохимических сигналов, которые активируют адаптивные клеточные пути и включают увеличение отношения АМФ/АТФ, повышение уровней

АФК и азота, истощение уровней мышечного гликогена и снижение напряжения кислорода [15, 16]. В связи с этим цитофлавин усиливает клеточное дыхание и выработку энергии, улучшает поглощение кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов с антиоксидантным действием, активирует внутриклеточную продукцию белка, способствует поглощению глюкозы и жирных кислот [5, 11].

В настоящее время антиоксидантное и антигипоксическое действие цитофлавина изучено при критических состояниях у людей и крыс, в том числе в кардиологии [17], при церебральной ишемии [6, 7] и при повреждении спинного мозга [2]. Однако в доступных литературных источниках не встречается информации о комплексном применении цитофлавина и ГБКТ у пациентов с сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени.

Необходимо отметить, что, несмотря на совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики, тенденции к сокращению количества переломов костей голени не наблюдается. Анализ доступных литературных источников по обозначенной проблематике указывает на отсутствие научных работ, посвященных изучению эффективности комплексного подхода в лечении пациентов с переломами костей голени, в том числе включающего применение ГБКТ и цитофлавина для стимуляции репаративной регенерации костной ткани, что требует проведения дальнейшего научного поиска в этом направлении.

В настоящее время авторами статьи выполняется научно-исследовательская работа «Разработать метод стимуляции репаративной регенерации в зоне переломов костей путем включения в комплекс лечения метаболической терапии» № 20230294 от 14.03.2023, посвященная разработке метода репаративной регенерации у пациентов с сегментарными и многооскольчатыми переломами костей голени с вклю-

чением метаболической терапии, которая будет высокоэффективна и доступна в медицинских учреждениях всех уровней в условиях различной технической оснащенности и кадрового состава. Так же будет разработан клиничко-лабораторный алгоритм лечения сегментарных и многооскольчатых переломов костей голени, который позволит значительно улучшить результаты лечения и уменьшить количество осложнений в ближайшем и отдаленном периодах.

Таким образом, в современных условиях роста травматизации и инвалидизации трудоспособного населения повышение эффективности лечения пациентов с высокоэнергетическими травмами костей голени путем стимуляции репаративной регенерации костной ткани является одним из приоритетных направлений оказания травматологической помощи в Республике Беларусь.

## Литература

1. Ванькович, П. Э., Кезля О. П. Использование гипербарической оксигенации в комплексном лечении пациентов с сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени / П. Э. Ванькович, О. П. Кезля // 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. Рубникова, В. А. Филонюка. – Минск: ИВЦ Минфина, 2022. – Вып. 12. – Т. 1: Клиническая медицина. Профилактическая медицина. – С. 59–65.
2. Селицкий, А. В. Современные аспекты лечения сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов большеберцовой кости (обзор литературы) / А. В. Селицкий, О. П. Кезля // Экстр. медицина. – 2015. – № 4. – С. 103–111.
3. 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 (74). – С. 100–109.
4. Xu, X. X. A meta-analysis of external fixator versus intramedullary nails for open tibial fracture fixation / Xian Xu, Xu Li, Lin Liu, Wei Wu // Journal of orthopaedic surgery and research – 2014. – Vol. 9. – P. 75–82.
5. Ванькович, П. Э. Роль гипербарической оксигенации в оптимизации костного ремоделирования у пациентов с переломами костей голени / П. Э. Ванькович, О. П. Кезля // НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ – 2022; Сборник материалов IX Белорусско-Китайского молодежного инновационного форума 10–11 ноября 2022 года. – Минск: БНТУ, 2022. – Т. 1. – С. 152–154.
6. 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. – С. 398.
7. Воронов, С. Н. Значение полярографического определения кислородного режима в тканях при тяжелых открытых повреждениях / С. Н. Воронов, В. С. Зуев, В. Е. Удальцов // Сб. науч. трудов ЦИТО. – 1986. – С. 28–32.
8. Давыдкин, Н. Ф. Заживление закрытого перелома при применении гипербарической оксигенации / Н. Ф. Давыдкин // Ортопедия и травматология. – 2015. – № 2. – С. 7–8.
9. Gustilo, R. B. The management of open fracture / R. B. Gustilo, R. L. Merkow, D. Templeman // The J. of Bone and Joint Surg. Am. – 1990. – Vol. 72, № 2. – P. 299–303.
10. Bouachour, G. P. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial / G. Bouachour, P. Cronier, J. P. Gouello [et al.] // Journal Trauma. – 2008. – Vol. 41 – С. 333–342.
11. Buettner, Mark F. A. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of open fractures and crush injuries / Mark F. Buettner, Derek Wolkenhauer // Emergency medicine clinic of North America. – 2007. – Vol. 25. – С. 177–188.
12. Larsen, P., Elsoe R., Hansen Sh., Graven-Nielsen T., Laessoe U., Rasmussen S. Incidence and epidemiology of tibial shaft fractures // Injury. – 2015. – Vol. 46 (4). – P. 746–50. – doi: 10.1016/j.injury.2014.12.027.
13. Barilaro, G., Francesco Masala I., Parracchini R., Iesu C., Caddia G., Sarzi-Puttini P., Atzeni F. The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in Orthopedics and Rheumatological Diseases // Isr Med Assoc J. – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 429–434.
14. Millar, I. L., McGinnes R. A., Williamson O., Lind F., Jansson K. Å., Hajek M., Smart D., Fernandes T., Miller R., Myles P., Cameron P. Hyperbaric Oxygen in Lower Limb Trauma (HOLLT); protocol for a randomised controlled trial // BMJ Open. – 2015. – № 6. – P. e008381. – doi: 10.1136/bmjopen-2015-008381.
15. Mathieu, D., Marroni A., Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment // Diving Hyperb Med. – 2017. – Vol. 47 (1). – P. 24–32.

16. Jiang, Z. Q., Liu H. Y., Zhang L. P., Wu Z. Q., Shang D. Z. Repair of calvarial defects in rabbits with platelet-rich plasma as the scaffold for carrying bone marrow stromal cells // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2012. – Vol. 113 (3). – P. 327–333. – doi: 10.1016/j.tripleo.2011.03.026.

17. Hernandez-Fernandez, A., Velez R., Soldado F., Carlos Saenz-Ríos J., Barber I., Aguirre-Canyadell M. Effect of administration of platelet-rich plasma in early phases of distraction osteogenesis: an experimental study in an ovine femur model // *Injury.* – 2013. – Vol. 44 (7). – P. 901–907. – doi: 10.1016/j.injury.2012.10.018.

18. Latałski, M., Elbatrawy Y. A., Thabet A. M., Gregosiewicz A., Raganowicz T., Fatyga M. Enhancing bone healing during distraction osteogenesis with platelet-rich plasma // *Injury.* – 2011. – Vol. 42 (8). – P. 821–824. – doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2011.03.010>.

19. Dehghan, M. M., Baghaban Eslaminejad M., Motalebizadeh N., Ashrafi Halan J., Tagiyar L., Soroori S., Nikmahzar A., Pedram M, Shahverdi A., Kazemi Mehrjerdi H., Izadi S. Transplantation of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells with Platelet-Rich Plasma Accelerate Distraction Osteogenesis in A Canine Model // *Cell J.* – 2015. – Vol. 17 (2). – P. 243–52.

20. Rodriguez-Collazo, E. R., Urso M. L. Combined use of the Ilizarov method, concentrated bone marrow aspirate (cBMA), and platelet-rich plasma (PRP) to expedite healing of bimalleolar fractures. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* – Vol. 10(3). – P. 161–6. – doi: 10.1007/s11751-015-0239-x.

## References

1. Van'kovich, P. E., Kezlya O. P. Ispol'zovanie giperbaricheskoy oksigenacii v kompleksnom lechenii pacientov s segmentarnymi i mnogooskol'chatymi diafizarnymi perelomami kostej goleni / P. E. Van'kovich, O. P. Kezlya // BGMU v avangarde medicinskoj nauki i praktiki: recenzir. ezhegod. sb. nauch. tr.: v 2 t. / M-vo zdravoochr. Resp. Belarus', Bel. gos. med. un-t; pod red. S. P. Rubnikovicha, V. A. Filonyuka. – Minsk: IVC Minfina, 2022. – Vyp. 12. – T. 1: Klinicheskaya medicina. Profilakticheskaya medicina. – S. 59–65.

2. Selickij, A. V. Sovremennye aspekty lecheniya slozhnyh segmentarnyh i mnogooskol'chatyh diafizarnyh perelomov bol'shebercovoj kosti (obzor literatury) / A. V. Selickij, O. P. Kezlya // *Ekstr. medicina.* – 2015. – № 4. – S. 103–111.

3. Selickij, A. V. Blizhajshie i otdalennye rezul'taty kompleksnogo lecheniya pacientov so slozhnymi segmentarnymi i mnogooskol'chatymi perelomami bol'shebercovoj kosti / A. V. Selickij, O. P. Kezlya // *Medicinskij zhurnal.* – 2020. – № 4 (74). – S. 100–109.

4. Xu, X. H. A meta-analysis of external fixator versus intramedullary nails for open tibial fracture fixation / Xian Xu, Xu Li, Lin Liu, Wei Wu // *Journal of ortopaedic surgery and research.* – 2014. – Vol. 9. – P. 75–82.

5. Van'kovich, P. E. Rol' giperbaricheskoy oksigenacii v optimizacii kostnogo remodelirovaniya u pacientov s perelomami kostej goleni / P. E. Van'kovich, O. P. Kezlya // *NOVYE GORIZONTY* – 2022; Sbornik materialov IX Belorussko-Kitajskogo molodezhnogo innovacionnogo foruma 10–11 noyabrya 2022 goda. – Minsk: BNTU, 2022. – T. 1. – S. 152–154.

6. Ivanov, P. A. Lechenie otkrytyh perelomov dlinnyh kostej konechnostej u postradavshih s mnozhestvennoj i sochetannoj travmoj / P. A. Ivanov, A. M. Fajn, O. A. Didenko // *Materialy VII s"ezda travmatologov-ortopedov Rossii.* – Samara, 2006. – S. 398.

7. Voronov, S. N. Znachenie polyarograficheskogo opredeleniya kislorodnogo rezhima v tkanyah pri tyazhelyh otkrytyh povrezhdeniyah / S. N. Voronov, V. S. Zuev, V. E. Udal'cov // *Sb. nauch. trudov CITO.* – 1986. – S. 28–32.

8. Davydkin, N. F. Zazhivlenie zakrytogo pereloma pri primenenii giperbaricheskoy oksigenacii / N. F. Davydkin // *Ortopediya i travmatologiya.* – 2015. – № 2. – S. 7–8.

9. Gustilo, R. B. The management of open fracture / R. B. Gustilo, R. L. Merkow, D. Templeman // *The J. of Bone and Joint Surg. Am.* – 1990. – Vol. 72, № 2. – P. 299–303.

10. Bouachour, G. R. Hyperbaric oxygen therapy in the management of crush injuries: a randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial / G. Bouachour, P. Cronier, J. P. Gouello [et al.] // *Journal Trauma.* – 2008. – Vol. 41. – S. 333–342.

11. Buettner, Mark F. A. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of open fractures and crush injuries / Mark F. Buettner, Derek Wolkenhauer // *Emergency medicine clinic of North America.* – 2007. – Vol. 25. – S. 177–188.

12. Larsen, P., Elsoe R., Hansen Sh., Graven-Nielsen T., Laessoe U., Rasmussen S. Incidence and epidemiology of tibial shaft fractures // *Injury.* – 2015. – Vol. 46 (4). – P. 746–50. – doi: 10.1016/j.injury.2014.12.027.

13. Barilaro, G., Francesco Masala I., Parracchini R., Iesu C., Caddia G., Sarzi-Putini P., Atzeni F. The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in Orthopedics and Rheumatological Diseases // *Isr Med Assoc J.* – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 429–434.

14. Millar, I. L., McGinnes R. A., Williamson O., Lind F., Jansson K. Å., Hajek M., Smart D., Fernandes T., Miller R., Myles P., Cameron P. Hyperbaric Oxygen in Lower Limb Trauma (HOLLT); protocol for a randomised controlled trial // *BMJ Open.* – 2015. – № 6. – P. e008381. – doi: 10.1136/bmjopen-2015-008381.

15. *Mathieu, D., Marroni A., Kot J.* Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment // *Diving Hyperb Med.* – 2017. – Vol. 47 (1). – P. 24–32.

16. *Jiang, Z. Q., Liu H. Y., Zhang L. P., Wu Z. Q., Shang D. Z.* Repair of calvarial defects in rabbits with platelet-rich plasma as the scaffold for carrying bone marrow stromal cells // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* – 2012. – Vol. 113 (3). – P. 327–333. – doi: 10.1016/j.tripleo.2011.03.026

17. *Hernandez-Fernandez, A., Velez R., Soldado F., Carlos Saenz-Ríos J., Barber I., Aguirre-Canyadell M.* Effect of administration of platelet-rich plasma in early phases of distraction osteogenesis: an experimental study in an ovine femur model // *Injury.* – 2013. – Vol. 44 (7). – P. 901–907. – doi: 10.1016/j.injury.2012.10.018.

18. *Latafski, M., Elbatrawy Y. A., Thabet A. M., Gregosiewicz A., Raganowicz T., Fatyga M.* Enhancing

bone healing during distraction osteogenesis with platelet-rich plasma // *Injury.* – 2011. – Vol. 42 (8). – P. 821–824. – doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2011.03.010>.

19. *Dehghan, M. M., Baghaban Eslaminejad M., Motallebizadeh N., Ashrafi Halan J., Tagiyar L., Soroori S., Nikmahzar A., Pedram M., Shahverdi A., Kazemi Mehrjerdi H., Izadi S.* Transplantation of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells with Platelet-Rich Plasma Accelerate Distraction Osteogenesis in A Canine Model // *Cell J.* – 2015. – Vol. 17 (2). – P. 243–52.

20. *Rodriguez-Collazo, E. R., Urso M. L.* Combined use of the Ilizarov method, concentrated bone marrow aspirate (cBMA), and platelet-rich plasma (PRP) to expedite healing of bimalleolar fractures // *Strategies Trauma Limb Reconstr.* – Vol. 10 (3). – P. 161–6. – doi: 10.1007/s11751-015-0239-x.

Поступила 26.09.2023 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.4.14>

Р. А. Власов<sup>1</sup>, В. К. Крутько<sup>2</sup>, И. Е. Глазов<sup>2</sup>,  
О. Н. Мусская<sup>2</sup>, Е. В. Гнилякевич<sup>3</sup>

## ГИБРИДНЫЙ МАТЕРИАЛ НА ОСНОВЕ ФИБРИНА И ГЕЛЯ ГИДРОКСИАПАТИТА ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕПТОПЛАСТИКИ

ООО «ПримаМед Групп», г. Минск, Республика Беларусь<sup>1</sup>  
ИОНХ НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>  
ООО МЦ «ЛОДЭ», г. Минск, Республика Беларусь<sup>3</sup>

Проведена экспериментальная работа с применением гибридного материала на основе фибрина и геля гидроксиапатита для использования в септопластике. На модели головы свиньи отработана технология с реимплантацией части перегородки носа гибридным материалом, содержащим мелкие фрагменты хрящей. После обеспечения доступа к полости носа, отслойки мукоперихондрия была резецирована и фрагментирована часть перегородки носа свиньи размером 2×3 см, которая использована для формирования гибридного материала. Основой гибридного материала являлась цитратная плазма. Для инициации каскада полимеризации фибрина использовали смесь растворов на основе 10 % глюконата кальция и адреналина (1,85 мг/мл) при объемном отношении глюконат кальция/адреналин 17:1. Для стимуляции остеокондукции и остеоиндукции применяли синтетический гель гидроксиапатита. Из вышеперечисленных компонентов был сформирован гибридный материал, который при многократном сжатии уплотнялся за счет ретракции фибрина. Гибридный материал успешно установлен в зону дефекта перегородки носа свиньи, что подтверждает возможность проведения септопластики с использованием данной методики.

**Ключевые слова:** гибридный материал, цитратная плазма, гель гидроксиапатита, полимеризация фибрина, септопластика, реимплантация.

R. A. Vlasov, V. K. Krut'ko, I. E. Glazov,  
O. N. Musskaya, E. V. Gnilyakevich

## HYBRID MATERIAL BASED ON FIBRIN AND HYDROXYAPATITE GEL FOR EXPERIMENTAL SEPTOPLASTY

Experimental work was carried out using a hybrid material based on fibrin and hydroxyapatite gel for use in septoplasty. On the model of the pig's head, the technology was worked out with the reimplantation of a part of the nasal septum with a hybrid material containing small fragments of cartilage. After separating the soft tissues of the nose, detaching the mucoperichondrium, a part of the porcine nasal septum 2×3 cm in size was resected and fragmented, which was used to form a hybrid material. The basis of the hybrid material was citrate plasma. To initiate the fibrin polymerization cascade, a mixture of solutions based on 10 % calcium gluconate and adrenaline (1.85 mg/ml) was used at a calcium gluconate/adrenaline volume ratio of 17:1. Synthetic hydroxyapatite gel was used to stimulate osteoconduction and osteoinduction. From the above components, a hybrid material was formed, which, upon repeated compression, was compacted due to fibrin retraction. The hybrid material was successfully installed in the area of the porcine nasal septal defect, which confirms the possibility of performing septoplasty using this technique.

**Key words:** hybrid material, citrate plasma, hydroxyapatite gel, fibrin polymerization, septoplasty, reimplantation.

Распространённым хирургическим вмешательством, выполняемым в оториноларингологических стационарах, является септопластика, часто сочетаемая с реимплантацией удалённого хряща [1–3]. Дефицит хряща в некоторых случаях можно заместить ксеногенными или аллогенными материалами [4–5], например, для фиксации фрагментов опорных структур носа. Однако за счет наличия потенциально антигенных составляющих применение ксеногенных и аллогенных материалов ограничено, так как они могут вызывать иммунные реакции, приводящие к негативным последствиям. У большинства ринохирургов возникали ситуации, связанные не только с повреждением, но и с последующим риском возникновения стойкой перфорации носовой перегородки, требующей повторного хирургического вмешательства [1–6]. Дополнительные трудности создают атрофические процессы и состояния после хирургических вмешательств, травм носа. Поэтому возникает необходимость в пластическом материале, способном восстановить дефект перегородки носа с максимальным сродством к местным тканям, минимальными побочными реакциями и последующим формированием специализированной ткани *de novo*.

Гибридные материалы в большинстве случаев состоят из связующего (биополимера) и наполнителя (аутогенного, синтетического и др.). В качестве связующего могут служить различные биополимеры: коллаген, фибрин, желатин, хитозан, альгинат, гиалуроновая кислота и т. п. [7–10]. Наиболее безопасным из этого списка является аутофибрин, способствующий синтезу коллагена, легко получаемый из цельной крови или из цитратной плазмы, который во всем мире используется в виде клея или компонента гибридного материала [11, 12, 15].

Наполнителем может быть синтетический гидроксиапатит (ГА) [13, 14], местные ткани (фрагменты костей или хрящей) [10]

и др. Широко распространено применение ГА в качестве активного наполнителя гибридных материалов, усиливающего остеокондуктивную и остеоиндуктивную функции [15, 16]. Синтетический ГА используется как стимулятор регенерации костной ткани, крайне редко вызывающий побочные реакции [17, 20]. Кроме того, ГА является минеральной основой кости [18, 19], поэтому находит широкое применение в травматологии, восстановительной хирургии, стоматологии [13–20].

Возможность склеивать мелкие фрагменты хрящей является важным свойством гибридного материала. Перспективно использование таких гибридных материалов в септопластике, при которой происходит стимуляция выработки коллагена с последующим формированием хрящевой ткани, а также стимуляция остеогенеза с пластикой опорных структур носа. Такой гибридный материал в сочетании с удовлетворительными механическими свойствами позволит склеивать любые ткани и формировать местную специализированную ткань.

**Цель и задачи.** Целью настоящего исследования является разработка экспериментальной модели септопластики с использованием гибридного материала на основе фибрина плазмы крови, геля гидроксиапатита и фрагментов хрящей.

**Задачи:** разработать гибридный материал на основе плазмы крови и 5 % геля гидроксиапатита; применить технологию склеивания фрагментов хрящей перегородки носа свиньи гибридным материалом; произвести экспериментальную модель септопластики сформированным гибридным материалом, содержащим мелкие фрагменты хряща.

### Материалы и методы

Основа гибридного материала – цитратная донорская плазма, получена от мужчин 25–45 лет согласно Закону о здравоохранении РБ и Хельсинской декларации Все-

мирной медицинской ассоциации, на основании письменного согласия.

Цитратную плазму (ЦП) получали из 20 мл цельной крови с добавлением 2 мл 5 % раствора цитрата натрия. Использовали флаконы по 5 мл стерильного 5 % раствора цитрата натрия для гематологических лабораторных тестов (ОАО «БелВитунифарм», Беларусь). Центрифугирование цитратной крови проводили на центрифуге Hettich EBA 200 (Германия) при 3000 об./мин в течение 15 мин.

В качестве коагулянта ЦП использовали смесь 10 % раствора кальция глюконата (CaGl) в ампулах по 5 мл («Фармак», Украина) с 1,82 мг/мл раствором адреналина (Adr) в ампулах по 1 мл (СОО «Ферейн», Беларусь) при объёмном отношении глюконат кальция / адреналин 17:1.

Наполнителями гибридного материала являлись 5 % гель ГА (РУПП «Белмедпрепараты», Беларусь) по 5 мл в шприцах и хрящи перегородки носа свиньи размером 2–5 мм. Ультразвуковую обработку геля ГА проводили в ультразвуковой ванне ПСБ-1335-05 (ЗАО «ПСБ-Галс», Россия) при частоте 35 кГц в течении 2 мин.

На модели головы свиньи (эксперименты проведены на трех свиных головах) отработана технология с реимплантацией части перегородки носа гибридным материалом, содержащим мелкие фрагменты хрящей, которые получали после обеспечения доступа к полости носа, отслойки мукоперихондрия и резекции передней части перегородки носа свиньи размером 2×3 см с последующим фрагментированием.

Гибридные материалы получали на основе ЦП, 5 % геля ГА, фрагментов хряща перегородки носа свиньи и коагулянтов (CaGl / Adr). Идентификацию гибридных материалов, высушенных на воздухе, осуществляли методами ИК-спектроскопии и рентгенофазового анализа. ИК-спектроскопический анализ проводили на ИК-Фурье спектрометре Tensor-27 (Bruker, Германия) в диапазоне 400–4000 см<sup>-1</sup> с использованием метода

таблетирования образца с порошком бромида калия; рентгенофазовый анализ проводили на дифрактометре ADVANCE D8 (Bruker, Германия) при  $\text{CuK}\alpha = 0,15405$  нм.

### Результаты и обсуждение

Гибридные материалы формировали экстемпорально в процессе септопластики из коагулированной плазмы, 5 % геля ГА, фрагментов хряща перегородки носа свиньи и коагулянтов (CaGl / Adr). На рис. 1 представлена схема получения гибридного материала первым способом. Последовательно смешивали 4 мл ЦП, 1 мл 5 % геля ГА с коагулянтном на основе смеси 0,50 мл глюконата кальция и 0,03 мл адреналина, к которой добавляли 2 см<sup>3</sup> мелких фрагментов хрящей перегородки носа свиньи. В композите хрящи склеивались примерно через 4 мин за счет полимеризации фибрина, его ретракции и объединения разобщённых фрагментов в единый гибридный композит (рис. 1, композит 7).

По второму способу (рис. 2) фрагменты хрящей сразу смешивали с ЦП, гелем ГА и активировали фибринообразование введением коагулянта (CaGl / Adr). В результате в течении 5 мин получали гибридный композит с удовлетворительными механическими свойствами (рис. 2, композит 6), которые визуально оценивали по времени схватывания композита (не более 5 мин) и сохранения его целостности без расслаивания на протяжении суток.

Основываясь на более чем 150 вариантах экспериментальных образцов, выявили, что прочность гибридного материала и время склеивания фрагментов хрящей зависят от количественного отношения геля ГА и ЦП, а порядок введения компонентов не оказывал существенного влияния. При отношении гель ГА : ЦП от 1:10 до 1:5 (46 образцов) создавался избыток ЦП, что приводило к формированию неустойчивого, быстро расслаивающегося композита с длительным временем схватывания более 30 мин. В условиях преобладания геля ГА

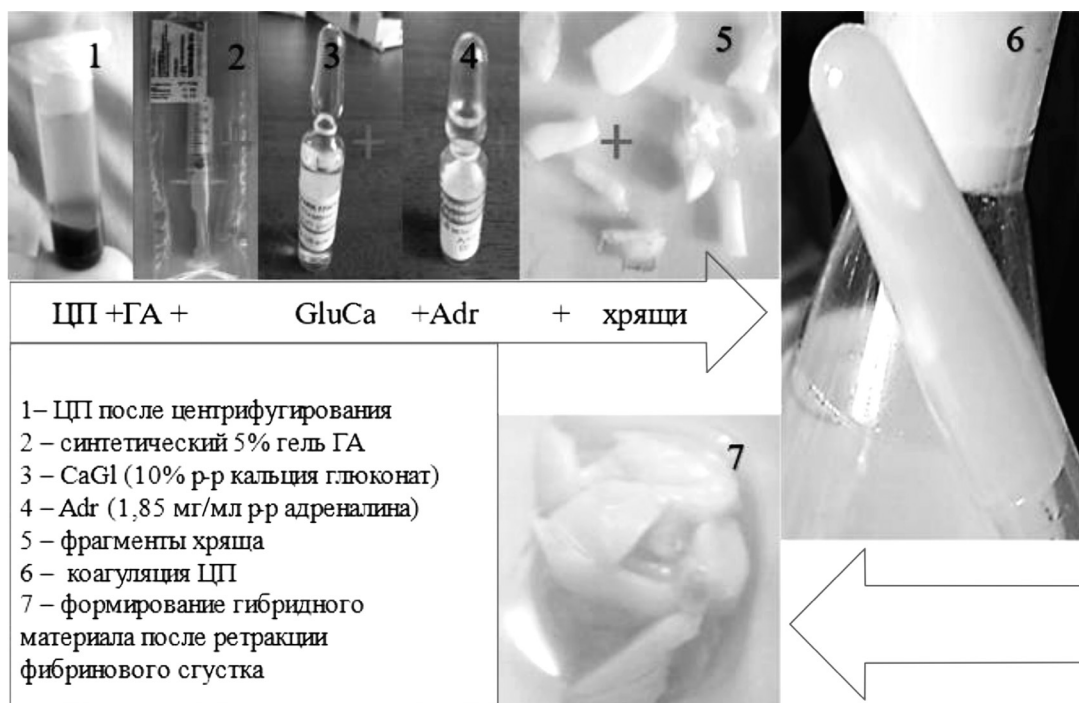


Рисунок 1. Схема получения гибридного материала (способ 1): 1 – ЦП, 2 – гель ГА, 3 – CaGl, 4 – Adr, 5 – фрагменты хряща, 6 – коагулированная ЦП с фрагментами хряща, 7 – гибридный материал со склеенными фрагментами хряща



Рисунок 2. Схема формирования гибридного материала (способ 2): 1 – фрагменты хряща, 2 – ЦП, 3 – гель ГА, 4 – CaGl, 5 – Adr, 6 – гибридный материал со склеенными фрагментами хряща

при отношении гель ГА : ЦП от 1:3 до 1:1 (44 варианта образцов) механические свойства и время схватывания гибридных композитов значительно ухудшались за счет нарушения коагуляции фибрина и дефицита связующего компонента, время схватывания составляло более 60 мин. В результате установлено, что гибридный композит с оптимальными показателями времени коагуляции (около 5 мин) и удовлетворительными механическими свойствами (удерживает фрагменты хрящей при сохранении заданной формы без расслаивания) образуется при отношении гель ГА : ЦП равном 1:4 (63 экспериментальных образца).

Физико-химическая идентификация высушенных гибридных композитов по основным характеристичным полосам показала на ИК-спектрах (рис. 3, а) интенсивные полосы ГА при 1090, 1040, 603, 560  $\text{см}^{-1}$  колебаний O–P–O и при 631  $\text{см}^{-1}$  колебаний O–H. Полосы в области при 1700–1190  $\text{см}^{-1}$  обусловлены преимущественно колебаниями функциональных групп биополимеров крови [20]: при 1670–1660  $\text{см}^{-1}$  колебаний C = O (амид I), при 1555–1545  $\text{см}^{-1}$  колебаний N–H (амид II) и при 1305–1300, 1245–1240  $\text{см}^{-1}$  колебаний C–N (амид III). Интенсивность полос амидов I–III увеличивается при увеличении количества вводи-

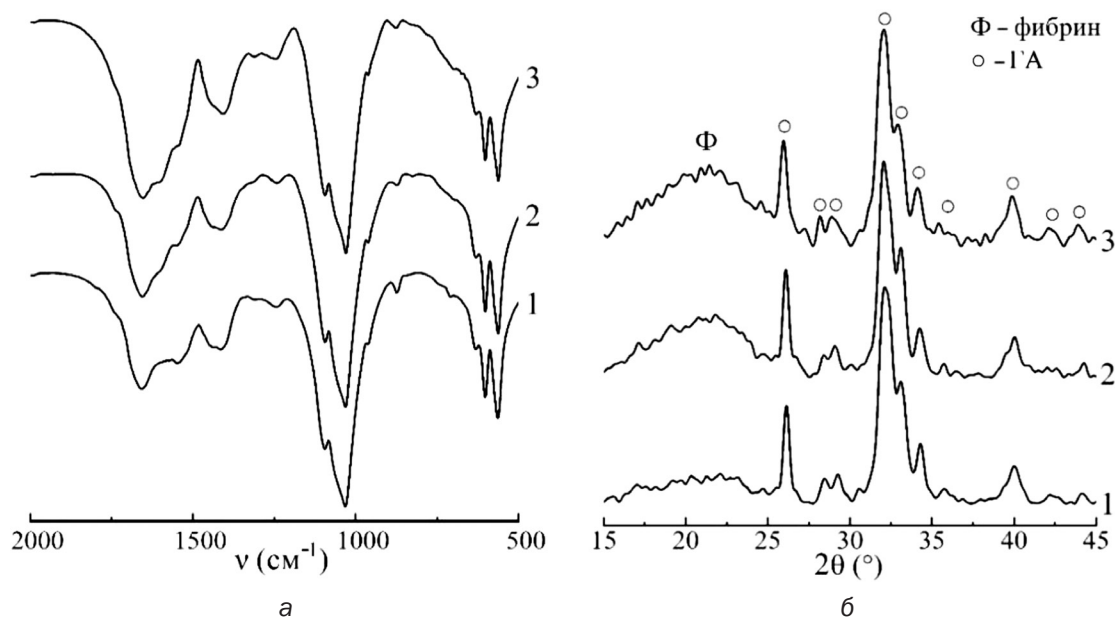


Рисунок 3. ИК-спектры (а) и дифрактограммы (б) после высушивания при 60 °С гибридных материалов с соотношением гель ГА : ЦП: 1 – 1:4; 2 – 1:3; 3 – 1:1

мого геля ГА (рис. 3, а, увеличении отношения ГА : ЦП до 1:1), что может быть обусловлено захватом большего количества биополимерных молекул активными частицами ГА при схватывании клеевого композита.

Дифрактограммы гибридных материалов на основе ГА с ЦП (рис. 3, б) содержат уширенные рефлексы аморфизированного ГА при углах  $2\theta$  25,7°; 28,1; 28,9; 31,9°; 32,9°; 34,0°; 35,4°; 39,8°; 42,1°; 43,9° с размером нанокристаллитов 12–14 нм. Установлено, что фазовый состав ГА в композиционном материале при различном содержании ЦП не изменяется. Дополнительно на дифрактограммах присутствует рентгеноаморфное гало фибрина при  $2\theta$  15–25°, интенсивность которого повышается при увеличении количества вводимого ГА, что согласуется с данными ИК-спектроскопии.

Выявлено, что на дифрактограммах интенсивность гало при  $2\theta$  15–25° и на ИК-спектрах интенсивность полос амидов I, II, III пропорциональна общему содержанию в композите коагулированного фибрина. Количество вводимых в композит ЦП и геля ГА влияют на формирование фибринового сгустка за счет взаимодействия компонен-

тов ЦП с активными наночастицами аморфизированного ГА при структурировании сгустка.

После резекции и фрагментирования перегородки носа свиньи проводили экспериментальную септопластику на этой же голове (рис. 4), выполнив окаймляющие разрезы передних отделов носа. Тупо и остро (аналогично открытой риносептопластике) поднадхрящечно выделяли перегородку носа свиньи и удаляли часть переднего отдела хряща перегородки размером 3×4 см. Выделенную часть перегородки измельчили на фрагменты размером 2–5 мм. Сформировав гибридный материал, включающий мелкие фрагменты хрящей перегородки носа свиньи, установили его в зону резекции (искусственного дефекта перегородки носа) с оптимальным заполнением перфорации.

Таким образом двумя способами смешивания компонентов получен и исследован гибридный композит на основе ЦП, геля ГА, коагулянта, и доказана возможность использования мелких фрагментов хрящей перегородки носа для формирования гибридного материала. Успешного проведена экспериментальная септопластика

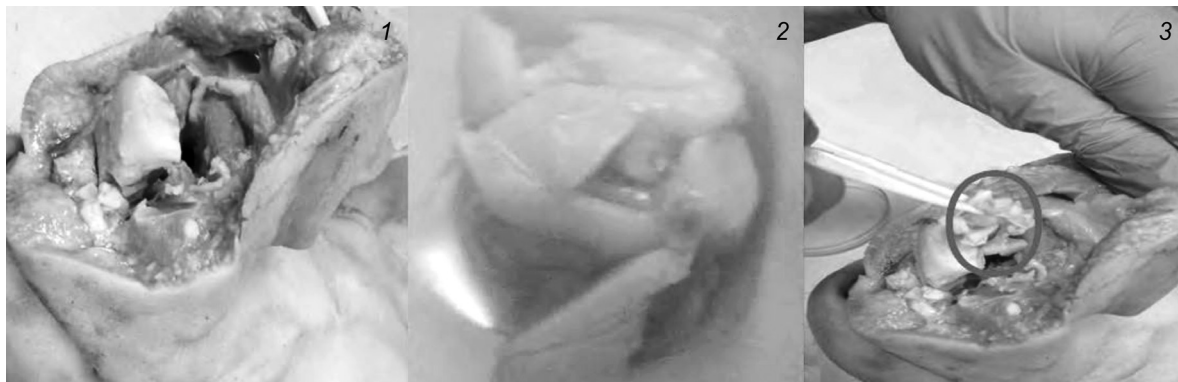


Рисунок 4. Схема установки гибридного материала при септопластике: 1 – выделение хрящевой части перегородки; 2 – гибридный материал; 3 – укладка сформированного гибридного материала в зону дефекта

с гибридным материалом на голове свиньи и продемонстрирована возможность закрытия больших дефектов перегородки носа.

### Выводы

Разработан гибридный материал на основе плазмы крови, 5 % геля гидроксиапатита, коагулянта и фрагментов хрящей с оптимальными показателями времени коагуляции (5 мин) и удовлетворительными механическими свойствами при отношении гель ГА : ЦП равном 1:4. В экспериментальной работе применена технология склеивания мелких фрагментов хрящей перегородки носа формированием гибридного материала. В результате этого фрагменты хрящей перегородки носа могут быть эффективно использованы в реимплантации, а применение нового гибридного материала позволяет произвести пластику опорных структур и устранить различные дефекты хряща перегородки носа.

### Литература

1. Хидиров, Б. Х. Ортоотопическая аутоотрансплантация хрящевой и костной ткани при операциях на носовой перегородке: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Ташк. гос. мед. ин-т. – Ташкент, 1974. – 13 с.
2. Скуратовский, Б. Е. Обоснование и выбор показаний к применению ауто-и аллогенного консервированного хряща при реконструктивных операциях на скелете носа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Киевский НИИ отоларингологии. – Киев, 1989. – 21 с.
3. Молоков, К. В. Перфорация перегородки носа – причины возникновения и способы лечения: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.04 / Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ. – М., 2007. – 24 с.
4. Щербаков, Д. А. Закрытие перфораций перегородки носа с использованием лазер-моделированных аллотрансплантатов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 6. – С. 76–80.
5. Просекин, А. С. Септопластика с использованием биосовместимых эластичных проницаемых имплантатов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Новосиб. гос. мед. акад. – Новосибирск, 2004. – 23 с.
6. Sapmaz, E., Toplu Y., Somuk B. T. A new classification for septal perforation and effects of treatment methods on quality of life // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. – 2019. – № 6. – P. 716–723.
7. Демина, Н. Б., Чернова Л. В., Козлова Ж. М. Применение клеевых композиций в хирургии // Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 2019. – № 3. – С. 129–134.
8. Федотов, А. Ю., Комлев В. С., Смирнов В. В., Фадеева И. В., Баринев С. М., Иевлев В. М., Солдатенков С. А., Сергеева Н. С., Свиридова И. К., Кирсанова В. А., Ахмедова С. А. Гибридные композиционные материалы на основе хитозана и желатины, армированные гидроксиапатитом, для тканевой инженерии // Материаловедение. – 2010. – № 7. – С. 41–43.
9. Кузнецова, В. С., Васильев А. В., Григорьев Т. Е., Загоскин Ю. Д., Чвалун С. Н., Бухарова Т. Б., Гольдштейн Д. В., Кулаков А. А. Перспективы использования гидрогелей в качестве основы для отверждаемых костно-пластических материалов // Стоматология. – 2017. – № 6. – С. 68–74.
10. Matsumoto, K., Kohmura E., Kato A., Hayakawa T. Restoration of small bone defects at craniotomy using autologous bone dust and fibrin glue // Surg. Neurology. – 1998. – Vol. 50, № 4. – P. 44–346.

11. Глазов, И. Е., Крутько В. К., Власов Р. А., Мусская О. Н., Кулак А. И. Наноккомпозиты на основе апатитного трикальцийфосфата и аутофибрина // Весці НАН Беларусі, Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 413–423. – doi:10.29235/1561-8331-2021-57-4-413-423

12. Гапанович, В. Я. Влияние аутогенной фибринной пленки на заживление ран // Здравоохранение Белоруссии. – 1975. – № 8. – С. 65–67.

13. Средство для стимуляции роста костной ткани: пат. 13684 Респ. Беларусь, МПК А 61 К 33/06 / Т. В. Трухачева, Л. А. Лесникович, А. И. Кулак, В. К. Крутько, И. В. Трофимова, Н. И. Атрахимович, И. А. Головчик; Ю. Д. Коваленко, А. А. Кочубинская; заявитель РУПП «Белмедпрепараты»; ИОНХ НАН Беларуси. – № А 20080151; заявл. 02.11.2008; опубл. 30.10.2009 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2010. – № 5. – 61 с.

14. Мусская, О. Н., Кулак А. И., Крутько В. К., Лесникович Л. А., Коваленко А. Ю. Биоактивный ксерогель гидроксиапатита // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2011. – № 1. – С. 5–11.

15. Власов, Р. А., Мельник В. Ф., Меркулова Е. П., Крутько В. К., Мусская О. Н., Кулак А. И., Лесникович Л. А., Уласевич С. А. Использование композиционных материалов на основе фибрина и гидрогеля гидроксиапатита в риносептопластике // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 29–32.

16. Крутько, В. К., Кулак А. И., Лесникович Л. А., Трофимова И. В., Мусская О. Н., Жавнерко Г. К., Парибок И. В. Влияние способа дегидратации геля гидроксиапатита на физико-химические свойства нанокристаллического ксерогеля // Журнал общей химии. – 2007. – Т. 77, № 3. – С. 366–373.

17. Glazov, I. E., Krut'ko V. K., Kulak A. I., Mussskaya O. N., Vlasov R. A., Malachovsky P. O., Dileep Kumar V. G., Surya P. S., Mysore Sridhar Santosh, Narendra Reddy. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates // Materials Today Communications. – 2021. – № 12. – P. 10224. – doi:10.1016/j.mtcomm.2021.102224

18. Волков, А. В., Большакова Г. Б. Гистоморфометрия костной ткани в регенеративной медицине // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2013. – Т. 3, № 7. – С. 65–72.

19. Clarke, B. Normal bone anatomy and physiology // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 131–139.

20. Крутько, В. К., Власов Р. А., Мусская О. Н., Глазов И. Е., Кулак А. И. Гибридные биоматериалы на основе гидроксиапатита и компонентов крови // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 3. – С. 299–308. – doi:10.29235/1561-8331-2019-55-3-299-308

## References

1. Khidirov, B. Kh. Ortotopicheskaya autotransplantatsiya hryashchevoj i kostnoj tkani pri operatsiyah na nosovoy peregorodke: avtoreferat dis. na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk: 14.00.04 / Tashk. gos. med. in-t. – Tashkent, 1974. – P. 13.

2. Skuratovskij, B. E. Obosnovanie i vybor pokazanij k primeneniyu auto-i allogennogo konservirovannogo hryashcha pri rekonstruktivnyh operatsiyah na skelete nosa: avtoreferat dis. ... kandidata medicinskih nauk: 14.00.04 / Kievskij NII otolaringologii. – Kiev, 1989. – P. 21.

3. Molokov, K. V. Perforatsiya peregorodki nosa – prichiny vozniknoveniya i sposoby lecheniya: avtoreferat dis. ... kandidata medicinskih nauk: 14.00.04 / Ros. med. akad. poslediplom. obrazovaniya MZ RF. – M., 2007. – P. 24.

4. Shherbakov, D. A. Zakry`tie perforatsij peregorodki nosa s ispol`zovaniem lazer-modelirovanny`kh allotransplantatov // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 76–80.

5. Prosekin, A. S. Septoplastika s ispol`zovaniem biosovmestimyh elastichnyh pronicaemyh implantatov: avtoreferat dis. ... kandidata medicinskih nauk: 14.00.04 / Novosib. gos. med. akad. – Novosibirsk, 2004. – P. 23.

6. Sapmaz, E., Toplu Y., Somuk B. T. A new classification for septal perforation and effects of treatment methods on quality of life // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology – 2019. – № 6. – P. 716–723.

7. Demina, N. B., Chernova L. V., Kozlova Zh. M. Primenenie kleevy`kh kompozitsij v khirurgii // Khirurgiya im. N. I. Pirogova. – 2019. – № 3. – P. 129–134.

8. Fedotov, A. Yu., Komlev V. S., Smirnov V. V., Fadeeva I. V., Barinov S. M., Ievlev V. M., Soldatenkov S. A., Sergeeva N. S., Sviridova I. K., Kirsanova V. A., Akhmedova S. A. Gibridny`e kompozitsionny`e materialy` na osnove khitozana i zhelatiny`, armirovanny`e gidroksiapatitom, dlya tkanevoj inzhenerii // Materialovedenie. – 2010. – № 7. – P. 41–43.

9. Kuznecova, V. S., Vasil`ev A. V., Grigor`ev T. E., Zagoskin Yu.D., Chvalun S. N., Bukharova T. B., Gol`dshtejn D. V., Kulakov A. A. Perspektivy` ispol`zovaniya gidrogelej v kachestve osnovy` dlya otverzhdaemy`kh kostno-plasticheskikh materialov // Stomatologiya. – 2017. – № 6. – P. 68–74.

10. Matsumoto, K., Kohmura E., Kato A., Hayakawa T. Restoration of small bone defects at craniotomy using autologous bone dust and fibrin glue // Surg. Neurolog. – 1998. – Vol. 50, № 4. – P. 44–346.

11. Glazov, I. E., Krut'ko V. K., Vlasov R. A., Mussskaya O. N., Kulak A. I. Nanokompozity` na osnove apatitnogo trikal`czijfosfata i autofibrina // Vesci

NAN Belarusi, Ser. khim. navuk. – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 413–423. – doi:10.29235/1561-8331-2021-57-4-413-423

12. Gapanovich, V. Ya. Vliyanie autogennoj fibrinnoj plenki na zashivlenie ran // Zdravookhranenie Belorussii. – 1975. – № 8. – P. 65–67.

13. Sredstvo dlya stimulyacii rosta kostnoj tkani: pat. 13684 Resp. Belarus', MPK A 61 K 33/06 / T. V. Trukhacheva, L. A. Lesnikovich, A. I. Kulak, V. K. Krut'ko, I. V. Trofimova, N. I. Atrakhimovich, I. A. Golovchik, Yu. D. Kovalenko, A. A. Kochubinskaya; zayavitel' RUPP "Belmedpreparaty"; IONKh NAN Belarusi. № A 20080151; zayavl. 02.11.2008; opubl. 30.10.2009 // Afi`czy`jny` byul. / Nacz. cz`e`ntr i`nte`lektual. ulasnasczi`. – 2010. – № 5. – P. 61.

14. Muskaya, O. N., Kulak A. I., Krut'ko V. K., Lesnikovich L. A., Kovalenko A. Yu. Bioaktivny`j kserogel` gidroksiapatita // Vesczi NAN Belarusi. Ser. khim. navuk. – 2011. – № 1. – P. 5–11.

15. Vlasov, R. A., Mel`nik V. F., Merkulova E. P., Krut'ko V. K., Muskaya O. N., Kulak A. I., Lesnikovich L. A., Ulasevich S. A. Ispol`zovanie kompozicionny`kh materialov na osnove fibrina i gidrogelya gidroksiapatita v rinoseptoplastike // Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa. – 2013. – Vol. 12, № 3. – P. 29–32.

16. Krut'ko, V. K., Kulak A. I., Lesnikovich L. A., Trofimova I. V., Muskaya O. N., Zhavnerko G. K.,

Paribok I. V. Influence of the dehydration procedure on the physicochemical properties of nanocrystalline hydroxylapatite xerogel // Russian Journal of General Chemistry. – 2007. – Vol. 77, № 3. – P. 336–342. – doi:10.1134/S1070363207030036

17. Glazov, I. E., Krut'ko V. K., Kulak A. I., Muskaya O. N., Vlasov R. A., Malachovsky P. O., Dileep Kumar V. G., Surya P. S., Mysore Sridhar Santosh, Narendra Reddy. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates // Materials Today Communications. – 2021. – № 12. – P. 10224. – doi:10.1016/j.mtcomm.2021.102224

18. Volkov, A. V., Bol'shakova G. B. Gistomorfometriya kostnoj tkani v regenerativnoj mediczine // Klinicheskaya i e`ksperimental`naya morfologiya. – 2013. – Vol. 3, № 7. – P. 65–72.

19. Clarke, B. Normal bone anatomy and physiology // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 131–139.

20. Krut'ko, V. K., Vlasov R. A., Muskaya O. N., Glazov I. E., Kulak A. I. Gibridnye biomaterialy na osnove gidroksiapatita i komponentov krovi // Vesci NAN Belarusi. Ser. khim. navuk. – 2019. – Vol. 55, № 3. – P. 299–308. – doi:10.29235/1561-8331-2019-55-3-299-308

Поступила 08.08.2023 г.

*Н. В. Капралов, В. И. Курченкова, И. А. Шоломицкая-Гулевич*

## НЕЦЕЛИАКИЙНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЛЮТЕНУ – ДИАГНОЗ ИСКЛЮЧЕНИЯ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*В статье описаны все три раздела классификации расстройств, связанных с глютену. С самого начала нашего изложения акцент сделан на разделе менее освещенном в медицинской литературе, речь идет о нецелиакийной чувствительности к глютену (НЦЧГ). Как отмечают международные эксперты, распространенность этого состояния в мире больше, чем целиакии и аллергии к пшенице. Триггерами развития НЦЧГ кроме глютену могут быть неглютеиновые белки АТІ – ингибиторы трипсина и амилазы. АТІ – это группа из нескольких низкомолекулярных белков, высокоустойчивых к протеолизу в кишечнике. В зернах пшеницы АТІ находятся в сети глютеиновых белков. Продукты, не содержащие глютен, не содержат и АТІ. Даны детали клинической картины, как со стороны кишечника, так и внекишечные симптомы. НЦЧГ называют «глютеи-чувствительным синдромом раздраженного кишечника. Приведены критерии Солерно – диагностический алгоритм НЦЧГ. В двух последующих частях представлена информация о целиакии, иммуноопосредованном системном заболевании, и современные возможности ее диагностики, а также описаны варианты аллергии на пшеницу. В состав пшеницы входят более трехсот белков, три десятка из них признаны аллергенами. В каждом разделе представлена клиническая картина, методы диагностики и лечение.*

*Для постановки диагноза НЦЧГ необходимо установить связь симптомов с приемом глютену, доказать отсутствие серологических маркеров целиакии и исключить аллергию на пшеницу. Все эти этапы изложены в статье.*

**Ключевые слова:** нецелиакийная чувствительность к глютену, целиакия, группы риска по целиакии, методы исследования, аллергия на пшеницу, безглютеиновая диета.

*N. V. Kapralov, V. I. Kurchenkova, I. A. Shalamitskaya-Hulevich*

## NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY – THE DIAGNOSIS OF EXCLUSION

*The article describes all three sections of the classification of gluten-related disorders. From the very beginning of our presentation, the emphasis is placed on the section less covered in the medical literature, we are talking about non-celiac gluten sensitivity (NCCHG). According to international experts, the prevalence of this condition in the world is greater than celiac disease and wheat allergies. Triggers for the development of NCCHG in addition to gluten may be non-gluten proteins ATI – trypsin and amylase inhibitors. ATI is a group of several low molecular weight proteins that are highly resistant to proteolysis in the intestine. In wheat grains, ATI are in the gluten protein network. Gluten-free products do not contain ATI. The details of the clinical picture are given, both on the part of the intestine and extra-intestinal symptoms. NCCHG is called «gluten-sensitive irritable bowel syndrome. The criteria of the Salt – diagnostic algorithm of the NCCHG are given. The following two parts provide information about celiac disease, an immunomediated systemic disease, and modern possibilities for its diagnosis, as well as describe wheat allergy options. Wheat contains more*

*than three hundred proteins, three dozen of them are recognized as allergenic. Each section presents a clinical picture, diagnostic methods and treatment.*

*To diagnose NCCHG, it is necessary to establish the relationship of symptoms with gluten intake, prove the absence of serological markers of celiac disease and exclude wheat allergy. All these stages are described in the article.*

**Key words:** *non-celiac gluten sensitivity, celiac disease, celiac risk groups, research methods, wheat allergy, gluten-free diet.*

В феврале 2011 г. результатом рабочей встречи европейских экспертов в Лондоне стала **классификация расстройств, связанных с глютенем, основанная на их патогенезе.**

Классификация опубликована в феврале 2012 года:

**аутоиммунные расстройства:** целиакия (CD), герпетиформный дерматит (DH), атаксия глютенa;

**не аутоиммунные, не аллергические:** расстройства с неизвестной причиной, вероятно, иммуномодулированные: нецелиакиальная чувствительность к глютену (НЦЧГ, NCGS);

**аллергические:** пищевая аллергия (IgE-опосредованная и не IgE-опосредованная), анафилаксия, вызванная физическими упражнениями (WDEIA), астма Бейкера, контактный дерматит.

К началу XXI в. сделан вывод, что перечень глютен-ассоциированных заболеваний, кроме целиакии и аллергии на пшеницу, включает и другие состояния.

**Глюиеновая чувствительность, не связанная с целиакией (ГЧНЦ),** определяется как синдром с различными кишечными и внекишечными симптомами после приема глютенсодержащих продуктов у лиц без целиакии и аллергии на пшеницу. Относятся к этому термину как спорному из-за того, что глютен, вероятно, не единственный белок, участвующий в развитии клинической симптоматики. 16 ведущих экспертов из разных стран предложили название **нецелиакиальная чувствительность к глютену (НЦЧГ)**, которое в большей степени разграничивает его с целиакией. Предполагается, что распространенность этого состояния в мире больше, чем целиакии или аллер-

гии к пшенице, и составляет от 0,6 до 6 % в популяции, по другим данным, даже до 13 % [5, 8]. **Диагноз НЦЧГ – диагноз исключения.** Устанавливают его у пациента с жалобами на кишечные и общие симптомы, только при отрицательных серологических, аллергологических и гистологических данных. Кроме того, должна быть установлена связь симптомов с приемом глютенa: употребление глютенсодержащих продуктов провоцирует симптомы, а исключение их из диеты восстанавливает состояние [8, 20]. У больных с НЦЧГ часто отмечается нарушение толерантности и к другой пище, включая белок коровьего молока, яйцо и др. Поэтому возможно существование, по крайней мере, двух форм НЦЧГ: первая – с непереносимостью только глютенa, вторая – с непереносимостью глютенa, белка коровьего молока, яиц и других продуктов [8].

Есть данные, что около 50 % лиц с НЦЧГ имеют генотипы HLA-DQ2/HLA-DQ8. Предполагают, что триггерами развития НЦЧГ помимо глютенa могут быть **неглюиеновые белки АТІ – ингибиторы трипсина и амилазы**, а также ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды. АТІ представляют группу из нескольких (пяти или более) низкомолекулярных белков, высокоустойчивых к протеолизу в кишечнике. Эти белки являются основной причиной развития аллергии при бронхиальной астме пекарей и могут ухудшать состояние у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Глютен составляет 80–90 % общего белка в пшенице, на долю АТІ приходится 2–4 %. При употреблении пшеничной муки 150–250 г/сут в организм поступает 0,5–1 г АТІ. **В зернах пшеницы АТІ находятся в сети глю-**

**теновых белков.** Продукты, не содержащие глютен, не содержат и АТ1. Роль АТ1 в развитии НЦЧГ продолжает изучаться [5].

Время от приема глютенсодержащих продуктов до развития симптомов при НЦЧГ колеблется от нескольких часов до нескольких дней. **Клиническая картина** напоминает симптомы синдрома раздраженного кишечника (СРК): боль в животе, вздутие, чередование диарея и запора, тошноту.

**Внекишечные симптомы** могут быть единственными проявлениями НЦЧГ – это головная боль, боль в мышцах, судороги, онемение верхних или нижних конечностей, хроническая усталость, нечеткость мышления – «затуманенный ум», потеря массы тела и анемия. Могут появляться расстройства поведения: нарушение внимания и депрессия. Высказывают предположение о влиянии повышенной кишечной проницаемости (при дословном переводе – «синдром дырявой кишки», «leaky gut syndrome»). Это позволяет глютену или другим белкам пшеницы пройти барьер кишечника, проникнуть в системный кровоток, затем через гематоэнцефалический барьер, вызывая нейро-воспаление или оказывать влияние на центральную нервную систему через эндогенные опиаты и систему нейротрансмиссии. Все чаще НЦЧГ диагностируется у пациентов с СРК с преобладанием диарей или при смешанной форме. **НЦЧГ даже называют «глютен-чувствительным синдромом раздраженного кишечника»** [16].

В сентябре 2014 года в Солерно, в Италии, на международном совещании по глютен-ассоциированным заболеваниям рассмотрен **диагностический алгоритм НЦЧГ (критерии Солерно)**. НЦЧГ может быть заподозрена у пациентов с персистирующей кишечной и внекишечной симптоматикой, конкретно ассоциированной с приемом глютенсодержащих продуктов, при доказанном отсутствии серологических маркеров целиакии и исключения аллергии на пшеницу.

Алгоритм состоит из двух этапов: на 1 этапе необходимо оценить эффективность безглютеновой диеты, на 2 этапе – проследить состояние пациента на фоне введения в рацион глютенсодержащих продуктов (около 8 г/сут) после 6-недельного периода отказа от них. Положительным ответом считается снижение интенсивности от одного до трех симптомов на 30 % и более или одного симптома при отсутствии ухудшения других на протяжении как минимум 3-х недель наблюдения. Прирост интенсивности симптомов на 30 % и более, на фоне приема содержащих глютен продуктов, считается положительным диагностическим критерием для НЦЧГ [17].

Мы подчеркнули, что НЦЧГ – диагноз исключения, поэтому далее рассмотрим пути постановки диагноза других глютен-ассоциированных заболеваний. Начнем с **целиакии**, представляющей иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или проламинов генетически предрасположенными пациентами и характеризуется комбинацией глютензависимых клинических проявлений, выработкой специфических антител (к тканевой трансглютаминазе, эндомиозию, дезаминированным пептидам глиаина), наличием гаплотипов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 и энтеропатии [5, 6].

**Глютен** представляет собой важную белковую фракцию пшеницы, ржи и ячменя, составляя до 80 % массы белков эндосперма указанных злаков. Данная фракция в различных злаках имеет собственное название (глиадины пшеницы, секалины ржи, хордеины ячменя), при этом в медицинской литературе указанные белки объединены общим названием «глютен» с учетом филогенетического и структурного сходства, а также аналогичного воздействия на организм человека [6].

**Глиадины пшеницы** распределяются при электрофорезе на 4 основные фрак-

ции:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\omega$ . Благодаря высокому содержанию пролина данные полипептиды устойчивы к воздействию желудочных, панкреатических и интестинальных протеиназ, что определяет сохранение их высокого иммуногенного потенциала при прохождении через желудочно-кишечный тракт человека. В структуре гиадина выделено не менее 50 эпитопов, стимулирующих активность Т-лимфоцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, основным инициатором воспалительного ответа признан 33-мерный пептид, выделенный в составе  $\alpha_2$ -фракции рекомбинантного гиадина L. Shan и соавт. в 2002 г. [6].

Наряду с высокой устойчивостью к воздействию энзимов, структура глютена уникальна еще и тем, что содержит пептидные фрагменты, создающие возможность его проникновению через эпителиальный барьер кишечника [6].

В регуляции проницаемости кишечника важную роль играет зонин – белок группы гаптоглобинов, вырабатываемый в печени и внутреннем эпителии и являющийся важным модулятором тесных белковых соединений в межклеточном пространстве. Доказано, что отдельные эпитопы глютена активируют экспрессию зонина, что приводит к нарушению тесных связей между энтероцитами. В результате происходит избыточное проникновение различных антигенов, включая сам глютен, во внутреннюю среду организма и, как следствие, к активации иммунной системы и продукции комплекса провоспалительных цитокинов [6, 8].

Структурные элементы гиадина способны не только активировать Т-клеточный иммунный ответ, но и провоцировать развитие IgE-опосредованных аллергических реакций, что определяет высокий аллергенный потенциал пшеницы. Клинические исследования продемонстрировали, что у 60 % пациентов, имеющих аллергические проявления при употреблении пше-

ницы, вырабатываются специфические IgE к  $\alpha$ - и  $\beta$ -гиадинам и низкомолекулярным субъединицам пшеничного белка, у 55 % обследованных – к  $\gamma$ -гиадину, у 48 % – к  $\omega$ -гиадинам, у 26 % – к высокомолекулярным субъединицам пшеничного белка. Таким образом, структурные особенности глютена, высокий иммуногенный и аллергенный потенциал глютеносодержащих злаков определяет широкий спектр состояний, объединенных в группу глютен-ассоциированных [6].

Употребление глютеносодержащих продуктов является необходимым, но не достаточным условием развития целиакии.

**Целиакия** – генетически детерминированное заболевание, в патогенезе которого важную роль играют гены главного комплекса гистосовместимости и, в частности, аллели DQ2 и DQ8. Антигены, кодируемые HLA-DQ2/DQ8, экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток и представляют собой белки, состоящие из двух цепей ( $\alpha$  и  $\beta$ ). Эти молекулы участвуют в презентации пептидов гиадина CD4-лимфоцитам. Активированные CD4-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины (интерферон  $\gamma$ , интерлейкины), которые повреждают энтероциты и стимулируют продукцию В-лимфоцитами антител к гиадину, тканевой трансглутаминазе и эндомиозию тонкой кишки, которые попадают в системный кровоток и могут быть выявлены при серологическом исследовании [6].

**Тканевая трансглутаминаза (tTG, tTG)** относится к группе ферментов, которые катализируют образование связей между аминокислотами аминокислот и карбоксимидными группами глутамина. Этот фермент синтезируется широким спектром клеток различного типа и обычно находится в межклеточном пространстве. tTG потребляется клетками, которые участвуют в тканевой репарации, и инициирует образование поперечных связей между экстрацеллюлярными белками. tTG активирует TGF- $\beta$

(трансформирующий фактор роста бета), который изменяет коллагеновый синтез и индуцирует дифференцировку эпителиальных клеток слизистой кишечника. Одним из субстратов tTG является пищевой глиадин, содержащий в большом количестве аминокислоту глутамин. Под воздействием tTG глиадин приобретает иммуногенные свойства, которые у предрасположенных лиц приводят к воспалению слизистой оболочки кишки. В кишечнике активна tTG 2-го типа. У людей, предрасположенных к целиакии, активность тканевой трансглутаминазы повышена в слизистой кишечника. Определение антител класса IgA к трансглутаминазе (anti-tTG2/IgA) является чувствительным и специфичным способом диагностики целиакии. Отмечено, что если концентрация антител к глиадину в крови уменьшается с возрастом пациента, то концентрация anti-tTG остается на постоянном уровне [5, 6].

Определение титра антител используется и для контроля при лечении целиакии. При безглютеновой диете через несколько месяцев (обычно около 6 месяцев) происходит выраженное снижение количества аутоантител, что свидетельствует об адекватном лечении. Антитела класса IgA обладают 95–100 % чувствительностью и 90–97 % специфичностью в отношении целиакии. Поскольку целиакия может быть ассоциирована с дефицитом иммуноглобулинов класса А, целесообразно параллельно определить общий уровень IgA. Исследования показали, что 10–15 % пациентов с целиакией не имеют IgA-антител. Частота изолированного дефицита IgA при глютеновой энтеропатии выше, чем в обычной популяции, и составляет 2,6–3 % (для сравнения: в обычной популяции – 0,2–0,25 %). При низкой концентрации общих IgA, к лабораторному скринингу следует добавить исследование anti-tTG2/IgG, что позволит провести диагностику у таких пациентов [4].

Увеличение активности фермента тканевой трансглутаминазы, находящейся в стен-

ке кишечника, сопровождается дезаминированием молекулы глиадина с образованием пептидов, устойчивых к дальнейшему протеолизу в кишечнике. При этом tTG и образовавшиеся фрагменты глиадина приобретают иммуногенные свойства, приводящие к образованию аутоантител. Образовавшиеся дезаминированные фрагменты глиадина – это «**дезаминированные пептиды глиадина (DGP)**». В процессе изучения образования антител к этим структурам выяснилось, что первые тест-системы, направленные на выявление аутоантител различных классов к глиадину (IgG и IgM), оказались не достаточно специфичными. Объяснение низкой специфичности тестов первого поколения заключалось в том, что аутоантитела к глиадину выявлялись при многих других заболеваниях – вирусных и бактериальных инфекциях, воспалительных заболеваниях, болезнях желудочно-кишечного тракта. Тесты нового, второго поколения направлены на выявление антител именно к дезаминированным пептидам глиадина классов IgA и IgG, использование их повысило чувствительность до 95 % и специфичность до 98 %. Следует учитывать, что использование тестов первого поколения приводит к гипердиагностике глютеновой энтеропатии и не рекомендуется для клинического применения [5, 14].

#### **Антитела к эндомизию при целиакии.**

Эндомизий представляет собой неоформленную соединительную ткань, окружающую гладкомышечные клетки. Прослойка этой ткани содержит кровеносные сосуды для обеспечения мышечных волокон питанием. Белки коллаген и эластин являются основными элементами, из которых состоит эндомизий. В 1983 году было обнаружено, что при целиакии в крови пациентов выявляются аутоантитела к структурным компонентам внеклеточного матрикса, главным образом к эндомизию и ретикулину. Разработанные тест-системы для обнаружения таких антител были названы «Антитела к эндомизию/Anti-Endomysial Antibodies,

EMA» и IgA-антиретикулиновые антитела (R1-ARA). В настоящее время считается, что выявление антител к эндомизию класса IgA является предпочтительным методом в диагностике целиакии. Чувствительность и специфичность этих антител – 95 % и 98 % соответственно. Действие этих антител направлено против компонентов соединительной ткани (ретикулиноподобных структур) и поверхностных компонентов гладкомышечных волокон [20, 21]. При безглютеновой диете концентрация антител снижается. Нарушение диеты приводит к повышению титра антител к эндомизию. Позже было выяснено, что основным антигеном, на который вырабатываются аутоантитела к эндомизию, является фермент тТГ, а не все компоненты эндомизия. Усовершенствование методов диагностики целиакии привели к разработке тест-систем для выявления аутоантител именно к тканевой трансглутаминазе (см. по тексту выше) [4, 14].

Диагностика целиакии строится не только на основании определения титра аутоантител к маркерам этого заболевания, но обязательно с учетом клинических, морфологических и инструментальных данных [14].

**Целиакия** с классическими симптомами, которые включают желудочно-кишечные проявления, такие как хроническая диарея и вздутие живота, мальабсорбция витаминов и минералов, потеря аппетита, нарушение роста, боль в костях, в настоящее время встречается преимущественно у маленьких детей. Целиакия, при которой отмечаются более мягкие или даже отсутствующие желудочно-кишечные симптомы, но имеется широкий спектр внекишечных проявлений, является наиболее распространенным клиническим вариантом. Она встречается у детей старшего возраста, подростков и взрослых. Внекишечные проявления при целиакии весьма разнообразны – это и мозжечковая атаксия, и гипертрансаминемия, и периферическая

невропатия. Целиакия довольно часто может быть и полностью бессимптомной, как в детском возрасте, так и у взрослых [17].

До настоящего времени целиакия остается мало изученным аутоиммунным заболеванием, основным проявлением которого является синдром мальабсорбции, нарушаются все виды обмена, формируется клинический полиморфизм, затрудняя диагностику заболевания. Многие случаи целиакии остаются не диагностированными и не лечены. Отсутствие лечения при целиакии приводит к снижению качества жизни, дефициту железа, остеопорозу, повышенному риску кишечных лимфом, высокой смертности [17]. **Целиакия связана с рядом аутоиммунных заболеваний**, таких как сахарный диабет 1 типа, тиреоидит, атаксия глютена, псориаз, витилиго, аутоиммунный гепатит, герпетиформный дерматит, первичный склерозирующий холангит и др. [8, 16].

Патологические изменения, характерные для целиакии тонкой кишки, оцениваются согласно классификации, предложенной M. N. Marsh в 1992 г. Приводим её ниже, где МЭЛ – межэпителиальные лимфоциты, увеличение их числа – неспецифический ответ на повреждение эпителиоцитов – самый ранний морфологический признак целиакии. В норме число МЭЛ должно быть не более 30–40 на 100 поверхностных энтероцитов.

Стадии изменений морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии.

**Marsh-I (предвоспалительная)** – структура слизистой оболочки нормальная, но с повышенным проникновением лимфоцитов в эпителиальный слой ворсинок.

**Marsh-II (лимфоцитарный энтерит).** Увеличение числа МЭЛ, появляется гиперплазия крипт с удлинением и увеличением митотической деятельности. Соотношение глубины крипт и высоты ворсинок уменьшается – ниже нормального значения 1:3–1:5.

**Marsh-III (деструкция)** – атрофия ворсинок.

**Marsh-IIIA (парциальная атрофия ворсинок)** обозначает частичную атрофию ворсинок, соотношение глубины крипт/высоты ворсинок меньше 1.

**Marsh-IIIB (субтотальная атрофия ворсинок)**, но отдельные из них ещё распознаемы.

**Marsh-IIIC (тотальная атрофия ворсинок)** – полная атрофия ворсинок без пальцевидных возвышений, напоминает слизистую толстой кишки.

**Marsh-IV (гипопластическая атрофия)** – резкое истончение плоской слизистой оболочки, необратимые атрофические изменения. Эта редкая форма атрофии связана с рефрактерной целиакией и развитием энтеропатии, связанной с Т-клеточной лимфомой. Характерна патологическая моноклональная инфильтрация Т-лимфоцитами необычного фенотипа [17].

**Глобальная распространенность целиакии** составляет приблизительно 1 % и продолжает расти, что может быть связано не только с повышенным потреблением продуктов из пшеницы, но и с более высоким содержанием глютена в зернах современных сортов пшеницы, полученной в результате селекции. Кроме того, изменение технологии приготовления хлебобулочных и кондитерских изделий за счет сокращения времени брожения теста также привело к увеличению доли глютена в конечном продукте.

Самая высокая распространенность целиакии в мире (5,6 %) зарегистрирована среди африканского населения, проживающего в Западной Сахаре. Ранее целиакия считалась болезнью детского возраста. В настоящее время имеются сведения о дебюте заболевания во всех возрастных группах. В 20 % случаев диагноз впервые выставляется людям, достигшим 60 лет [5, 16].

В соответствии с рекомендациями WGO (World Gastroenterology Organisation) вы-

делены группы риска по целиакии с указанием процента частоты развития болезни: родственники первой и второй степени родства – 5–15 %, синдром Дауна – 12 %, аутоиммунные болезни щитовидной железы – 5 %, сахарный диабет 1-го типа 5–6 %, лимфоцитарный колит 15–27 %, синдром раздраженного кишечника, синдром хронической усталости и ряд случаев хронического гепатита по 2 % соответственно [8, 17].

В настоящее время стандартом диагностики целиакии WGO называет выявление характерных гистологических изменений в сочетании с положительными результатами иммунологических тестов (anti-tTG-IgA или EMA-IgA) [4, 14, 17]. При типичных для целиакии иммунологических и морфологических данных, при наличии явного клинического ответа на аглютеную диету от проведения повторной биопсии можно воздержаться [17].

В случае сомнительных результатов гистологического исследования и при отрицательных результатах серологических тестов, необходимо проведение типирования на наличие гаплотипов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8. Экспрессия этих молекул является обязательным условием для развития целиакии. При их отсутствии полностью исключается диагноз целиакии [15, 17, 19].

Для дифференциальной диагностики целиакии и неспецифических поражений тонкого кишечника (белок-индуцированной энтеропатии, обусловленной непереносимостью коровьего молока, сои и др., пост-энтеритного синдрома) используют провокационный тест с нагрузкой глютеном. Например, если соблюдение аглютенной диеты было начато эмпирически до проведения морфологического исследования и получения результатов иммунологического тестирования на маркеры целиакии, то сначала эти исследования необходимо выполнить. Далее пациенту назначают употребление 10 г глютена – это соответствует четырем кусочкам хлеба. Через 1–1,5 ме-

сяца повторяют исследования. Появление изменений, характерных для целиакии, подтверждает диагноз [15, 17, 19].

В зависимости от сочетания клинических, иммунологических и гистологических характеристик выделяют несколько основных клинических форм заболевания: явную (классическую, типичную), атипичную, стертую (асимптоматическую, скрытую), латентную (потенциальную) и рефрактерную (Fasano A., Catassi C. *Gastroenterology*, 2001) [17].

**Лечение целиакии** – это строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты, отказ от продуктов из пшеницы, ржи и ячменя. У ряда пациентов с целиакией даже на фоне безглютеновой диеты сохраняется воспаление слабой степени активности, как при постинфекционном СРК (ПИ-СРК) [5, 16].

В основе **элиминационной диетотерапии** лежит полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Важным является отказ не только от тех продуктов, которые «явно» содержат глютен (хлебобулочные, кондитерские, макаронные изделия, пшеничная, манная, ячневая, перловые крупы, булгур, кускус; мясные, рыбные и овощные полуфабрикаты в панировке, пельмени, вареники), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен в качестве пищевой добавки. Придется научиться читать маркировку продуктов, выбирать «безглютеновые» или «не содержащие глютен» [5, 6]. **Нетоксичными злаками** при глютен-ассоциированных заболеваниях являются рис, гречиха, кукуруза, пшено (крупы из плодов культурных видов проса, не содержит глютен). **Безопасными** являются мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов (картофеля, маниоки, тапиоки, батата), бобовых (фасоли, гороха, бобов, сои), различных орехов. **Состав рациона** пациентов строится на основании общих принципов: углеводный компонент обеспечивают переносимые крупы, картофель, бобовые, овощи, фрукты, ягоды;

белковый и жировой – мясо, яйца, рыба, молочные продукты, растительное и сливочное масло [5, 6].

**Герпетиформный дерматит** представляет собой хроническое заболевание кожи, характеризующееся сухостью кожных покровов с везикуло-папулезными высыпаниями преимущественно на локтях и коленях, сопровождающихся выраженным зудом. Как при герпетиформном дерматите, так и при целиакии пациенты являются носителями аллелей HLA-DQ2 (90 %) и HLA-DQ8 (5 %). В соответствии с современными представлениями герпетиформный дерматит перестал рассматриваться как ассоциированное с целиакией заболевание и включен в спектр ее возможных внекишечных проявлений [6]. При гистологическом исследовании наблюдаются депозиты IgA в сосочковом слое дермы, а в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки часто выявляются признаки атрофической энтеропатии даже при отсутствии у пациента гастроинтестинальных симптомов. При серологическом исследовании обнаруживаются специфические для целиакии аутоантитела, при этом антитела к тканевой трансглутаминазе направлены на эпидермальную фракцию фермента (TG3 или tTG-3). Назначение больной безглютеновой диеты приводит к исчезновению кожных проявлений и нормализации структуры слизистой кишечника [6, 8, 15].

**Глютеновая атаксия** изначально рассматривалась как идиопатическая атаксия с положительными серологическими маркерами к глютену. Данное заболевание характеризовалось аутоиммунным повреждением структур мозжечка с развитием атаксии. Из 635 больных с прогрессирующей идиопатической атаксией у 148 (23 %) вырабатывались антитела к глиадину [6]. Патогенез данного состояния, вероятнее всего, связан с перекрестной реакцией антител к глиадину с антигенными эпитопами клеток Пуркинье. Депозиты антител к тканевой трансглутаминазе у пациентов вы-

являлись вокруг сосудов головного мозга с максимальным отложением в мозжечке, структурах моста и продолговатого мозга. У пациентов с данной патологией в основном вырабатываются антитела к 6-й фракции тканевой трансглутаминазы (tTG-6), выявляемой в тканях центральной нервной системы [6]. Антитела к tTG-6 являются маркером нейровоспаления. У людей с атаксией глютена аномальная походка, несогласованность и тремор верхних конечностей. Нистагм и другие глазные общие признаки дисфункции мозжечка [16]. Эффективность безглютеновой диеты зависит от длительности заболевания. При длительной аутоиммунной реакции, ассоциированной с употреблением глютена, потеря клеток Пуркинье является необратимой. Но при своевременной диагностике и диете с исключением глютеносодержащих продуктов, прогноз заболевания благоприятный и неврологические проявления купируются [6, 15, 16].

**Следующая часть классификации** расстройств, связанных с глютеном, включает различные **варианты аллергии на пшеницу**.

Спектр белков пшеницы, которые могут провоцировать развитие IgE-опосредованную аллергическую реакцию, широк. В состав пшеницы входят более трехсот белков, состав которых зависит от сорта злака. Три десятка белков признаны аллергенными, их разделяют на три группы.

**Альбумины**, растворимые в воде и похожие на альбумины молока или яиц.

**Глобулины**, растворяются в разбавленных солях.

**Глютены**. Состоят из **глиадинов** и **глютелинов**, нерастворимых в воде и растворах солей.

К группе **глиадинов** относится проламин – это основной аллерген пшеницы, содержание его колеблется от 28 до 42 %, растворим в спиртах.

**Глютелин**, один из белков глютелинов, содержится в пшенице от 42 до 62,5 %.

Вообще в группе глютеинов восемь белков. Они отвечают за развитие целиакии, а также и за аллергические реакции.

**Другие группы аллергенов пшеницы** представлены профилинами и белками-переносчиками липидов (LTP).

Три четверти профилинов похожи даже у неродственных между собой видов. Поэтому у человека, который имеет аллергию к профилиновому белку одного растения, может развиваться реакция гиперчувствительности к профилинам других. В случае с пшеницей это, прежде всего, такие злаки как рожь и овес.

**Белок LTP** не разрушается при нагревании. Аллергическая реакция на этот белок возникает при употреблении пшеницы в пищу, при кожном контакте с ней или при вдыхании пшеничной муки.

Аналогичную реакцию вызывает и **аллергенный белок ATI – ингибитор альфа-амилазы и трипсина** – ферментов, необходимых для расщепления пищи [3, 6, 16, 20].

Пшеница входит в «большую восьмерку» пищевых аллергенов. В порядке убывания это: яйца, молоко, арахис, соя, лесные орехи, рыба, ракообразные, пшеница. **Основные симптомы аллергии на пшеницу** разнообразны: аллергический ринит и заложенность носа, затрудненное дыхание, астма. Проявления со стороны кожи и слизистых: крапивница, зуд, сыпь или отек Квинке, атопический дерматит, экзема; зудящие слезящиеся глаза; отек, раздражение, зуд во рту или в горле, хейлит. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, вздутие живота, диарея. Жалобы на частую головную боль. Может развиваться судорожный синдром, а также анафилаксия. Таким образом, аллергия на пшеницу может иметь классические симптомы, характерные для пищевых аллергий, а также проявляться в форме контактной крапивницы, астмы пекарей или в форме пшенице-зависимой анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой (WDEIA – wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis).

В патогенезе указанных состояний ведущую роль играют специфические IgE, вырабатываемые в ответ на употребление продуктов содержащих пшеницу предрасположенными пациентами. Клинические симптомы аллергии на пшеницу аналогичны симптомам целиакии, но существует разный интервал между воздействием пшеницы и появлением симптомов. Аллергия на пшеницу имеет быстрое начало (от минут до часов) после употребления пищи, содержащей пшеницу [5, 6, 16].

**Астма пекарей** известна со времен Римской империи. Состояние характеризуется развитием обструктивного синдрома или ринита в ответ на **вдыхание муки**. По результатам польского исследования, характерные для данного состояния респираторные симптомы отмечались у 4,2 % сотрудников пекарен через 1 год работы и у 8,6 % через 2 года [9]. В Японии опубликованы данные о том, что в последние годы увеличивается число пациентов, больных хлебопекарной астмой, вызванной пшеничной мукой. Это состояние охватывает не только людей, работающих в пищевой промышленности, но и тех, кто живет вблизи фабрик по производству продуктов из пшеничной муки [3, 5, 6].

**Пшеницезависимая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой**, может проявляться множественными симптомами – от крапивницы до тяжелых форм аллергических реакций, включая анафилаксию. В качестве основных триггеров развития данной формы аллергии к пшенице рассматриваются **7 эпитопов в структуре  $\omega_5$ -фракции глиаина** [6]. Глиаин этой фракции не может быть обнаружен в препаратах из цельной пшеницы. Он должен быть извлечен и частично переварен (аналогично тому, что с ним происходит в кишечнике), чтобы достичь полной активности. Исследования показывают, что расщепление белков пшеницы до 10 аминокислот может активизировать аллергическую реакцию в 10 раз [3, 6].

Анафилаксия, вызванная физической нагрузкой (EIA – Exercise-induced anaphylaxis), является редким заболеванием. Считается, что 5–15 % всех случаев анафилаксии вызваны физической нагрузкой [3].

Одной из подкатегорий анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, является анафилаксия с приемом пищевого аллергена, предшествующем нагрузке. Это **пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis – FDEIA)**. Наиболее характерной FDEIA является **пшеницезависимая анафилаксия, вызванная физической нагрузкой (WDEIA, wheat – пшеница)**. Указанный выше  $\omega_5$ -глиаин является критическим аллергеном в развитии WDEIA. Специфический IgE к  $\omega_5$ -глиаину обнаруживается в сыворотке крови пациента [3].

**Патофизиология** при EIA, FDEIA и WDEIA изучается: зарегистрирован более высокий уровень гистамина при этих состояниях, отмечается повышенная проницаемость желудочно-кишечного тракта, что усиливает контакт аллергенов с иммунной системой, связанной с кишечником. Это подтверждено в исследовании Matsuo в 2005 г. Было обнаружено, что у зависимых от пшеницы людей, страдающих EIA, в сыворотке после физических нагрузок есть  $\omega_5$ -глиаина. Его не было у пациентов, которые употребляли пшеницу и не имели физической нагрузки. Также отмечается повышение ферментативной активности: физические упражнения могут активировать трансглутаминазу в кишечной слизи, с ней сшиваются  $\omega_5$ -глиаины, что приводит к образованию крупных пептидных агрегатов и к увеличению связывания IgE. Кроме того, уделяется внимание перераспределению кровотока во время физической нагрузки из неактивных тканей в активные. Тучные клетки ЖКТ хорошо переносят пищевые аллергены, и в состоянии покоя никаких симптомов не возникало. А тучные клетки в коже или скелетных мышцах после физической на-

грузки активизировались пищевыми аллергенами [3].

**Контактная чувствительность, атопический дерматит, экзема и крапивница** являются взаимосвязанными явлениями, причина которых в присутствии гидрофобных проламиновых компонентов некоторых сортов злаковых, включающих пшеницу, рожь, ячмень, овес и др. В пшенице одним из таких белков является  $\omega$ -глиадин (продукт гена Gli-B<sub>1</sub>). Исследование матерей и младенцев, находящихся на диете, не содержащей аллергенов, показало, что этих состояний можно избежать, если чувствительные к пшенице пациенты в первый год жизни не будут употреблять пшеницу [6, 16].

Для постановки диагноза аллергии на пшеницу используются традиционные методики: ведение пищевого дневника; уточнение источника с исключением из рациона продуктов, содержащих пшеницу, а затем постепенное ее введение. Провокационные тесты проводятся под наблюдением врача. В настоящее время диагностика аллергии на пшеницу включает проведение аллергологического исследования с определением уровня специфических IgE. Для этого имеется лабораторный тест на «скрытую пищевую непереносимость» – это иммуноферментный анализ крови на переносимость 111 видов пищевых продуктов. **ALEX2 – молекулярный диагностический тест нового поколения**, который дает возможность одновременно определить 295 аллергенов, позволяет выявить уровень сенсибилизации как к экстрактам аллергенов, так и к молекулам (отдельным компонентам) аллергенов. **Аллергочип ImmunoCAP (ISAC) 112 allergic components**, Immuno Solid-phase Allergy Chip – стандартизированная мини-платформа, разработанная для определения специфических IgE одновременно к 112 аллергокомпонентам. Исследование основано на иммунофлуоресцентном методе, увеличивающем чувствительность в несколько раз по сравнению с другими анализами. ВОЗ и Всемирная организа-

ция аллергологов признают диагностику с использованием ImmunoCAP как «золотой стандарт», так как она доказала свою точность и стабильность результатов в независимых исследованиях [1, 2].

**Лечение аллергии на пшеницу** заключается в полном отказе от любой пищи, содержащей пшеницу и другие злаки, содержащие глютен (безглютеновая диета). У людей с WDEIA может быть достаточно полного отказа от употребления пшеницы перед тренировкой. Общие методы лечения этого состояния включают прием антигистаминных препаратов, использование инъектора адреналина (известного как ЭпиПен) [3, 6, 16].

Имеются данные оценки рынка продуктов, не содержащих глютен. В США в 2013 году он оценивался в 1.77 млрд \$, а к 2020 году увеличился до 24 млрд \$. В период активного изучения и обсуждения неблагоприятных последствий глютена, в то же время, подчеркивается значительная диетическая ценность пшеницы и других зерновых культур. Национальное общество по питанию в Великобритании представило данные о том, что хлеб способствует усвоению 11 % суточного потребления белка, 18–21 % пищевых волокон (не крахмальных полисахаридов), 15–16 % тиамина (витамина B<sub>1</sub>), 10–11 % ниацина (витамина B<sub>3</sub>), 12 % фолатов (витамина B<sub>9</sub>), 15–16 % железа, 15–19 % кальция [17].

Выше указаны группы **риска по целиакии**. Их можно дополнить следующими сведениями: среди людей с синдромом псевдоэксфолиации хрусталика, приводящего к глаукоме, у 25 % выявляется повышенный уровень антиглиадинового IgA. У 1/4 пациентов с синдромом Шегрена была реакция на глютен. Все они были HLA-DQ<sub>2</sub> и/или DQ<sub>8</sub>-положительными [16]. Существует связь ревматоидного артрита с глютенчувствительной энтеропатией (GSE) и с аллергией на глютен. В конце 1970-х годов сообщалось, что у людей с мигренью были реакции на пищевые аллергены,

причем чаще всего, в 78 %, на пшеницу. Безглютеновая диета обсуждается в качестве перспективного дополнения к стандартной терапии при аутизме. Принимаются во внимание положительные результаты отдельных работ и субъективное мнение родителей, но подчеркивается необходимость проведения хорошо организованных клинических исследований. Еще одним заболеванием, в лечение которого возможно применение безглютеновой диеты, является шизофрения. Клинические исследования демонстрируют противоречивые данные, но есть сообщения о том, что существует отдельная группа больных шизофренией, для которых диетотерапия является эффективной [6, 8].

**Клиническая картина болезней тонкой кишки достаточно стереотипна** и главные её проявления – это синдром нарушенного всасывания с его богатой симптоматикой, которую мы постарались описать в 3-й части нашего обзора [10]. Ведущим проявлением мальабсорбции является диарея, обусловленная осмотическим механизмом, связанным с накоплением в просвете кишечника невсосавшихся осмотически активных веществ. Из-за снижения поступления в организм основных питательных веществ важным клиническим признаком является потеря массы тела [10, 17].

Современные методы диагностики позволяют установить конкретные нозологические формы у больных с хронической диареей и различной степени нарушениями всасывания.

В заключение хотим подчеркнуть, что глютен-зависимые заболевания проявляются не только гастроинтестинальными, но и кожными, легочными, неврологическими, ревматологическими, эндокринными симптомами. Современные возможности диагностики позволяют доказательно проводить дифференциальный диагноз и обоснование диагноза. В отношении этой группы, группы глютен-зависимых заболеваний, известно, что на фоне безглютеновой диеты их сим-

птомы проходят, а при введении глютена вновь появляются. Многообразие клинических проявлений усложняет диагностику у каждого больного. Правильный диагноз возможен после тщательного обследования, включающего иммунологические, морфологические и генетические методы [8].

В клинической практике серьезных болезней, сопровождающихся энтеропатией, не мало, в данном обзоре главное место заняла группа глютен-ассоциированных заболеваний. В список литературы мы включили источники с описанием воспалительных заболеваний кишечника, подготовленные нами [9, 12, 13] и нашими коллегами, это касается болезни Уиппла [18]. Указаны клинические рекомендации по иммунодефицитам, в клинике которых важное место занимает энтеропатия [7].

Исходя из изложенного во всех наших статьях, посвященных болезням тонкой кишки [10, 11], в том числе и нецелиакичной чувствительности к глютену, и самой целиакии, и аллергии на белки пшеницы, можно сделать вывод, что умение работать у постели больного и размышлять, на основе знаний, приведет к успеху в постановке диагноза и лечения.

### Литература

1. ALEX2 – самый подробный анализ на все известные аллергены [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://synevo.by/patients/articles/1240-alex/>. – Дата доступа: 06.08.2022.
2. Аллергочип IMMUNOCAP, ISAC – тест на 112 аллергокомпонентов [Электронный ресурс]. – Дата доступа: 06.08.2022.
3. Анафилаксия, вызванная физическими упражнениями [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://translated.turbopages.org/proxy\\_u/en-ru.ru](https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru). – Дата доступа: 09.06.2022.
4. Антитела к тканевой трансглутаминазе, IgG [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://helix.ru/kb/item/13-033/>. – Дата доступа: 04.07.2022.
5. Гаус, О. В. Глютен – ассоциированная патология: в фокусе пациенты с синдромом раздраженного кишечника/ О. В. Гаус, М. А. Ливзин, Д. В. Попелло//Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 30. – С. 66–73.
6. Дмитриева, Ю. А. Роль и место безглютеновой диеты в питании детей/ Ю. А. Дмитриева,

И. Н. Захарова, Е. Р. Радченко и др. // Практика педиатра – 2021. – № 1. – С. 17–25.

7. Клинические рекомендации «Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител» / Разработаны Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Национальной Ассоциацией Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов (одобрены Научно-практическим Советом МЗ РФ). – 2022. – 50 с.

8. Корниенко, Е. А. Нецелиакиная чувствительность к глютену / Е. А. Корниенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 139, № 3. – С. 89–98.

9. Курченкова, В. И. Болезнь Крона: алгоритм постановки диагноза с учетом национального клинического протокола и Европейского консенсуса / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов // Медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 145–149.

10. Курченкова, В. И. Болезни тонкой кишки. Часть 3. Разнообразие клинических проявлений при нарушении функций тонкой кишки / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов, И. А. Шоломицкая-Гулевич // Журнал «Военная медицина». – 2022. – № 4. – С. 93–106.

11. Курченкова, В. И. Болезни тонкой кишки. Часть 2. Энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов, И. А. Шоломицкая-Гулевич // Журнал «Военная медицина». – 2021. – № 4. – С. 21–26.

12. Курченкова, В. И. Воспалительные заболевания кишечника: патогенез и клинические внекишечные проявления / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов, И. А. Шоломицкая-Гулевич // Медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 36–42.

13. Курченкова, В. И. Цели и принципы лечения болезни Крона / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов // Медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 13–17.

14. Лабораторная диагностика целиакии: взгляд врача [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=3697>. – Дата доступа: 14.06.22.

15. Парфенов, А. И. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых (Принят на 42-й научной сессии ЦНИИГ; Москва, 2–3 марта 2016 г.) / А. И. Парфенов, И. В. Маев, А. А. Баранов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 6. – С. 661–688.

16. Расстройства, связанные с глютенom [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-related\\_dis...](https://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-related_dis...) – Дата доступа: 05.06.2022.

17. Расшифровка целиакии [Электронный ресурс] / Т. Ю. Гроздова // Журнал «Практическая диетология». – № 2 (10). – Практикум. – Режим до-

ступа: <https://praktik-dietolog.ru/article/rasshifrovka-celiaki.html>. – Дата доступа: 09.06.2022.

18. Ягуп, В. Е. Болезнь Уиппла / В. Е. Ягуп, Н. Ю. Достанко // Медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 76–81.

19. Al-Toma, A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for celiac disease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma, U. Volta, R. Auricchio [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2019. – Vol. 7, № 5. – P. 583–613.

20. Sapone, A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification / A. Sapone, J. C. Bai, C. Ciacci [et al.] // BMC Medicine. – 2012. – № 10. – P. 10–13.

## References

1. ALEX2 – samyj`j podrobny`j analiz na vse izvestny`e allergeny` [Electronic resource]. – Access of mode: <https://synevo.by/patients/articles/1240-alex/>. – Access of date: 06.08.2022.

2. Allergochip IMMUNOCAP, ISAC – test na 112 allergikomponentov [Electronic resource]. – Access of date: 06.08.2022.

3. Anafilaksiya, vy`zvannaya fizicheskimi uprazhneniyami [Electronic resource]. – Access of mode: [https://translated.turbopages.org/proxy\\_u/en-ru.ru](https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru). – Access of date: 09.06.2022.

4. Antitela k tkanevoj transglutaminaze, IgG [Electronic resource]. – Access of mode: <https://helix.ru/kb/item/13-033/>. – Access of date: 04.07.2022.

5. Gaus, O. V. Glyuten – associirovannaya patologiya: v fokuse pacienty` s sindromom razdrashennogo kishechnika / O. V. Gaus, M. A. Livzin, D. V. Popello // E`ffektivnaya farmakoterapiya. – 2020. – Т. 16, № 30. – С. 66–73.

6. Dmitrieva, Yu. A. Rol` i mesto bezglyutenovoy diety` v pitanii detej / Yu. A. Dmitrieva, I. N. Zaxarova, E. R. Radchenko [et al.] // Praktika pediatria. – 2021. – № 1. – С. 17–25.

7. Klinicheskie rekomendacii «Pervichny`e immunodeficyty` s preimushhestvennoj nedostatochnost`yu sinteza antitel» / Razrabotany` Rossijskoj associaciej allergologov i klinicheskix immunologov i Nacional`noj Associaciej E`kspertov v oblasti Pervichny`x Immunodeficitov. (Odobreny` Nauchno-prakticheskim Sovetom MZ RF). – 2022. – 50 s.

8. Kornienko, E. A. Neceliakiynaya chuvstvitel`nost` k glyutenu / E. A. Kornienko // E`ksperimental`naya i klinicheskaya gastroe`nterologiya. – 2017. – Vol. 139, № 3. – С. 89–98.

9. Kurchenkova, V. I. Bolezn` Kрона: algoritm postanovki diagnoza s uchetom nacional`nogo klinicheskogo protokola i Evropejskogo konsensusa / V. I. Kurchenkova, N. V. Kapralov // Medicinskij zhurnal. – 2018. – № 3. – С. 145–149.

10. *Kurchenkova, V. I. Bolezni tonkoj kishki. Chast` 3. Raznoobrazie klinicheskix proyavlenij pri narushenii funkcij tonkoj kishki / V. I. Kurchenkova, N. V. Kapralov, I. A. Sholomiczkaya-Gulevich // Zhurnal «Voennaya medicina». – 2022. – № 4. – S. 93–106.*
11. *Kurchenkova, V. I. Bolezni tonkoj kishki. Chast` 2. E`nteropatii s narusheniem membrannogo pishhevareniya / V. I. Kurchenkova, N. V. Kapralov, I. A. Sholomiczkaya-Gulevich // Zhurnal «Voennaya medicina». – 2021. – № 4. – S. 21–26.*
12. *Kurchenkova, V. I. Vospalitel`ny`e zabolevaniya kishhechnika: patogenez i klinicheskie vnekishechny`e proyavleniya / V. I. Kurchenkova, N. V. Kapralov, I. A. Sholomiczkaya-Gulevich // Medicinskij zhurnal. – 2020. – № 2. – S. 36–42.*
13. *Kurchenkova, V. I. Celi i principy` lecheniya bolezni Krona / V. I. Kurchenkova, N. V. Kapralov // Medicinskij zhurnal. – 2018. – № 4. – S. 13–17.*
14. *Laboratornaya diagnostika celiakii: vzglyad vracha [Electronic resource]. – Access of mode: <https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=3697/>. – Access of date: 14.06.22.*
15. *Parfenov, A. I. Vserossijskij konsensus po diagnostike i lecheniyu celiakii u detej i vzrosly`x (Prinyat na 42-j nauchnoj sessii CzNIIG; Moskva, 2–3 marta 2016 g.) / A. I. Parfenov, I. V. Maev, A. A. Baranov [et al.] // Al`manax klinicheskoy mediciny`. – 2016. – Vol. 44, № 6. – S. 661–688.*
16. *Rasstrojstva, svyazanny`e s glyutenom [Electronic resource]. – Access of mode: [https://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-related\\_dis...](https://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-related_dis...) – Access of date: 05.06.2022.*
17. *Rasshifrovka celiakii [Electronic resource] / T. Yu. Grozdova // Zhurnal «Prakticheskaya dietologiya». – № 2 (10). – Praktikum. – Access of mode: <https://praktik-dietolog.ru/article/rasshifrovka-czeliakii.html>. – Access of date: 09.06.2022.*
18. *Yagur, V. E. Bolezn` Uippla / V. E. Yagur, N. Yu. Dostanko // Medicinskij zhurnal. – 2016. – № 1. – S. 76–81.*
19. *Al-Toma, A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for celiac disease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma, U. Volta, R. Auriccho [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2019. – Vol. 7, № 5. – P. 583–613.*
20. *Sapone, A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification / A. Sapone, J. C. Bai, C. Ciacci [et al.] // BMC Medicine. – 2012. – № 10. – P. 10–13.*

Поступила 04.09.2023 г.

Е. Н. Кириллова, С. А. Павлюкова

## ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ КАК ПРИЧИНА БЕСПЛОДИЯ И ИМПЛАНТАЦИОННЫХ НЕУДАЧ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В настоящее время бесплодие является одной из наиболее прогрессирующих и актуальных проблем здоровья населения. Эндометриальная структура и рецептивность относятся к наиболее значимым факторам, необходимым для успешной имплантации эмбриона и развития гестации. Тем не менее имеющиеся данные о регуляции функции эндометрия и его структуры в условиях гормонального и метаболического дисбаланса недостаточны. Это обуславливает необходимость для более глубокого изучения эндометрия в данных направлениях. В обзоре проведен анализ генетических и эпигенетических изменений в эндометриальной ткани, изложены современные представления о клеточном и тканевом уровнях регуляции нормального эндометрия и их изменениях у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Рассмотрены также современные диагностические маркеры нарушения регуляции эндометрия, структурных и морфологических нарушений, рецепторных и пострецепторных эффектов гормонов в условиях гиперандрогении и метаболического дисбаланса, а также возможные механизмы развития предраковых и раковых заболеваний эндометрия. Однако отмечено, что требуются дальнейшие исследования, направленные на разработку четких диагностических алгоритмов и терапевтических воздействий, направленных на улучшение репродуктивных исходов у пациенток с СПКЯ.*

**Ключевые слова:** эндометрий, морфология, рецептивность, синдром поликистозных яичников, бесплодие.

E. N. Kirillova, S. A. Pavlukova

## ENDOMETRIAL FACTORS AS A CAUSE OF INFERTILITY AND IMPLANTATION FAILURES IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

*Infertility is one of the most increasing health problems of the population. Endometrial structure and receptivity are among the most significant factors for successful embryo implantation and pregnancy development. Nevertheless, the available data on the regulation of endometrial function and its structure in conditions of hormonal and metabolic dysbalance are insufficient. This makes it necessary for deeper research of the human endometrium in these fields. In the review we analyzed the genetic and epigenetic changes of the endometrial tissue, presented modern ideas about the cellular and tissue levels of regulation of normal endometrium and their changes in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). Modern diagnostic markers of endometrial dysregulation are also considered. However, it is noted that further research is required to develop clear diagnostic algorithms and therapeutic effects aimed at improving reproductive outcomes in PCOS.*

**Key words:** endometrium, morphology, receptivity, polycystic ovary syndrome, infertility.

**П**роблема лечения бесплодия занимает особое место в медицине, что связано с её влиянием на демографические и экономические аспекты жизни общества. Согласно данным ВОЗ, проблема бесплодного брака при частоте 15 % и более становится приоритетной для государства. В настоящее время показатель бесплодия в странах Европейского региона, по данным ВОЗ, достигает 8–16 % и не имеет тенденции к стабилизации [8].

Кроме различных социальных причин, в том числе рождение первого ребенка женщинами среднего и старшего возраста, большой вклад в проблему бесплодия вносят медицинские факторы. В первую очередь это многообразные эндокринные нарушения, являющиеся причиной хронической ановуляции. С высокой частотой в основе патогенеза хронической ановуляции лежит функционирование репродуктивной системы в условиях избытка андрогенов неопухолевого генеза. Как следствие, возникают нарушения овуляции и структурной трансформации эндометрия [2].

Установлено, что гиперандрогенизм и СПКЯ оказывают значительный эффект не только на развитие гинекологических нарушений, связанных с патологией менструального цикла, но и на развитие акушерской патологии, такой как невынашивание беременности и имплантационные неудачи, преэклампсия и гипертензивные расстройства, перинатальные осложнения, а также повышенный риск эндометриального канцерогенеза [22]. Частота наступления беременности у пациенток с СПКЯ достаточно низкая даже при использовании ВРТ и высоком качестве эмбрионов, что указывает на то, что помимо ановуляции различные патологические манифестации могут быть ассоциированы с эндометриальной средой [6]. Многочисленные исследования отмечают, что нарушения репродуктивной функции являются мультифакторными, часто связанными с морфофунк-

циональными изменениями эндометрия. Это обусловлено нарушением циклических морфологических процессов эндометрия вследствие хронической ановуляции, изменения восприимчивости эндометрия к половым стероидам (эстрогенам, прогестерону) с преимущественным формированием прогестеронрезистентности, а также эффекты инсулинорезистентности и гиперинсулинизма с изменением экспрессии андрогеновых рецепторов и провоспалительного цитокинового профиля [22].

В последние годы все больше внимания уделяется изучению локальных маркеров патологии эндометрия в целом, и при СПКЯ, как основной причине ановуляторного бесплодия и нарушения гистологической архитектоники эндометрия. Структурная и функциональная зрелость эндометрия формируется во время менструального цикла в условиях динамических колебаний уровней стероидных гормонов яичников – эстрогенов и прогестерона, регулирующих экспрессию и функциональную активность рецепторов стероидных гормонов. При этом необходимы следующие условия: возрастающая секреция эстрогенов в фазу развития фолликулов, а затем адекватная выработка прогестерона желтым телом яичника, которое формируется после овуляции.

Эстрогены стимулируют и регулируют деление клеток слизистой оболочки матки. Нормальная секреторная трансформация эндометрия под влиянием прогестерона возможна только после адекватной подготовки эндометрия эстрогенами. Физиологическое развитие эндометрия и его изменения в течении лютеиновой фазы менструального цикла являются ключевыми факторами для успешной имплантации и наступления беременности. Секреторные изменения, наступающие в эндометрии с 14 дня овуляторного менструального цикла под воздействием прогестерона, проявляются увеличением секреции желез и характерным изменением стромы, которые в совокупно-

сти называются предецидуальной реакцией эндометрия. Секретция начинается с вакуолизации железистого эпителия. К 17 дню секреторные вакуоли одинакового размера, богатые гликогеном определяются в клетках в большом количестве, на 20 день цикла вакуолизация достигает максимума. В это время железы становятся настолько извитыми, что приобретают пилообразную форму. Одновременно происходит отек стромы, максимальные проявления которого отмечаются на 21 день менструального цикла – ориентировочный нормальный срок имплантации бластоцисты. Отмечено, что перед имплантацией поверхностный эпителий эндометрия покрыт муцином, который предотвращает преждевременную имплантацию бластоцисты и защищает от инфекции. К моменту открытия «окна имплантации» (6–7 день после овуляции) муцин разрушается протеазами, продуцируемыми эмбрионом [2].

Имплантация включает несколько этапов: адгезия двух клеточных структур и децидуализация стромы эндометрия. Имплантация происходит в недецидуализованную строму эндометрия, которая изменена в месте контакта с клетками трофобласта и подобна инвазии: эмбриональные кровеносные сосуды внедряются в ткань эндометрия, именно здесь достаточно тесно соприкасаются иммунная система матери с тканями эмбриона, что в конечном итоге выражается либо в отторжении, либо в сохранении беременности. Процесс имплантации совпадает по времени с наиболее высоким содержанием прогестерона и повышением эстрогенов в сыворотке крови, который наблюдается на 5–8 день после пика секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) [2].

Многими исследователями отмечается, что для успешной имплантации развитие бластоцисты и изменения в матке должны быть синхронными. Имплантация возможна при достижении эмбрионом стадии бласто-

цисты. При бесплодии и невынашивании беременности ранних сроков «окно имплантации» может не совпадать с развитием эмбриона, что ведет к нарушению имплантации и остановке его развития. Таким образом, успешная имплантация требует наличия рецептивного эндометрия, нормальных взаимодействий между ним и эмбрионом, а также адекватного иммунного ответа матери, что обеспечивается достаточным уровнем яичниковых гормонов и состоянием эндометрия.

Детальная оценка морфологии эндометрия в ходе обследования пациенток с помощью гистологического и иммуногистохимического исследования в настоящее время является необходимым рутинным исследованием и проводится с целью уточнения исходного состояния эндометрия для верификации диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Проведение подобного исследования является достаточно обоснованным, поскольку определение уровней гормонов в периферическом кровотоке не всегда адекватно отражает картину их локальных эффектов на молекулярном уровне. Необходимо еще раз подчеркнуть, что эндометрий, как орган-мишень женской репродуктивной системы, обладает высокой чувствительностью к недостаточной продукции основных овариальных стероидных гормонов – эстрогенов и прогестерона. Однако и гиперандрогения (овариального или другого генеза), согласно исследованиям, может влиять на гистогенез эндометрия, приводя к его нарушениям [11, 14]. Так, на 20–22-й день менструального цикла у пациенток с гиперандрогенией выявлены наибольшие отклонения от нормы: недостаточность децидуализации стромы, отсутствие или отставание секреторных преобразований (в 72 % случаев), гиперпластически и атрофически измененный эндометрий (в 10 % случаев). У 66 % больных, согласно исследованиям, выявлялся эндометрий в разных стадиях

фазы пролиферации. Морфотипы эндометрия, соответствующие средней стадии фазы секреции, наблюдались лишь в 12 % случаях. Таким образом, патологические изменения при бесплодии, связанном с яичниковой гиперандрогенией неопухолевого генеза, могут проявляться в запаздывании секреторных преобразований, отсутствии или нарушении синхронности в развитии изменений в эпителиальном и стромальном компонентах функционального слоя эндометрия. На фоне прогестеронрезистентности при СПКЯ отмечено также нарушение рецептивности эндометрия, которое может обуславливать развитие гиперпластических процессов и рака эндометрия. При этом эндометриальная гиперплазия является ассоциированной с преобладанием непрерывного воздействия эстрогенов как в пролиферативной, так и в секреторной фазе и прогестеронрезистентностью, которая может быть вызвана недостаточным эстроген-антагонизмом вследствие низкой рецептивности прогестероновых рецепторов [13, 22].

Хорошо известно, что полноценная секреторная трансформация эндометрия наступает при координированном по времени воздействию на эндометрий эстрогенов и прогестерона в течение менструального цикла. Однако только достаточная, физиологическая экспрессия рецепторов стероидных гормонов обеспечивает реализацию тканевых биологических эффектов стероидов. Семейство стероидных рецепторов представляет собой класс белков, функционирующих на ядерном уровне и являющихся, по сути, белками, регулирующими транскрипцию. Главным физиологическим регулятором экспрессии ядерных рецепторов внутри клеток-мишеней является уровень циркулирующих свободных гормонов [2, 14].

В течение нормального овуляторного менструального цикла содержание в эндометрии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов претерпевает закономерные

колебания, синхронные с изменениями концентрации эстрогенов и прогестерона в общем кровотоке. Данные литературы относительно динамики рецепторов стероидных гормонов в эндометрии в течение менструального цикла противоречивы. Большинство исследователей указывают на то, что концентрация обоих типов рецепторов постепенно нарастает к перiovуляторному периоду. Отмечено, что максимальное содержание рецепторов прогестерона сохраняется до середины лютеиновой фазы. Считается, что наиболее высокая концентрация рецепторов, обладающих сродством к стероидным гормонам, отмечается в эндометрии в области дна матки и трубных углов [11, 14].

Относительно регуляции экспрессии рецепторов под действием стероидных гормонов известно, что эстрадиол усиливает синтез собственных рецепторов, рецепторов к прогестерону и рецепторов к андрогенам. Прогестерон подавляет синтез собственных рецепторов и синтез эстрогеновых рецепторов. Андрогены усиливают синтез собственных рецепторов и могут конкурировать с гестагенами на метаболическом уровне за рецепторы к прогестерону. Таким образом, количество определенного вида рецепторов в ткани зависит как от содержания соответствующего активного гормона в крови, так и от концентрации стероидов других классов, действующих на эндометрий.

В настоящее время выделены  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) и  $\beta$  (ER- $\beta$ ) типы эстрогеновых рецепторов (ER). Первичная структура этих белков имеет идентичное строение, что предполагает для них наличие общего механизма действия. Наиболее высокий уровень экспрессии  $\beta$ -типа рецептора обнаруживается в эпителиальных клетках эндометрия в преовуляторном периоде, а также в клетках стромы и эпителиоцитах в позднюю секреторную фазу. Экспрессия  $\alpha$ -типа рецептора максимальна в течение перiovулятор-

ного периода. Показано, что по сравнению с ним экспрессия  $\beta$ -типа выражена в значительно меньшей степени, за исключением поздней секреторной фазы менструального цикла. Имеются указания на связь  $\beta$ -типа рецепторов с активным ангиогенезом в пролиферирующей ткани в этот период.

Известно, что рецептор прогестерона (PR) состоит из двух субъединиц – А и В, в соотношении 1:1. Предполагается, что влияние прогестерона на эндометрий в секреторную фазу цикла и ранние сроки беременности осуществляется главным образом посредством его воздействия на подтип А рецепторов, расположенных в клетках стромы эндометрия.

Уровень А- и В-изоформ по-разному регулируется в течение менструального цикла. Под влиянием прогестерона значительно увеличивается содержание А-изоформы, основной в децидуальных стромальных клетках. В исследованиях показано, что все метаболиты прогестерона имеют меньшее сродство к PR, чем он сам. Незначительное сродство к PR проявляют эстрадиол, тестостерон и кортизол. Известно, что предшественники андрогенов могут, хотя и с меньшей активностью, чем сам прогестерон, связываться с PR. Кроме того, андрогены, противодействуя защитным эффектам прогестерона на слизистую оболочку тела матки, сохраняют и пролонгируют митотическую активность эстрадиола, что может приводить к пролиферативным, а в последствии, и гиперпластическим изменениям [10].

В предимплантационный период повышается концентрация ER в эндометрии. Однако эстрогены в эту фазу могут оказывать лишь модулирующее влияние на генную экспрессию, обусловленную прогестероном. Общим результатом действия прогестерона во вторую фазу цикла являются прогрессирующая дифференцировка клеток и завершение подготовки к имплантации [11]. Установлено, что изменения в концентрации эстрадиола и прогестерона

в сыворотке крови во время менструального цикла регулируют содержание тканевых ER и PR, а также коррелируют с активацией апоптоза и выраженностью пролиферативных и секреторных изменений эпителиальных и стромальных клеток эндометрия [9].

В настоящее время значительное внимание ученых привлечено к изучению изменения чувствительности эндометрия к биодоступному прогестерону с формированием прогестеронрезистентности у пациенток с СПКЯ. В основе формирования нарушения чувствительности к прогестерону могут быть изменения соотношения эндометриальной экспрессии изоформ PR-A и PR-B, а также изменение соотношения данных рецепторов (PR) в строме и эпителии эндометрия [9, 15].

Нарушение фолликулогенеза и хроническая ановуляция обуславливают дисбаланс половых стероидов, с формированием дефицита прогестерона и относительной гиперэстрогении, приводя к длительной стимуляции эндометрия эстрогенами на фоне повышенной экспрессии эстрогеновых рецепторов в эпителии и строме эндометрия у женщин с СПКЯ [19]. При этом отмечается чрезмерная экспрессия не только ER- $\alpha$ , но и коактиваторов стероидных рецепторов семейства p160. Данные изменения сохраняются и в секреторной фазе, что также способствует активации ER- $\alpha$  стероидными гормонами и модуляции эстрогеновых эффектов. Ответ эндометрия на прогестерон зависит от экспрессии PR, при этом антагонистический эффект прогестерона на эстрогены преимущественно медируется PR-A. Поэтому изменение экспрессии PR и активация и ингибирование соответствующих сигнальных путей является ключевым механизмом, который объясняет регуляторную функцию прогестерона на эндометрий. В экспериментальных исследованиях было показано значительное увеличение экспрессии PR в секреторную фазу как у ано-

вулирующих, так и у овулирующих женщин с СПКЯ [16].

Женское бесплодие часто может быть связано с дисрегуляцией последовательности событий, влияющих на рецептивность эндометрия. Результатом дисрегуляции становятся молекулярные дефекты эндометриальной рецептивности, что приводит к нарушению процесса имплантации или невынашивания беременности [2].

Современными исследованиями показано, что в процессе циклической трансформации эндометрия принимают участие многие гены. Большое внимание в этом вопросе уделяется генам семейства HOX. Известно 39 HOX генов, расположенных в четырех параллельных группах (A, B, C, D) четырех отдельных хромосом [7]. Основными генами семейства HOX, играющими важную роль в изменении рецептивности эндометрия и в процессе имплантации, являются HOXA10 и HOXA11. Эти гены экспрессируются в эндометрии на протяжении всего менструального цикла, но наиболее значительно – во время средней секторной фазы. Taylor H. S. et al. продемонстрировали опосредованное влияние эстрадиола и прогестерона на эндометрий через регуляцию экспрессии HOXA10 и HOXA11. Было показано, что прогестерон усиливает влияние эстрадиола по отношению к HOXA10. При нормальном соотношении эстрадиола и прогестерона наблюдается более высокая экспрессия HOXA10. Также выявлено, что тестостерон и дигидротестостерон подавляет экспрессию HOXA10. Ослабление прогестерон-индуцированного ингибирования пролиферации при СПКЯ обусловлено нарушением экспрессии мРНК HOXA10: у женщин с СПКЯ снижается экспрессия HOXA10 в секторную фазу менструального цикла, при этом выявлен ингибирующий эффект андрогенов на экспрессию HOXA10 [5].

Помимо выраженной экспрессии ER в секторной фазе эндометрия, при СПКЯ

имеет место значительные изменения рецептивности эндометрия, которые в свою очередь обуславливают нарушение процессов имплантации бластоцисты как в спонтанном, так и в индуцированных циклах. Данные изменения могут быть связаны со снижением экспрессии прогестерон-регулирующих генов в секреторном эндометрии у женщин с СПКЯ (митоген-индуцируемого гена 6, лейкемия-ингибирующего фактора (LIF), GAB1, S100P и клаудина-4) и повышением экспрессии генов клеточной пролиферации (анилина и циклина B1), что указывает на снижение чувствительности эндометрия к прогестерону в секреторную фазу [20]. Так, LIF оказывает значительное влияние на адгезию бластоцисты и является важным маркером имплантации. Было установлено, что экспрессия мРНК LIF обнаруживается в популяции лимфоцитов децидуальной оболочки, которые накапливаются в большом количестве в месте имплантации, что указывает на участие LIF во взаимодействии между материнскими децидуальными лимфоцитами и цитотрофобластом. В связи с этим снижение экспрессии LIF может обуславливать неудачные имплантации эмбриона. В исследованиях у женщин с бесплодием и выраженной экспрессией LIF в секреторной фазе наступление беременности установлено значительно чаще по сравнению с пациентками со сниженной экспрессией LIF [21].

При децидуализации огромное значение имеет сопутствующая продукция дифференцированными стромальными клетками эндометрия белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), который является эссенциальным для nidации эмбриона. Также важную роль в инвазии трофобласта и плацентации играет экспрессия IL-6. В исследованиях было установлено снижение продукции IGFBP-1 и aberrantная продукция IL-6 у пациенток с СПКЯ, имеющих нарушение децидуализации стро-

мальных фибробластов эндометрия, при воздействии эстрадиолом и прогестероном, что возможно приводит к изменениям паракринной сигнализации в эндометрии с имплантационными нарушениями и прерыванием беременности [16, 18].

Однако эндометриальная патология не всегда ассоциирована с хронической ановуляцией, в связи с чем рассматриваются и другие механизмы, связанные с гиперпродукцией андрогенов, генетическими отклонениями, инсулинорезистентностью или воспалением. Одним из патогенетических механизмов СПКЯ является прямое и опосредованное повышение секреции ЛГ. В экспериментальных исследованиях было установлено, что экспрессия рецептора ЛГ в эндометрии коррелирует с более инвазивными и метастатическими типами рака [22]. ЛГ оказывает контролирующий эффект на пролиферацию клеток и процессы апоптоза в раковых клетках, и, следовательно, высокая секреция ЛГ может вызывать ухудшение прогноза при неопластических процессах эндометрия с высокой экспрессией рецепторов ЛГ. Кроме того, под влиянием ЛГ стимулируется синтез андрогенов в тека-клетках яичников, что обуславливает гиперандрогенемию у женщин с СПКЯ. Андрогены ингибируют рост и дифференцировку эндометриальных клеток и децидуализацию эндометрия, соответственно, и эмбриональную имплантацию. Также было отмечено, что повышенная экспрессия андрогеновых рецепторов эндометрия при СПКЯ предрасполагает к неблагоприятным репродуктивным исходам и раку эндометрия. Воздействие через андрогеновые рецепторы может способствовать прогрессированию рака эндометрия не только путем увеличения экспрессии CD138, миграции клеток и эпителиально-мезенхимному переходу, но и посредством эпигенетических механизмов. Исследования показали, что одним из механизмов, регулирующих процессы эндометриальной

децидуализации и экспрессии андрогеновых рецепторов в эндометрии, является Wilms опухолевый белок (WT1). В изучении биоптатов эндометрия у пациенток с СПКЯ и бесплодием в овуляторный период были установлено, что повышенные уровни андрогенов нарушают регуляторный баланс между андрогеновыми рецепторами и WT1. При этом данный белок является специфическим и чувствительным индикатором серозных овариальных карцином, а также экспрессия WT1 в эндометриальных карциномах тесно связана с опухолевым гематопозом [13].

В дополнение, гиперандрогенизм при СПКЯ индуцирует оксидативный стресс посредством чрезмерной генерации активных форм кислорода и свободных радикалов. Активные формы кислорода могут изменять морфологические и функциональные характеристики эндотелиальных клеток, включая проницаемость и адгезивность, ведущую к хроническому воспалению. В экспериментах было установлено, что в сравнении с эутопическим эндометрием, гидроперикиси повышены в эндометриоидных клетках, что может вызывать оксидативное повреждение эндометрия и повышенную пролиферацию клеток на фоне воспаления.

Кроме того, стероидные гормоны оказывают влияние не только на эпителиальные и стромальные клетки эндометрия, но и на активность и миграцию иммунных клеток. Эндометрий содержит комплекс иммунных клеток, которые в ассоциации с цитокинами и хемокинами обеспечивают центральную роль в нормальной функции эндометрия. Гормональные изменения во время менструального цикла обуславливают колебание воспалительных и иммунных клеток: в фолликулярной фазе происходит доминирование Т-клеточного звена, в секреторной – увеличение количества макрофагов и особенно НК-клеток. Профиль цитокинов и хемокинов также изме-

няется в ответ на действие стероидных гормонов. Так количество LIF; интерлейкинов-1, 6, 11 и 15 и хемокин (C-Cmotif) лигандов (CCLs) 2, 4, 5, 8 и 14 увеличивается к середине секреторной фазы («окно имплантации»). При СПКЯ в пролиферативной фазе цикла в эндометрии наблюдается повышение воспалительного профиля (высокие уровни IL-6 и CCL2) и уменьшение числа НК-клеток в поздней секреторной фазе [17]. Эти воспалительные изменения в эндометрии женщин с СПКЯ могут способствовать развитию бесплодия, увеличению распространенности осложнений беременности и рака эндометрия.

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) играют ключевую роль в функционировании эндометрия. Инсулин действует через рецепторы инсулина/ИФР, которые необходимы для энергетического обмена. Экспрессия рецепторов инсулина повышена в секреторном эндометрии, и, поскольку инсулин секретируется клетками трофобласта, его взаимодействие важно для связи плода и матери в период имплантации. СПКЯ ассоциируется с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Инсулин действует как мощный фактор роста и индуцирует секрецию андрогенов тека-клетками, стимулирует гиперандрогенизм посредством активации цитохрома P450c17a (CYP17a1) в яичнике. Кроме того, инсулин снижает синтез глобулина, связывающего половые гормоны в печени, приводя к повышению уровня свободного тестостерона. Инсулин также снижает синтез белка, связывающего ИФР-1 в печени, тем самым повышая биоактивность ИФР, который, в свою очередь, способствует синтезу андрогенов в яичнике. Важно отметить, что метформин, используемый как инсулин-сенситайзер при нарушениях углеводного обмена, снижает экспрессию андрогеновых рецепторов в эндометрии женщин с СПКЯ. Инсулин регулирует поглощение глюкозы через инсулинзависимый белок –

переносчик глюкозы (GLUT), в основном GLUT4, который осуществляет перенос глюкозы посредством облегченной диффузии через клеточную мембрану. В эпителиальных клетках эндометрия под воздействием тестостерона снижается экспрессия GLUT4 и субстрата инсулинового рецептора 1, что может индуцировать резистентность к инсулину в эндометрии. Кроме того, при СПКЯ наблюдается сниженная экспрессия инсулинового рецептора и GLUT4, что в большей мере связано не только с гиперандрогемией, но и с гиперинсулинемией. Инсулин также ингибирует секрецию белка, связывающего ИФР-1 в стромальных клетках эндометрия – основного маркера децидуализации, путем активации фосфатинилинозитол-3-киназы, а в более высоких концентрациях через митоген-активированные протеинкиназные пути. В связи с чем, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут приводить к нарушению децидуализации и инвазии трофобласта, являясь патогенетическими предшественниками развития преэклампсии и преждевременных родов у женщин с СПКЯ [3].

Согласно данным литературы, среди современных методов оценки функциональной полноценности эндометрия актуальными являются исследования таких маркеров как эндометриальный белок альфа-2 макроглобулин фертильности (АМГФ) и плацентарный альфа микроглобулин (ПАМГ) [1].

АМГФ относится к семейству секреторных белков, участвующих в транспорте низкомолекулярных гидрофобных лигандов, в частности, ретинола, стероидов и простагландинов, и является предположительно рецептором стероидных гормонов или их переносчиком в клетки-мишени [4]. Однако лиганд для АМГФ пока не найден. В то же время, исследование взаимодействия АМГФ с эстроном, эстрадиолом, прогестероном и тестостероном методом перекрестного иммуноэлектрофореза продемонстрировало связывание белка со стероидными по-

ловыми гормонами. На основании полученных данных предположили, что АМГФ может быть рецептором или частью рецептора половых гормонов в эндометрии.

В современных исследованиях АМГФ рассматривают как специфический белок репродуктивной системы человека. АМГФ выявлен в эпителии маточных труб, секреторном эндометрии, децидуальной оболочке плаценты и семенных пузырьках и существующими методами не определяется в нормальных тканях яичка, миометрия, предстательной железы, яичка, эпидидимуса, семявыносящих протоков. АМГФ не был обнаружен также в органах, не относящихся к репродуктивному тракту плодов и взрослых [12].

Эксперименты с органными культурами эндометрия, взятого на разных стадиях менструального цикла, и изменение количества АМГФ в гомогенатах ткани показали, что белок не продуцируется пролиферирующим эндометрием, а синтезируется только в секреторной фазе цикла и в децидуальной ткани плаценты. По-видимому, аномальная динамика экспрессии АМГФ может быть одной из причин отсутствия или потери беременности. Установлено также, что АМГФ синтезируется не стромальными клетками эндометрия, а только секреторируется эпителием маточных желез [4].

Таким образом, для реализации репродуктивной функции важной является точная регуляция продукции АМГФ в течение менструального цикла: отсутствие синтеза во время овуляции и оплодотворения и последующее быстрое увеличение уровня белка в течение имплантационного промежутка.

Считается, что основным регулятором продукции АМГФ у женщин является релаксин, синтезируемый преимущественно яичниками. При этом релаксин усиливает транскрипцию гена, синтез и секрецию АМГФ. Эффект прогестерона и прогестин, стимулирующих синтез АМГФ, по-видимому,

имеет вторичный характер. Дополнительным пусковым механизмом индукции АМГФ во время беременности является хорионический гонадотропин, продуцируемый развивающейся бластоцистой. Начало синтеза и секреции АМГФ в полость матки совпадает со временем nidации бластоцисты на 5–6 день после овуляции. Это подтверждает утверждение, что АМГФ играет важную роль в имплантации эмбриона, защищая, как локальный иммуносупрессор, развивающийся зародыш от иммунного ответа материнского организма.

Важной функцией АМГФ в ранние сроки беременности, когда плацента только формируется и отсутствует плацентарная циркуляция, может быть транспорт гидрофобных молекул, необходимых для эмбрионального развития, из тканевого окружения. Таким образом, процесс подготовки эндометрия к имплантации и развитию оплодотворенной яйцеклетки включает активизацию синтеза белка АМГФ, который можно рассматривать как один из маркеров рецептивности репродуктивной ткани.

Основным фактором, регулирующим продукцию АМГФ, является прогестерон, так как доказано, что уровень АМГФ в секреторную фазу выше у женщин с высоким уровнем прогестерона, и пероральный прием прогестинов (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) увеличивают сывороточный уровень АМГФ [1].

Уровень АМГФ в периферической крови во время менструального цикла и при беременности отражает динамику синтеза белка в эндометрии и децидуальной ткани плаценты. У здоровых небеременных женщин он варьирует от 8 до 40 нг/мл, при этом максимум приходится на лютеиновую фазу цикла.

При наступлении беременности содержание АМГФ в сыворотке быстро увеличивается, достигая максимума (до 2200 нг/мл) между 6 и 12 неделями. По данным зарубежных исследователей в ановуляторных

циклах, при которых отсутствует циклическая трансформация эндометрия, АМГФ в сыворотке периферической крови не выявляется, что свидетельствует о необходимости овуляции для экспрессии АМГФ [12]. Ряд клинических и экспериментальных данных свидетельствуют о том, что нарушение рецептивности эндометрия, являющееся причиной раннего невынашивания, часто ассоциировано с уменьшением продукции АМГФ в секреторной фазе цикла [7].

Вторым из основных секреторных белков эндометрия является плацентарный альфамиоглобин (ПАМГ), который представляет собой альфа-1 гликопротеид с молекулярной массой в пределах 32 КДА. Синтез ПАМГ у человека происходит преимущественно в печени, а также в клетках гранулезы яичников и эндометрия в секреторной фазе. Инсулин является главным регулятором продукции ПАМГ в печени.

Было установлено, что ПАМГ отсутствует в пролиферирующем эндометрии и появляется в ткани только в секреторной фазе менструального цикла. Эксперименты с культурами стромальных и эпителиальных клеток эндометрия показали, что ПАМГ является продуктом стромальных клеток, а уровень его синтеза зависит от степени децидуализации эндометрия, индуцированной прогестероном. Его содержание в ткани эндометрия в раннюю секреторную фазу составляет 1,3–9,4 мкг/г белка и повышается к концу менструального цикла до 5,3–155,0 мкг/г.

При наступлении беременности процесс дифференцировки эндометрия, начинающийся в секреторной фазе, усиливается и проявляется в виде прогрессирующей децидуализации стромы. Децидуальная реакция сопровождается усилением тканевой экспрессии ПАМГ. В течение физиологической беременности происходит смена клеток-продуцентов ПАМГ. На ранних сроках гестации (4–8 недели) основным источником этого белка является эпителий маточ-

ных желез. После завершения имплантации и плацентации экспрессия ПАМГ в эпителиоцитах прекращается, и его синтез начинается в децидуальных клетках. Уровень ПАМГ в сыворотке крови небеременных женщин колеблется от 0 до 15 мкг/л.

Интерес к исследованию ПАМГ резко усилился после того, как было обнаружено его структурно-функциональное сходство с одним из шести белков, связывающих ИФР, а именно, низкомолекулярным связывающим протеином ИФР-1. ПАМГ является основным регулятором уровней ИФР в сыворотке крови, определяющим их доступность для клеток-мишеней. Прочно связывая ИФР и препятствуя его взаимодействию с рецепторами клеточной поверхности, ПАМГ подавляет митогенную и метаболическую активность ИФР.

Считается, что ПАМГ является продуктом стромальных клеток и уровень его синтеза в эндометрии зависит от степени децидуализации эндометрия, таким образом, он является маркером полноценности децидуальных клеток.

Необходимо отметить, что данные по изучению секреции АМГФ и ПАМГ у пациенток с СПКЯ и другими эндокринными нарушениями незначительны. В одной из работ, направленной на оценку функционального состояния эндометрия, были проведены исследования по изучению корреляции между содержанием эндометриальных белков ПАМГ и АМГФ в биоптатах из полости матки у пациенток с СПКЯ. Результаты исследования показали, что продукция эндометриальных белков была достоверно ниже у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами. Авторами рекомендовано оценивать эффективность лечения пациенток с СПКЯ не только по восстановлению овуляции, но и по морфофункциональной полноценности эндометрия, определяемой по содержанию АМГФ [1].

Таким образом, важной проблемой является отсутствие четко разработанно-

го алгоритма обследования и воздействия на дисрецептивный эндометрий у пациенток с СПКЯ, что требует поиска новых точек приложения терапевтического усилий для улучшения репродуктивных исходов у этой группы пациенток.

## Литература

1. Зорина, Р. М. Сравнительное изучение уровней ассоциированного с беременностью  $\alpha 2$ -гликопротеина,  $\alpha 2$ -макроглобулина и некоторых цитокинов у беременных и женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы / Р. М. Зорина [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 4. – С. 33–37.
2. Кулаков, В. И., Назаренко Т. А., Дуринян Э. Р., Зыряева Н. А. Эндокринное бесплодие у женщин: диагностика и лечение. // *Практическое руководство*. – М., 2000. – С. 80.
3. Bellver, J., Martinez-Conejero J. A., Labarta E. et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril*. – 2011. – Vol. 95, № 7. – P. 2335–2341, e2331–2338. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.021.
4. Bentin-Ley, U., Lindhard A., Ravn V. et al. Glycodelin in endometrial flushing fluid and endometrial biopsies from infertile and fertile women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 156, № 1. – P. 60–66. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.040.
5. Cermik, D., Selam B., Taylor H. S. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone in vitro and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 1. – P. 238–243. – doi: 10.1210/jc.2002-021072.
6. Cooney, L. G., and Dokras, A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110. – P. 794–809. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.021.
7. Di Pietro, C. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. Di Pietro [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – № 5. – P. 509–17.
8. Duffy, J. M. N. Top 10 priorities for future fertility research: An international consensus development study / J. M. N. Duffy, G. D. Adamson, E. Benson [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 115. – P. 180–190.
9. Dunk, C., Kwan M., Hazan A., Walker S., Wright J. K., Harris L. K. et al. Failure of decidualization and maternal immune tolerance underlies uterovascular resistance in intra uterine growth restriction // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 160. – doi: 10.3389/fendo.2019.00160.
10. Goncharenko, V. M. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalised therapeutic strategy in women of fertile age / V. M. Goncharenko [et al.] // *EPMA J.* – 2013. – № 1. – P. 24.
11. Gregory, C. W. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium / C. W. Gregory [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – № 6. – P. 2060–6.
12. Li, T., Ling E., Dalton C., Bolton A. Concentration of the endometrial protein pp14 in uterine flushing throughout the menstrual cycle in normal fertile women // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 100. – P. 460–464.
13. Meczekalski, B., Pérez-Roncero G. R., López-Baena M. T., Chedraui P., Pérez-López F. R. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk // *Gynecol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 36, № 4. – P. 289–293. – doi: 10.1080/09513590.2020.1730794.
14. Mertens, H. J. Androgen, estrogen and progesterone receptor express in the human uterus during the menstrual cycle / H. J. Mertens, M. J. Heineman, P. H. Theunissen [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – № 1. – P. 58–65.
15. Ohara, M., Yoshida-Komiya H., Ono-Okutsu M., Yamaguchi-Ito A., Takahashi T., and Fujimori K. Metformin reduces androgen receptor and upregulates homeobox A10 expression in uterine endometrium in women with polycystic ovary syndrome // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 77. – doi: 10.1186/s12958-021-00765-6.
16. Pathare, A. D. S., Hinduja I., Mahadik R. C. Basic aspects of endometrial receptivity in PCOS patients // *Mol Biol Rep.* – 2022. – Vol. 49, № 2. – P. 1519–1528. – doi: 10.1007/s11033-021-06976-9.
17. Patel, B., Elguero S., Thakore S. et al. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 155–173. – doi: 10.1093/humupd/dmu056.
18. Piltonen, T. T., Chen J. C., Khatun M. et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro // *Hum Reprod.* – 2015 – Vol. 30, № 5. – P. 1203–1215. – doi: 10.1093/humrep/dev055.
19. Quezada, S. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome / S. Quezada

[et al.] // *Fertil Steril.* – 2006. – Vol. 85, № 4. – P. 1017–1026. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.053.

20. Savaris, R. F., Groll J. M., Young S. L. et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 6. – P. 1737–1746. – doi: 10.1210/jc.2010-2600.

21. Serafini, P., Rocha A. M., Osorio C. T. et al. Endometrial leukemia inhibitory factor as a predictor of pregnancy after in vitro fertilization // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2008. – Vol. 102, № 1. – P. 23–27. – doi: 10.1016/j.ijgo.2007.12.005.

22. Zhao, J., Chen, Q., and Xue, X. An update on the progress of endometrial receptivity in women with polycystic ovary syndrome // *Reprod. Sci.* – 2022. – Vol. 29, № 8. – P. 2136–2144. – doi: 10.1007/s43032-021-00641-z.

## References

1. Zorina, R. M. Sravnitel'noe izuchenie urovnej associirovannogo s beremennost'yu  $\alpha$ 2-glikoproteina,  $\alpha$ 2-makroglobulina i nekotorykh citokinov u beremennykh i zhenshchin, ispol'zuyushchih kombinirovannye oral'nye kontratsivty / R. M. Zorina [et al.] // *Akusherstvo i ginekologiya.* – 2013. – № 4. – S. 33–37.

2. Kulakov, V. I., Nazarenko T. A., Durinyan E. R., Zyryaeva N. A. Endokrinnoe besplodie u zhenshchin: diagnostika i lechenie // *Prakticheskoe rukovodstvo.* – M., 2000. – S. 80.

3. Bellver, J., Martinez-Conejero J. A., Labarta E. et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 7. – P. 2335–2341, e2331–2338. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.021.

4. Bentin-Ley, U., Lindhard A., Ravn V. et al. Glycodelin in endometrial flushing fluid and endometrial biopsies from infertile and fertile women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 156, № 1. – P. 60–66. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.040.

5. Cermik, D., Selam B., Taylor H. S. Regulation of HOXA-10 expression by testosterone *in vitro* and in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 1. – P. 238–243. – doi: 10.1210/jc.2002-021072.

6. Cooney, L. G., Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110. – P. 794–809. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.021.

7. Di Pietro, C. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic

endometritis / C. Di Pietro [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – № 5. – P. 509–17.

8. Duffy, J. M. N. Top 10 priorities for future fertility research: An international consensus development study / J. M. N. Duffy, G. D. Adamson, E. Benson [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 115. – P. 180–190.

9. Dunk, C., Kwan M., Hazan A., Walker S., Wright J. K., Harris L. K. et al. Failure of decidualization and maternal immune tolerance underlies uterovascular resistance in intra uterine growth restriction // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 160. – doi: 10.3389/fendo.2019.00160.

10. Goncharenko, V. M. Predictive diagnosis of endometrial hyperplasia and personalised therapeutic strategy in women of fertile age / V. M. Goncharenko [et al.] // *EPMA J.* – 2013. – № 1. – P. 24.

11. Gregory, C. W. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium / C. W. Gregory [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – № 6. – P. 2060–6.

12. Li, T., Ling E., Dalton C., Bolton A. Concentration of the endometrial protein pp14 in uterine flushing throughout the menstrual cycle in normal fertile women // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 100. – P. 460–464.

13. Meczekalski, B., Pérez-Roncero G. R., López-Baena M. T., Chedraui P., Pérez-López F. R. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk // *Gynecol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 36, № 4. – P. 289–293. – doi: 10.1080/09513590.2020.1730794.

14. Mertens, H. J. Androgen, estrogen and progesterone receptor express in the human uterus during the menstrual cycle / H. J. Mertens, M. J. Heineman, P. H. Theunissen [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – № 1. – P. 58–65.

15. Ohara, M., Yoshida-Komiya H., Ono-Okutsu M., Yamaguchi-Ito A., Takahashi T., Fujimori K. Metformin reduces androgen receptor and upregulates homeobox A10 expression in uterine endometrium in women with polycystic ovary syndrome // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2021. – Vol. 19, № 1 – P. 77. – doi: 10.1186/s12958-021-00765-6.

16. Pathare, A. D. S., Hinduja I., Mahadik R. C. Basic aspects of endometrial receptivity in PCOS patients // *Mol Biol Rep.* – 2022. – Vol. 49, № 2. – P. 1519–1528. – doi: 10.1007/s11033-021-06976-9.

17. Patel, B., Elguero S., Thakore S. et al. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 155–173. – doi: 10.1093/humupd/dmu056.

18. Piltonen, T. T., Chen J. C., Khatun M. et al. Endometrial stromal fibroblasts from women with poly-

lycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration *in vitro* // Hum Reprod. – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 1203–1215. – doi: 10.1093/humrep/dev055.

19. Quezada, S. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome / S. Quezada [et al.] // Fertil Steril. – 2006. – Vol. 85, № 4. – P. 1017–1026. – doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.09.053.

20. Savaris, R. F., Groll J. M., Young S. L. et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated

and artificial menstrual cycles // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 96, № 6. – P. 1737–1746. – doi: 10.1210/jc.2010-2600.

21. Serafini, P., Rocha A. M., Osorio C. T. et al. Endometrial leukemia inhibitory factor as a predictor of pregnancy after *in vitro* fertilization // Int J Gynaecol Obstet. – 2008. – Vol. 102, № 1. – P. 23–27. – doi: 10.1016/j.ijgo.2007.12.005.

22. Zhao, J., Chen, Q., Xue X. An update on the progress of endometrial receptivity in women with polycystic ovary syndrome // Reprod. Sci. – 2022. – Vol. 29, № 8. – P. 2136–2144. – doi: 10.1007/s43032-021-00641-z.

Поступила 31.08.2023 г.

В. В. Буткевич<sup>1</sup>, С. В. Жаворонок<sup>1</sup>, Е. И. Гудкова<sup>2</sup>,  
Е. Н. Николенко<sup>3</sup>, О. М. Залуцкая<sup>3</sup>, А. Ю. Романейко<sup>3</sup>,  
Л. А. Анисько<sup>4</sup>, В. Н. Зайцева<sup>4</sup>

## ДИНАМИКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *KLEBSIELLA* *PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ COVID-19 ЗА ПЕРИОД 2019–2021 гг.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
РНПЦ «Микробиологии и эпидемиологии»<sup>2</sup>

ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии  
и фтизиатрии»<sup>3</sup>

УЗ «Городская клиническая инфекционная больница»<sup>4</sup>

Грамотрицательные бактерии продолжают лидировать по показателям антибиотикорезистентности среди возбудителей оппортунистических инфекций. Особое место среди них занимает *K. pneumoniae*, с высокой частотой вызывающие вторичные бактериальные инфекции у пациентов с COVID-19.

**Цель работы.** Изучить динамику чувствительности/устойчивости к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из биологического материала у пациентов с вторичной бактериальной инфекцией при COVID-19.

**Материалы и методы.** По показателю чувствительности/устойчивости изучены 535 клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с COVID-19 в различных регионах Республики Беларусь в период 2019–2021 гг.

**Результаты.** Доля клинических изолятов *K. pneumoniae*, резистентных к антибиотикам увеличилась в 2021 г. по сравнению с 2019 г. и составила для карбапенемов в 2019 г. эртапенем –  $46,4 \pm 3,35$  %, имипенем –  $35,8 \pm 3,19$  % и меропенем –  $39,6 \pm 3,28$  % и в 2021 г. эртапенем  $66,7 \pm 4,74$  % ( $p = 0,000603$ ), имипенем  $54,4 \pm 4,66$  % ( $p = 0,001253$ ) и меропенем  $54,5 \pm 4,49$  % ( $p = 0,008182$ ). *K. pneumoniae* проявила высокую частоту резистентности к колистину: в 2019 г. –  $95,0 \pm 4,87$  %, в 2020 г. –  $100,0 \pm 0,0$  % ( $p = 0,311608$ ), в 2021 г. –  $55,3 \pm 7,25$  % ( $p = 0,000046$ ).

**Вывод.** Среди клинических изолятов *K. pneumoniae*, наблюдалось широкое распространение резистентности к большинству антибиотиков, а также рост резистентности к карбапенемам.

**Ключевые слова:** антибиотики, резистентность, COVID-19, *K. pneumoniae*.

V. V. Butkevich, S. V. Zhavoronok, E. I. Gudkova,  
E. N. Nikolenko, O. M. Zaluckaya, A. Y. Romaneyko,  
L. A. Anisko, V. N. Zaitseva

## DYNAMICS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* CLINICAL ISOLATES FROM PATIENTS WITH SECONDARY BACTERIAL INFECTION DURING COVID-19 FOR THE PERIOD 2019–2021

Gram-negative bacteria (GAB) continue to lead in terms of antibiotic resistance among the causative agents of opportunistic infections. *K. pneumoniae* occupies a special place

among GOBs, causing secondary bacterial infections with a high frequency in patients with COVID-19.

**Objective.** To study the dynamics of sensitivity/resistance to antibiotics of *K. pneumoniae* clinical isolates isolated from biological material in patients with secondary bacterial infection with COVID-19.

**Materials and methods.** In terms of sensitivity/resistance, 535 clinical isolates of *K. pneumoniae* isolated from patients with COVID-19 in various regions of the Republic of Belarus in the period 2019–2021 were studied.

**Results.** The proportion of clinical isolates of *K. pneumoniae* resistant to antibiotics against the background increased in 2021 compared to 2019 and was for carbapenems in 2019 ertapenem –  $46,4 \pm 3,35$  %, imipenem –  $35,8 \pm 3,19$  % and meropenem –  $39,6 \pm 3,28$  % and in 2021 ertapenem  $66,7 \pm 4,74$  % ( $p = 0,000603$ ), imipenem  $54,4 \pm 4,66$  % ( $p = 0,001253$ ) and meropenem  $54,5 \pm 4,49$  % ( $p = 0,008182$ ). *K. pneumoniae* showed a high frequency of resistance to colistin: against the background of COVID-19 in 2019 –  $95,0 \pm 4,87$  %, in 2020 –  $100,0 \pm 0,0$  % ( $p = 0,311608$ ), in 2021 –  $55,3 \pm 7,25$  % ( $p = 0,000046$ ).

**Conclusion.** Among clinical isolates of *K. pneumoniae*, widespread resistance to most antibiotics was observed, as well as an increase in resistance to carbapenems.

**Key words:** antibiotics, resistance, COVID-19, *K. pneumoniae*.

Распространение COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) создало благоприятные условия для появления генетических мутаций, как для вирусов, так и для бактерий различных видов.

На фоне мутаций генов разных вариантов вируса SARS-CoV-2, также претерпевают изменения гены бактерий, связанные с антибиотикорезистентностью. *Klebsiella pneumoniae*, считается одним из самых проблемных инфекционных возбудителей среди грамотрицательных бактерий. Американское сообщество по инфекционным болезням ввело термин «ESKAPE» (*Enterobacter species*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecium*), в который вошли наиболее значимые бактериальные возбудители оппортунистических инфекций. Частота обнаружения *K. pneumoniae*, характеризующихся множественной и экстремальной устойчивостью к антимикробным препаратам (АМП), в последние годы значительно возросла [1, 2].

Известен 21 ген, отвечающий за наличие резистентности к антибиотикам у бактерий, среди них наиболее значимыми являются (AmpC, TEM, CTX-M, VIM, NDM, FLOR, tetG) и недавно обнаруженный ген (MCR-1), коди-

рующий лекарственную устойчивость к колистину [3].

Наблюдают два типа устойчивости к антибиотикам: механизм приобретения генов  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (ESBL) (например, TEM, CTX-M и OXA), которые обеспечивают устойчивость к цефалоспориновым и монобактамным антибиотикам. Другим механизмом резистентности к карбапенемам, который осуществляется с помощью продукции карбапенемаз (NDM, VIM и KPC) – ферментов, разрушающих АМП, что вызывает затруднения при лечении бактериальных инфекций, вызванных *K. pneumoniae* и других возбудителей оппортунистических инфекций [4, 5]. Распространение множественной резистентности к антибиотикам среди основных возбудителей вторичных бактериальных инфекций при COVID-19, представляет реальную угрозу и определяет необходимость постоянного мониторинга чувствительности/устойчивости возбудителей, входящих в группу «ESKAPE» [6].

Цель исследования – изучить динамику чувствительности/устойчивости к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, возбудителей вторичных бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19.

## Материалы и методы

В данной статье представлены результаты анализа оценки чувствительности/устойчивости к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных из биологического материала (крови и мокроты) у пациентов Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии (РНПЦ «Пиф») и УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» направленных из различных регионов Республики Беларусь, с вторичной бактериальной инфекцией и COVID-19 в период с 2019 по 2021 гг. У всех пациентов диагноз коронавирусной инфекции COVID-19 подтвержден методом ПЦР. В исследовании участвовал только один клинический изолят от каждого пациента.

Клинические изоляты *K. pneumoniae* были разделены на 3 категории: устойчивые (R – resistant), умеренно-устойчивые (I – intermediate) и чувствительные (S – susceptible). Идентификацию и определе-

ние чувствительности/устойчивости клинических изолятов *K. pneumoniae* выполняли с использованием микробиологических анализаторов.

## Результаты и обсуждение

В ходе анализа чувствительности/устойчивости *K. pneumoniae* к антибиотикам за 2019 г. были получены результаты, которые представлены в (таблице 1). Самая высокая эффективность выявлена у фосфомицина и триметоприма, частота обнаружения чувствительных изолятов составила  $77,1 \pm 3,50$  % и  $65,6 \pm 3,15$  % соответственно.

Среди аминогликозидов частота резистентности к амикацину составила  $30,4 \pm 3,05$  %, к гентамицину –  $39,1 \pm 3,29$  % и тобрамицину –  $43,4 \pm 4,14$  %. Частота резистентности к карбапенемам была – эртапенему –  $46,4 \pm 3,35$  %, имипенему –  $35,8 \pm 3,19$  % и меропенему –  $39,6 \pm 3,28$  %.

Таблица 1. Чувствительность/устойчивость к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с COVID-19 за 2019 г.

| Антибиотики             | Устойчивые (R)<br>(% $\pm$ m) |                 | Умеренно-устойчивые (I)<br>(% $\pm$ m) |                 | Чувствительные (S)<br>(% $\pm$ m) |                 |
|-------------------------|-------------------------------|-----------------|----------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|
|                         | n                             | %               | n                                      | %               | n                                 | %               |
| Амикацин                | 69                            | $30,4 \pm 3,05$ | 19                                     | $8,4 \pm 1,84$  | 139                               | $61,2 \pm 3,23$ |
| Гентамицин              | 86                            | $39,1 \pm 3,29$ | 2                                      | $0,9 \pm 0,64$  | 131                               | $59,5 \pm 3,31$ |
| Тобрамицин              | 62                            | $43,4 \pm 4,14$ | 1                                      | $0,7 \pm 0,7$   | 73                                | $51,0 \pm 4,18$ |
| Эртапенем               | 103                           | $46,4 \pm 3,35$ | 4                                      | $1,8 \pm 0,89$  | 115                               | $51,8 \pm 3,35$ |
| Имипенем                | 81                            | $35,8 \pm 3,19$ | 12                                     | $5,3 \pm 1,49$  | 133                               | $58,8 \pm 3,27$ |
| Меропенем               | 88                            | $39,6 \pm 3,28$ | 4                                      | $1,8 \pm 0,89$  | 130                               | $58,6 \pm 3,1$  |
| Цефуроксим              | 133                           | $59,9 \pm 3,29$ | 0                                      | $0,0 \pm 0,0$   | 89                                | $40,1 \pm 3,29$ |
| Цефтазидим              | 109                           | $48,0 \pm 3,32$ | 13                                     | $5,7 \pm 1,54$  | 105                               | $46,3 \pm 3,31$ |
| Цефотаксим              | 76                            | $57,6 \pm 4,30$ | 0                                      | $0,0 \pm 0,0$   | 56                                | $42,4 \pm 4,3$  |
| Цефепим                 | 129                           | $57,1 \pm 3,29$ | 4                                      | $1,8 \pm 0,88$  | 93                                | $41,1 \pm 3,27$ |
| Ампициллин              | 220                           | $99,5 \pm 0,45$ | 0                                      | $0,0 \pm 0,0$   | 1                                 | $0,5 \pm 0,5$   |
| Пиперацillin            | 86                            | $59,7 \pm 4,09$ | 3                                      | $2,1 \pm 1,19$  | 55                                | $38,2 \pm 4,05$ |
| Амоксициллин/клавуланат | 137                           | $60,9 \pm 3,25$ | 1                                      | $0,4 \pm 0,44$  | 84                                | $37,3 \pm 3,22$ |
| Пиперацillin/тазобактам | 102                           | $47,0 \pm 3,39$ | 4                                      | $1,8 \pm 0,91$  | 111                               | $51,2 \pm 3,39$ |
| Колистин                | 19                            | $95,0 \pm 4,87$ | 0                                      | $0,0 \pm 0,0$   | 1                                 | $5,0 \pm 4,87$  |
| Триметоприм             | 74                            | $32,6 \pm 3,11$ | 0                                      | $0,0 \pm 0,0$   | 149                               | $65,6 \pm 3,15$ |
| Фосфомицин              | 33                            | $22,9 \pm 3,50$ | 0                                      | $0,0 \pm 0,0$   | 111                               | $77,1 \pm 3,50$ |
| Ципрофлоксацин          | 119                           | $61,0 \pm 3,49$ | 1                                      | $0,5 \pm 0,5$   | 75                                | $38,5 \pm 3,48$ |
| Левифлоксацин           | 116                           | $61,7 \pm 3,55$ | 1                                      | $0,5 \pm 0,5$   | 71                                | $37,8 \pm 3,54$ |
| Тигециклин              | 89                            | $40,6 \pm 3,32$ | 99                                     | $45,2 \pm 3,36$ | 31                                | $14,2 \pm 2,36$ |

К цефалоспорином резистентность изолятов *K. pneumoniae* установлена для цефтазидима – в  $48,0 \pm 3,32$  %, цефуросима –  $59,9 \pm 3,29$  %, цефотаксима –  $57,6 \pm 4,30$  % и для цефепима –  $57,1 \pm 3,29$  %. У «защищенных» пенициллинов частота резистентности к амоксициллину/клавуланату составила  $60,9 \pm 3,25$  %, пиперацillinу/тазобактаму –  $47,0 \pm 3,39$  %.

Резистентностью к фторхинолонам характеризовались  $61,0 \pm 3,49$  % –  $61,7 \pm 3,55$  % изученных изолятов. Частота резистентности к колистину составила  $95,0 \pm 4,87$  %. Резистентность *K. pneumoniae* к тигециклину установлена у  $40,6 \pm 3,32$  % изолятов, умеренно-устойчивых было  $45,2 \pm 3,36$  %.

Результаты исследования за 2020 г. представлены в таблице 2. Наибольшей эффективностью в отношении *K. pneumoniae* обладал фосфомицин –  $76,2 \pm 3,25$  % чувствительных культур.

Среди аминогликозидов частота резистентности к амикацину составила

$33,9 \pm 3,53$  %, к гентамицину –  $42,9 \pm 3,67$  % и тобрамицину –  $41,2 \pm 3,65$  % соответственно. Частота резистентности к карбапенемам составила к эртапенему –  $47,3 \pm 3,70$  %, имипенему –  $37,5 \pm 3,65$  % и меропенему –  $44,8 \pm 3,77$  %. К цефалоспорином резистентность изолятов *K. pneumoniae* выявлена для цефтазидима –  $50,3 \pm 3,74$  %, цефуросима –  $60,4 \pm 3,94$  %, цефотаксима –  $52,6 \pm 4,05$  % и для цефепима –  $55,9 \pm 3,73$  %. К «защищенным» пенициллинам частота резистентности составила к амоксициллину/клавуланату –  $62,0 \pm 3,63$  % и пиперацillinу/тазобактаму –  $46,8 \pm 3,82$  %.

Частота резистентности *K. pneumoniae* к фторхинолонам была для ципрофлоксацина  $57,9 \pm 3,70$  % и для левофлоксацина –  $56,5 \pm 4,00$  %. Все изученные клинические изоляты были резистентными к колистину. К тигециклину большинство изученных изолятов были резистентны ( $32,2 \pm 3,79$  %) или умеренно-устойчивы ( $36,8 \pm 3,91$  %).

Таблица 2. Чувствительность/устойчивость к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с COVID-19 за 2020 г.

| Антибиотики             | Устойчивые (R) (% $\pm$ m) |                  | Умеренно-устойчивые (I) (% $\pm$ m) |                 | Чувствительные (S) (% $\pm$ m) |                 |
|-------------------------|----------------------------|------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|
|                         | n                          | %                | n                                   | %               | n                              | %               |
| Амикацин                | 61                         | $33,9 \pm 3,53$  | 12                                  | $6,7 \pm 1,86$  | 107                            | $59,4 \pm 3,66$ |
| Гентамицин              | 78                         | $42,9 \pm 3,67$  | 3                                   | $1,6 \pm 0,94$  | 101                            | $55,5 \pm 3,68$ |
| Тобрамицин              | 75                         | $41,2 \pm 3,65$  | 1                                   | $0,5 \pm 0,55$  | 106                            | $58,2 \pm 3,66$ |
| Эртапенем               | 86                         | $47,3 \pm 3,70$  | 0                                   | $0,0 \pm 0,0$   | 96                             | $52,7 \pm 3,70$ |
| Имипенем                | 66                         | $37,5 \pm 3,65$  | 14                                  | $8,0 \pm 2,04$  | 96                             | $54,5 \pm 3,75$ |
| Меропенем               | 78                         | $44,8 \pm 3,77$  | 4                                   | $2,3 \pm 1,14$  | 92                             | $52,9 \pm 3,78$ |
| Цефуросим               | 93                         | $60,4 \pm 3,94$  | 0                                   | $0,0 \pm 0,0$   | 61                             | $39,6 \pm 3,94$ |
| Цефтазидим              | 90                         | $50,3 \pm 3,74$  | 4                                   | $2,2 \pm 1,10$  | 85                             | $47,5 \pm 3,73$ |
| Цефотаксим              | 80                         | $52,6 \pm 4,05$  | 0                                   | $0,0 \pm 0,0$   | 72                             | $47,4 \pm 4,05$ |
| Цефепим                 | 99                         | $55,9 \pm 3,73$  | 6                                   | $3,4 \pm 1,36$  | 72                             | $40,7 \pm 3,69$ |
| Ампициллин              | 173                        | $99,4 \pm 0,57$  | 0                                   | $0,0 \pm 0,0$   | 1                              | $0,57 \pm 0,57$ |
| Пиперацillin            | 97                         | $56,0 \pm 3,77$  | 12                                  | $6,9 \pm 1,93$  | 64                             | $37,0 \pm 3,67$ |
| Амоксициллин/клавуланат | 111                        | $62,0 \pm 3,63$  | 0                                   | $0,0 \pm 0,0$   | 68                             | $38,0 \pm 3,63$ |
| Пиперацillin/тазобактам | 80                         | $46,8 \pm 3,82$  | 11                                  | $6,4 \pm 1,88$  | 80                             | $46,8 \pm 3,82$ |
| Колистин                | 19                         | $100,0 \pm 0,00$ | 0                                   | $0,0 \pm 0,0$   | 0                              | $0,0 \pm 0,0$   |
| Триметоприм             | 78                         | $45,6 \pm 3,81$  | 3                                   | $1,8 \pm 1,00$  | 90                             | $52,6 \pm 3,82$ |
| Фосфомицин              | 40                         | $23,3 \pm 3,22$  | 1                                   | $0,6 \pm 0,6$   | 131                            | $76,2 \pm 3,25$ |
| Ципрофлоксацин          | 103                        | $57,9 \pm 3,70$  | 3                                   | $1,7 \pm 0,97$  | 72                             | $40,4 \pm 3,68$ |
| Левофлоксацин           | 87                         | $56,5 \pm 4,00$  | 3                                   | $1,9 \pm 1,11$  | 64                             | $41,6 \pm 3,97$ |
| Тигециклин              | 49                         | $32,2 \pm 3,79$  | 56                                  | $36,8 \pm 3,91$ | 47                             | $30,9 \pm 3,75$ |

Таблица 3. Чувствительность/устойчивость к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с COVID-19 за 2021 г.

| Антибиотики             | Устойчивые (R) (% ± m) |              | Умеренно-устойчивые (I) (% ± m) |             | Чувствительные (S) (% ± m) |             |
|-------------------------|------------------------|--------------|---------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|
|                         | n                      | %            | n                               | %           | n                          | %           |
| Амикацин                | 64                     | 51,2 ± 4,47  | 0                               | 0,0 ± 0,0   | 61                         | 48,8 ± 4,47 |
| Гентамицин              | 56                     | 44,8 ± 4,45  | 1                               | 0,8 ± 0,80  | 68                         | 54,4 ± 4,45 |
| Тобрамицин              | 63                     | 51,2 ± 4,51  | 0                               | 0,0 ± 0,0   | 60                         | 48,8 ± 4,51 |
| Эртапенем               | 66                     | 66,7 ± 4,74  | 0                               | 0,0 ± 0,0   | 33                         | 33,3 ± 4,74 |
| Имипенем                | 62                     | 54,4 ± 4,66  | 2                               | 1,7 ± 1,23  | 50                         | 43,9 ± 4,65 |
| Меропенем               | 67                     | 54,5 ± 4,49  | 4                               | 3,3 ± 1,60  | 52                         | 42,3 ± 4,45 |
| Цефуроксим              | 71                     | 62,3 ± 4,54  | 1                               | 0,9 ± 0,90  | 42                         | 36,8 ± 4,52 |
| Цефтазидим              | 52                     | 41,6 ± 4,41  | 1                               | 0,8 ± 0,80  | 72                         | 57,6 ± 4,42 |
| Цефотаксим              | 65                     | 63,7 ± 4,76  | 0                               | 0,0 ± 0,0   | 37                         | 36,3 ± 4,76 |
| Цефепим                 | 76                     | 61,8 ± 4,38  | 0                               | 0,0 ± 0,0   | 47                         | 38,2 ± 4,38 |
| Ампициллин              | 99                     | 100,0 ± 0,00 | 0                               | 0,0 ± 0,0   | 0                          | 0,0 ± 0,0   |
| Пиперацillin            | 69                     | 69,0 ± 4,62  | 0                               | 2,0 ± 1,40  | 30                         | 30,0 ± 4,58 |
| Амоксициллин/клавуланат | 94                     | 76,4 ± 3,83  | 1                               | 0,8 ± 0,80  | 28                         | 22,8 ± 3,78 |
| Пиперацillin/тазобактам | 78                     | 66,1 ± 4,36  | 3                               | 2,5 ± 1,45  | 37                         | 31,4 ± 4,27 |
| Колистин                | 26                     | 55,3 ± 7,25  | 1                               | 2,5 ± 1,45  | 20                         | 45,5 ± 7,21 |
| Триметоприм             | 41                     | 41,0 ± 4,92  | 2                               | 2,0 ± 1,40  | 57                         | 57,0 ± 4,95 |
| Фосфомицин              | 27                     | 27,3 ± 4,48  | 0                               | 0,0 ± 0,0   | 72                         | 72,7 ± 4,48 |
| Ципрофлоксацин          | 75                     | 60,5 ± 4,39  | 0                               | 0,0 ± 0,0   | 49                         | 39,5 ± 4,39 |
| Левифлоксацин           | 74                     | 60,2 ± 4,41  | 0                               | 0,0 ± 0,0   | 49                         | 39,8 ± 4,41 |
| Тигециклин              | 33                     | 26,8 ± 4,00  | 54                              | 43,9 ± 4,47 | 36                         | 29,3 ± 4,10 |

Результаты по оценке частоты чувствительности/устойчивости к антибиотикам изолятов *K. pneumoniae* за 2021 г. представлены в (таблице 3).

Динамика частоты устойчивости клинических изолятов *K. pneumoniae* к антибиотикам за период 2019–2021 г. показана на рисунке.

В 2021 году наибольшая эффективность по-прежнему сохранялась у фосфомицина и составила 72,7 ± 4,48 % чувствительных изолятов.

Среди аминогликозидов резистентность *K. pneumoniae* к амикацину составила 51,2 ± 4,47 %, к гентамицину 44,8 ± 4,45 % и тобрамицину 51,2 ± 4,51 % изолятов.

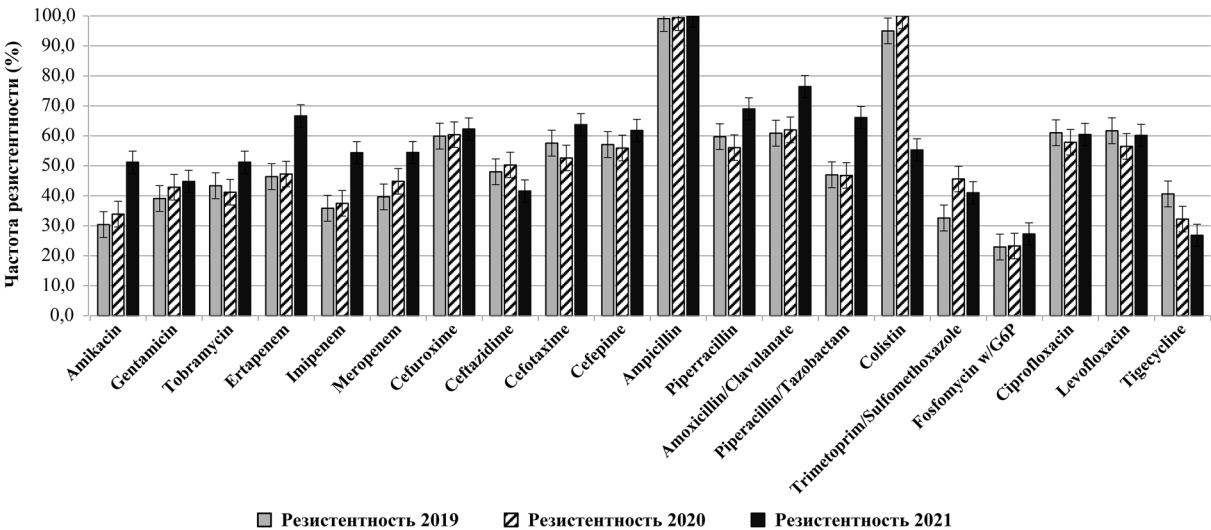


Рисунок 1. Динамика частоты устойчивости к антибиотикам клинических изолятов *K. pneumoniae* у пациентов с COVID-19 за 2019–2021 гг.

Частота резистентности к карбапенемам составила к эртапенему –  $66,7 \pm 4,74$  %, имипенему –  $54,4 \pm 4,66$  % и меропенему –  $54,5 \pm 4,49$  % изученных культур. К цефалоспорином резистентность изолятов *K. pneumoniae* выявлена для цефтазидима –  $41,6 \pm 4,41$  %, цефуроксима –  $62,3 \pm 4,54$  %, цефотаксима –  $63,7 \pm 4,76$  % и для цефепима –  $61,8 \pm 4,38$  %. У «защищенных» пенициллинов показатели резистентности составили для амоксициллина/клавулатата –  $76,4 \pm 3,83$  %, пиперациллина/тазобактама –  $66,1 \pm 4,36$  %. Резистентность к фторхинолонам отмечена у  $60,5 \pm 4,39$  % и  $60,2 \pm 4,41$  % изученных изолятов для цiproфлоксацина и левофлоксацина соответственно. Резистентностью к колистину характеризовались  $55,3 \pm 7,25$  % изолятов.  $26,8 \pm 4,00$  % изолятов *K. pneumoniae* были резистентными к тигециклину и  $43,9 \pm 4,47$  % – умеренно-устойчивыми.

В нашем исследовании была установлена динамика изменений показателей резистентности *K. pneumoniae* к антибиотикам, карбапенемам, пенициллинам, и др. антибиотикам в 2021 г. по сравнению с 2019 г.

Выборочно нами было идентифицировано 5 изолятов *K. pneumoniae* с помощью анализатора BioFire FilmArray 2.0 (BioMerieux, Франция), у которых было установлено наличие генов резистентности CTX-M, OXA-48 и VIM.

По данным многоцентрового исследования МАРАФОН, которое прошло в Российской Федерации в период 2013–2014 гг., *K. pneumoniae* была этиологическим фактором внутрибольничной госпитальной инфекции в 48,7 % случаях. Установлена высокая частота резистентности к цефалоспорином у всех видов энтеробактерий (>75 %) и прежде всего у *K. pneumoniae* (>90 %).

«Препараты резерва», такие как тигециклин, колистин и фосфомицин были активны в отношении >70 % нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* [7].

В нашем исследовании наибольшая эффективность в отношении *K. pneumoniae*, была у фосфомицина – 72,7 %, триметоприма – 57,0 %, гентамицина – 54,4 %

Таблица 4. Статистическая значимость различий показателей резистентности *K. pneumoniae* к антибиотикам за 2019–2021 г.

| Антибиотики             | Уровень значимости (p) 2019–2020 | Уровень значимости (p) 2019–2021 |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Амикацин                | $p = 0,454493$                   | $p = 0,000189$                   |
| Гентамицин              | $p = 0,441849$                   | $p = 0,304812$                   |
| Тобрамицин              | $p = 0,680730$                   | $p = 0,205057$                   |
| Эртапенем               | $p = 0,857101$                   | $p = 0,000603$                   |
| Имипенем                | $p = 0,726331$                   | $p = 0,001253$                   |
| Меропенем               | $p = 0,299603$                   | $p = 0,008182$                   |
| Цефуроксим              | $p = 0,922489$                   | $p = 0,669069$                   |
| Цефтазидим              | $p = 0,646092$                   | $p = 0,24803$                    |
| Цефотаксим              | $p = 0,398621$                   | $p = 0,343292$                   |
| Цефепим                 | $p = 0,809564$                   | $p = 0,391922$                   |
| Ампициллин              | $p = 0,890550$                   | $p = 0,267365$                   |
| Пиперациллин            | $p = 0,506791$                   | $p = 0,133829$                   |
| Амоксициллин/клавулатат | $p = 0,821572$                   | $p = 0,002282$                   |
| Пиперациллин/тазобактам | $p = 0,968807$                   | $p = 0,000681$                   |
| Колистин                | $p = 0,311608$                   | $p = 0,000046$                   |
| Триметоприм             | $p = 0,009089$                   | $p = 0,151764$                   |
| Фосфомицин              | $p = 0,933212$                   | $p = 0,990014$                   |
| Цiproфлоксацин          | $p = 0,542835$                   | $p = 0,929052$                   |
| Левофлоксацин           | $p = 0,332075$                   | $p = 0,791335$                   |
| Тигециклин              | $p = 0,097800$                   | $p = 0,009024$                   |

и цефтазидима – 57,6 % в 2021 г. Динамика резистентности *K. pneumoniae* к тигециклину в 2019 г. – 40,6 %, 2020 г. – 32,2 %, а в 2021 г. – 26,8 % ( $p = 0,009024$ ). Однако, значительная часть клинических изолятов *K. pneumoniae* были умеренно устойчивыми к тигециклину в 2019 г. – 45,2 %, 2020 г. – 36,8 %, а в 2021 г. – 43,9 %.

Исследование проведенное в г. Санкт-Петербурга в 2015 г., которое прошло до начала распространения COVID-19, где было выделено 421 клинических изолятов *K. pneumoniae* и 92,9 % из всех выделенных клинических изолятов были устойчивы, хотя бы к одному антибиотику. Резистентность изолятов *K. pneumoniae* к эртапенему – 53,0 %, к меропенему – 42,8 % и к имипенему – 37,1 % [8].

В нашем исследовании клинические изоляты *K. pneumoniae* имели близкие показатели по резистентности к карбапенемам в 2019 г. (эртапенем – 46,4 %, имипенем – 35,8 % и меропенем 39,6 %). Резистентность карбапенемов в 2021 г. на фоне COVID-19 увеличилась и составила у эртапенема – 66,7 % ( $p = 0,000603$ ), имипенема – 54,4 % ( $p = 0,001253$ ) и меропенема – 54,5 % ( $p = 0,008182$ ). Установленная резистентность *K. pneumoniae* к цефалоспорином II поколения (цефуроксим), III поколения (цефотаксим, цефтазидим) и IV поколения (цефепим), варьировало на уровне 48,0–63,7 % в период 2019–2021 гг.

В другом исследовании, которое прошло в г. Москва в 2020 г., где из 159 выделенных от пациентов клинических изолятов *K. pneumoniae*, 45 % из них были резистентные к колистину и 7 % резистентные к тигециклину [9].

По нашим данным *K. pneumoniae* проявила высокую частоту резистентности к колистину на фоне COVID-19 в 2019 г. –  $95,0 \pm 4,87$  %, в 2020 г. –  $100,0 \pm 0,0$  % ( $p = 0,311608$ ), а в 2021 г. резистентность *K. pneumoniae* выявлена только у  $55,3 \pm 7,25$  % ( $p = 0,000046$ ) выделен-

ных штаммов, что требует дополнительного изучения и мониторинга.

Распространение резистентных штаммов грамотрицательных бактерий к карбапенемам, непосредственно привело к росту назначения полимиксинов, что вызвало увеличение резистентности клинических изолятов к колистину [10].

По результатам проведенного исследования в г. Минске в период 2019–2021 гг. в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», резистентность *K. pneumoniae* увеличилась в 2021 г. по сравнению с 2019 г. к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, аминогликозидам, цефалоспорином и фторхинолонам. Также было выделено из крови несколько полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, которые были устойчивы к колистину [11].

Была установлена динамика резистентности по отношению к «защищенным» пенициллинам: для амоксициллин/клавуланата в 2019 г. – 60,9 %, 2020 г. – 62,0 % и в 2021 г. – 76,4 % ( $p = 0,002282$ ) резистентных изолятов, для пиперациллин/тазобактама, резистентность *K. pneumoniae* увеличилась с 47,0 % в 2019 г., до 66,1 % в 2021 г. ( $p = 0,000681$ ). Анализируя резистентность изолятов *K. pneumoniae* к аминогликозидам, было отмечено статистически значимое увеличение резистентности к амикацину, которое составило в 2019 г. – 30,4 %, 2020 г. – 33,9 % и 2021 г. – 51,2 % ( $p = 0,000189$ ).

### Заключение

1. За 3-х летний период пандемии COVID-19 подходы к назначению АМП постоянно изменялись. Это характеризовалось необоснованно широким применением АМП и отразилось на показателях устойчивости бактерий, которые высевались от пациентов, находящихся на лечении в лечебном учреждении по поводу COVID-19.

Исследование, проведенное в 2020 г., в котором всем пациентам с COVID-19 на-

значалась антибактериальная терапия, хотя только 7 % имели бактериальную инфекцию [10].

2. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о широком распространении резистентности среди штаммов *K. pneumoniae* к большинству распространенных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) в период пандемии COVID-19. Особенно вызывает настороженность процесс увеличения резистентности к карбапенемам, где доля резистентных клинических изолятов *K. pneumoniae* выросла в 2021 г. по сравнению с 2019 г. (эртапенем – в 1,4 раза, имипенем – в 1,5 раза и меропенем – в 1,4 раза).

3. Фосфомицин и тигециклин проявили относительно высокую эффективность в отношении *K. pneumoniae* в 2021 г. и могут быть перспективными для лечения пациентов.

4. Одним из путей преодоления резистентности грамотрицательных бактерий является рациональная антибиотикотерапия, а также необходимы для этого новые доступные экспресс-тесты для выявления самих возбудителей инфекций и спектра их антибиотикорезистентности. Выбор антибиотиков для этиотропной терапии должен базироваться на данных антибиотикорезистентности, полученных в результате динамического микробиологического мониторинга.

## Литература

1. Шамина, О. В., Самойлова Е. А., Новикова И. Е., Лазарева А. В. *Klebsiella pneumoniae*: микробиологическая характеристика, антибиотикорезистентность и вирулентность. Российский педиатрический журнал. – 2020. – № 23(3). – С. 191–197. – DOI:10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197.
2. Paczosa, M. K., Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2016. – № 80. – P. 629–661. – DOI:10.1128/MMBR.00078-15.
3. Voulgari, E., Poulou A., Koumaki V., Tsakris A. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae: now that the storm is finally here, how will timely detection

help us fightback? // FutureMicrobiol. – 2013. – № 8(1). – P. 27–39. – DOI:10.2217/fmb.12.130.

4. Martin, R. M., Bachman M. A. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae* // Front Cell Infect. Microbiol. – 2018. – № 8. – P. 4. – DOI:10.3389/fcimb.2018.00004.

5. Yang, Li, Dan Li et. al. The Epidemiology, Virulence and Antimicrobial Resistance of Invasive *Klebsiella pneumoniae* et. al. Children's Medical Center in Eastern China; Infect Drug Resist. – 2021. – № 14. – P. 3737–3752. – DOI:10.2147/IDR.S323353.

6. Тапальский, Д. В., Жаворонок С. В., Карбапенемазы грамотрицательных бактерий: распространение и методы детекции // Медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 10–14.

7. Сухорукова, М. В., Эйдельштейн М. В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014 // Клиническая Микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – № 19(1). – С. 49–56.

8. Козлова, Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 79–84.

9. Шамина, О. В., Крыжановская О. А. и др. Устойчивость карбапенем резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* к колистину: молекулярные механизмы и бактериальный фитнес // Вестник РГМУ. – 2020. – № 3. – С. 11–18.

10. Li, Z., Cao Y., Yi L. et al. Emergent polymyxin resistance: end of an era // Open Forum Infect. Dis. – 2019. – Vol. 6, № 10. – Article ID ofz368. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz368>.

11. Анисько, Л. А. Проблема применения антибактериальных препаратов в эпоху инфекции COVID-19 // Журнал «Лабораторная диагностика. Восточная Европа». – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 22–29.

## References

1. Shamina, O. V., Samoilova E. A., Novikova I. E., Lazareva A. V. *Klebsiella pneumoniae*: microbiological characterization, antibiotic resistance and virulence // Russian pediatric journal. – 2020. – № 23(3). – P. 191–197. – DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-191-197.
2. Paczosa, M. K., Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2016. – Vol. 80. – P. 629–661. – DOI: 10.1128/MMBR.00078-15.
3. Voulgari, E., Poulou A., Koumaki V., Tsakris A. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae: now that the storm is finally here, how will timely detection

help us fightback? *FutureMicrobiol.* – 2013. – Vol. 8(1). – P. 27–39. – DOI:10.2217/fmb.12.130.

4. *Martin, R. M., Bachman M. A.* Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae* // *Front Cell Infect. Microbiol.* – 2018. – № 8. – P. 4. – DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004.

5. *Yang, Li, Dan Li et. al.* The Epidemiology, Virulence and Antimicrobial Resistance of Invasive *Klebsiella pneumoniae* et al. // *Children's Medical Center in Eastern China; Infect Drug Resist.* – 2021. – Vol. 14. – P. 3737–3752. – DOI: 10.2147/IDR.S323353.

6. *Tapalsky, D. V., Zhavoronok S. V., Carbapenemases of gram-negative bacteria: distribution and methods of detection* // *Medical Journal.* – 2012. – № 2. – P. 10–14.

7. *Sukhorukova, M. V., Eidelstein M. V.* Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russian hospitals: results of the multicenter epidemiological study “MARATHON” 2013–2014 // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 19(1). – P. 49–56.

8. *Kozlova, N. S., Barantsevich N. E., Barantsevich E. P.* Antibiotic susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary hospital // *Infection and immunity.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 79–84.

9. *Shamina, O. V., Kryzhanovskaya O. A. et al.* Resistance of carbapenem-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* to colistin: molecular mechanisms and bacterial fitness // *Bulletin of the RSMU.* – 2020. – № 3. – P. 11–18.

10. *Li, Z., Cao Y., Yi L. et al.* Emergent polymyxin resistance: end of an era // *Open Forum Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 6, № 10. – Article ID ofz368. – DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz368>.

11. *Anisko, L. A.* The problem of using antibacterial drugs in the era of COVID-19 infection // *Journal “Laboratory Diagnostics. Eastern Europe”.* – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 22–29.

Поступила 11.07.2023 г.

В. В. Давыдов, С. В. Жаворонок

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИНОНИМИЧНЫХ КОДОНОВ В ГЕНОМЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА Е

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Вирус гепатита Е (ВГЕ) является малоизученным патогеном, имеющий широкое распространение среди людей и животных. В геномах всех организмов существует предвзятость в использовании синонимичных кодонов. Мутации, генетический дрейф и естественный отбор являются основными факторами, определяющим смещение использования кодонов в геномах различных вирусов. Целью настоящего исследования явилось изучение систематической ошибки в использовании синонимичных кодонов в последовательностях РНК ВГЕ 1-го и 3-го генотипов, выделенных из организма разных хозяев. Исследованы 309 полных геномов ВГЕ, депонированных в базе данных GenBank NCBI (*in silico*). В последовательностях РНК открытых рамок считывания ORC1, ORC2 и ORC3 изучен нуклеотидный состав, состав динуклеотидов, относительное использование синонимичных кодонов, проведен ENC-Plot анализ, анализ правила парности, рассчитано dN/dS-отношение. Установлено: GC состав последовательностей ВГЕ составляет  $59,3 \pm 0,52$  %; в ORC1 и ORC2 в третьем положении кодона более предпочтительными являются 3T(U) или 3C, а в ORC3 – 3C или 3G; в ORC1 и ORC2 динуклеотиды CpG и TpC недопредставлены, а TpG перепредставлены; в синонимичных кодонах ORC2 выявлено U/A конечное смещение, в ORC1 и ORC2 – 3G или 3C; влияние трансляционного отбора на ВГЕ-1 более выражено, чем ВГЕ-3; предпочтения в использовании синонимичных кодонов в ORC3 не зависят от действия трансляционного отбора; ведущим фактором эволюции ORC1 и ORC2 ВГЕ является отрицательный (очищающий) отбор; в ORC3 ВГЕ-1 преобладают нейтрально отобранные сайты, что является следствием устоявшихся взаимоотношений между вирусом и хозяином.

**Ключевые слова:** Вирус гепатита Е, использование синонимичных кодонов, естественный отбор.

V. V. Davydov, S. V. Zhavoronok

## SYNONYMIC CODON'S USAGE IN THE HEPATITIS E VIRUS GENOME

Hepatitis E virus (HEV) is a poorly understood pathogen that is widespread in humans and animals. In the genomes of all organisms, there is a bias in the use of synonymous codons. Mutations, genetic drift and natural selection are the main factors that determine codon usage bias in the genomes of viruses. The aim of this study was to study the systematic error in the use of synonymous codons in whole genome sequences of HEV RNA genotypes 1 and 3 isolated from different hosts. We studied 309 complete HEV genomes deposited in the GenBank NCBI database (*in silico*). In the sequences of open reading frames ORF1, ORF2, and ORF3, the nucleotide composition, the composition of dinucleotides, the relative use of synonymous codons were studied, ENC-Plot analysis and parity rule analysis was performed, the dN/dS ratio was calculated. Found: GC composition of HEV sequences is  $59.3 \pm 0.52$  %; in ORF1 and ORF2 in the third codon position, 3T(U) or 3C is more preferred, and in ORF3 – 3C or 3G; in ORF1 and ORF2, CpG and TpC dinucleotides are underrepresented, while TpG are overrepresented; in the synonymous codons of ORF2, a U/A terminal shift was detected, in ORF1 and ORF2 – 3G or 3C; the effect of translational

*selection on HEV-1 is more pronounced than HEV-3; preference for the use of synonymous codons in ORF3 does not depend on the action of translational selection; the leading factor in the evolution of ORF1 and ORF2 HEV is negative (purifying) selection; neutrally selected sites predominate in ORF3 of HEV-1, which is a consequence of the established relationship between the virus and the host.*

**Key words:** *Hepatitis E virus, use of synonymous codons, natural selection.*

Аминокислоты являются мономерами белковых молекул. В стандартном генетическом коде набор из 61 кодона кодирует 20 аминокислот. За исключением триптофана и метионина, все аминокислоты представлены более чем одним кодоном (от двух до шести), что является еще одним свойством генетического кода – избыточностью (вырожденностью), а кодоны, имеющие один генетический смысл, называются синонимичными. Для кодирования одной аминокислоты в теоретической модели все синонимичные кодоны должны использоваться равновероятно, однако это не так. Смещение или предвзятость использования кодонов (от англ. «Codon Usage Bias, CUB») – это явление, при котором в геноме организма или в различных генах одного организма определенные кодоны более предпочтительно используются в кодирующих областях, вместо их синонимичных альтернатив. В настоящее время является общепризнанным представление о том, что CUB может быть обусловлено различными факторами, а для объяснения возникновения CUB были предложены различные гипотезы.

В теории нейтральной эволюции (Kimura, 1968) мутационное давление в вырожденных положениях кодона приводит, к неравномерному использованию синонимичных кодонов для конкретной аминокислоты, возникающему при отсутствии естественного отбора. Также было показано, что уровень экспрессии генов связан с CUB и гены, имеющие высокую экспрессию, имеют более выраженное смещение. Другими важными детерминантами CUB являются нуклеотидный состав последовательностей (GC-насыщенность), длина гена, отбор, на-

правленный на эффективность трансляции. Определенные кодоны могут улучшать точность трансляции и снижать вероятность ошибок, тогда как использование других кодонов, наоборот, может ее ускорять. Существует предположение, что использование редких кодонов замедляет скорость трансляции, чтобы обеспечить оптимальные уровни экспрессии белка и его правильную укладку.

Мутации и генетический дрейф являются основными факторами, определяющим конфигурацию паттернов использования кодонов в геномах различных вирусов. Ма и др. предположили, что трансляционный отбор и мутации являются основными эволюционными силами, управляющими образованием CUB у вируса гепатита В [1]. Исследования, проведенные в Испании в 2018 г., продемонстрировали значительное смещение использования кодонов вируса гепатита А (ВГА), которое оказалось деоптимизированным по сравнению с организмом хозяина [2].

Геном вируса гепатита Е (ВГЕ) имеет размер около 7,2 тыс. п. н. и состоит из 5'-UTR, экпированного 7-метилгуанозином, за которым следуют три открытые рамки считывания (ОРС1, ОРС2 и ОРС3). 3'-UTR заканчивается поли(А)-хвостом, как эукариотическая структура мРНК. Репликация вируса начинается с трансляции неструктурного полипротеина, кодируемого ОРС1. РНК-зависимая РНК-полимераза впоследствии транскрибирует полноразмерную антисмысловую РНК. Эта РНК служит матрицей для синтеза двух вирусных РНК с положительным смыслом в инфицированных клетках, одну полноразмерную геномную РНК и другую субгеномную РНК, содержащую ОРС2, ко-

дирующую капсидный белок, и OPC3, кодирующую полифункциональный белок.

Исследование CUB в геноме вируса гепатита E (ВГЕ) представляет большой интерес с точки зрения его эволюции. В отличие от других вирусов, вызывающих острый гепатит у человека, ВГЕ является зооантропо-зоонозом и может реплицироваться в организме как человека, так и других млекопитающих. Анализ опубликованных данных по тематике CUB в последовательностях ВГЕ свидетельствует о недостаточной глубине проведенных исследований и остается мало изученной.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение предвзятости использования синонимичных кодонов в последовательностях OPC1, OPC2 и OPC3 РНК ВГЕ-1 и ВГЕ-3, выделенных из организма разных хозяев.

### Материалы и методы

В этом исследовании мы провели актуальный всесторонний анализ особенностей состава и использования кодонов полных геномов ВГЕ-1 и ВГЕ-3, о которых сообщалось в период с 1982 по 2022 год. Полные кодирующие последовательности (CDS) OPC1, OPC2 и OPC3 геномов ВГЕ 1-го ( $n = 61$ ) и 3-го генотипов, выделенных из организма человека ( $n = 148$ ) и животных ( $n = 100$ ) были извлечены из базы данных GenBank в Национальном центре биотехнологической информации (NCBI) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Все последовательности были выровнены с помощью программы MEGA 11.0 с использованием алгоритма CLUSTAL W. Всего в этом исследовании было проанализировано 309 последовательностей генома ВГЕ.

Анализ использования кодонов выполняли с помощью программы CodonW, интегрированной в on-line сервис Galaxy Pasteur, доступной по адресу <https://galaxy.pasteur.fr>. Был рассчитан нуклеотидный состав РНК ВГЕ, кодирующих OPC1, OPC2 и OPC3. Затем были оценены частоты нуклеотидов

в первом, втором и третьем положении кодонов. Была рассчитана общая GC насыщенность и частоты нуклеотидов G+C в первом, втором и третьем положениях кодона и RSCU.

Synonymous Codon Usage», RSCU – это показатель, который используется для измерения степени смещения использования синонимичных кодонов в генах. Для расчёта RSCU для каждого кодона определяли отношение его фактической частоты использования в каждой OPC к ожидаемой. Значения RSCU более 1 указывают на предпочтительное использование данного кодона, в то время как значения менее 1 указывают на меньшее предпочтение. Значение  $RSCU > 1,6$  указывает на то, что данный кодон является чрезмерно представленным (перепредставленным), в то время как значение  $RSCU < 0,6$  указывает на недопредставленность кодона.

Анализ относительного содержания динуклеотидов выполняли при помощи специализированного on-line сервиса «EMBOSS Explorer» доступного в сети Интернет по адресу <https://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/emboss/compseq>. Отношение фактической частоты динуклеотидов к прогнозируемой представляет собой отношение шансов. Отношение шансов ниже 0,78 указывает на недопредставленные пары динуклеотидов, тогда как отношение шансов выше 1,25 указывает на чрезмерно представленные динуклеотиды.

Для оценки разнообразия использования кодонов в генах использовали графический метод анализа использования кодонов (от англ. «Effective Number of Codons Plot Analysis», ENC-Plot Analysis). В ENC-Plot анализе, значения ENC для последовательностей каждой OPC отображали на графике, где по оси X – содержание GC в третьей позиции синонимичных кодонов (% 3GC), а по оси Y – ENC. На графике для сравнения также строили стандартную кривую ожидаемых значений ENC (на основе 3GC). Если точки на графике ENC-Plot сгруппи-

рованы вдоль стандартной кривой ожидаемых значений ENC, это указывает на то, что мутационное давление является главной причиной неравномерности использования кодонов. Если точки отклоняются вниз от стандартной кривой ожидаемых значений ENC, это указывает на существование дополнительных факторов, которые могут быть причиной неравномерности использования кодонов, например, как трансляционный отбор.

Анализ правила парности (от англ. «Parity Rule 2», PR2) использовали для оценки влияния мутации и отбора при использовании кодонов. На графике PR2 смещение GC [ $3G/(3G + 3C)$ ] в третьем положении кодона и смещение AU [ $3A/(3A + 3U)$ ] в третьем положении кодона представляют собой абсциссу и ординату соответственно. Центр графика (0,5; 0,5) соответствует точке, где использование AU- и GC-богатых кодонов в геноме равномерно, т. е.  $A = U$  и  $G = C$ , что указывает на отсутствие отклонения между мутационным давлением и естественным отбором. Если значения на графике смещены в сторону большей частоты использования AU-богатых кодонов, это может указывать на доминирование в то время как смещение в сторону большей частоты использования GC-богатых кодонов может указывать на доминирование естественного отбора.

Отношение между числом несинонимичных замен ( $dN$ ) и числом синонимичных замен ( $dS$ )  $dN/dS$ -отношение, является мерой давления отбора на гены в белок кодирующей последовательности. Значения  $dN$  и  $dS$  были рассчитаны для последовательностей ВГЕ-1 и ВГЕ-3 в трех рамках считывания ORC1, ORC2 и ORC3. Для каждого кодона во всех последовательностях было рассчитано количество предполагаемых синонимичных ( $s$ ) и несинонимичных ( $n$ ) замен, а также количество сайтов, которые оцениваются как синонимичные ( $S$ ) и несинонимичные ( $N$ ). Эти оценки были получены с использованием совместных рекон-

струкций максимального правдоподобия предковых состояний в соответствии с моделью Muse-Gaut замены кодонов и моделью Felsenstein замены нуклеотидов. Для обнаружения кодонов, подвергшихся положительному, отрицательному и нейтральному отбору вычисляли разность  $dN - dS$  (где  $dS$  – количество синонимичных замен на сайт ( $s/S$ ), а  $dN$  – количество несинонимичных замен на сайт ( $n/N$ )). Расчеты максимального правдоподобия  $dN$  и  $dS$  проводились с использованием программного пакета HyPhy, интегрированного в MEGA7.

### Результаты и обсуждение

Отношения в системе «паразит-хозяин» являются сложным многоуровневым процессом, на который может оказывать влияние множество взаимодействующих факторов. Вирусы являются облигатными паразитами и их процесс эволюции неразрывно связан со своим хозяином. Конкретный фрагмент генома или небольшой участок гена вируса может быть вовлечен в специфичные для хозяина адаптации и приводить к различным последствиям, от минимальных, позволяющих уклоняться от иммунной защиты хозяина, вплоть до гостального прыжка, приводящего к расширению круга хозяев для вируса.

Самой сильной детерминантой различий в нуклеотидной композиции у разных видов является содержание GC в геноме. Большинство вирусов с положительной цепью РНК характеризуются высокой частотой нуклеотида А в нуклеотидной композиции их геномов [3]. Проведенные нами исследования показали, что GC насыщенность генома изученных последовательностей ВГЕ в среднем составляла  $59,3 \pm 0,52$  % (рисунок 1), что согласуется с данными, полученными В. Li и др., 2022 [4]. Однако, содержание нуклеотидов GC в различных положениях кодона, установленное в нашем исследовании, значительно отличается от данных, опубликованных в работе китайских исследователей.

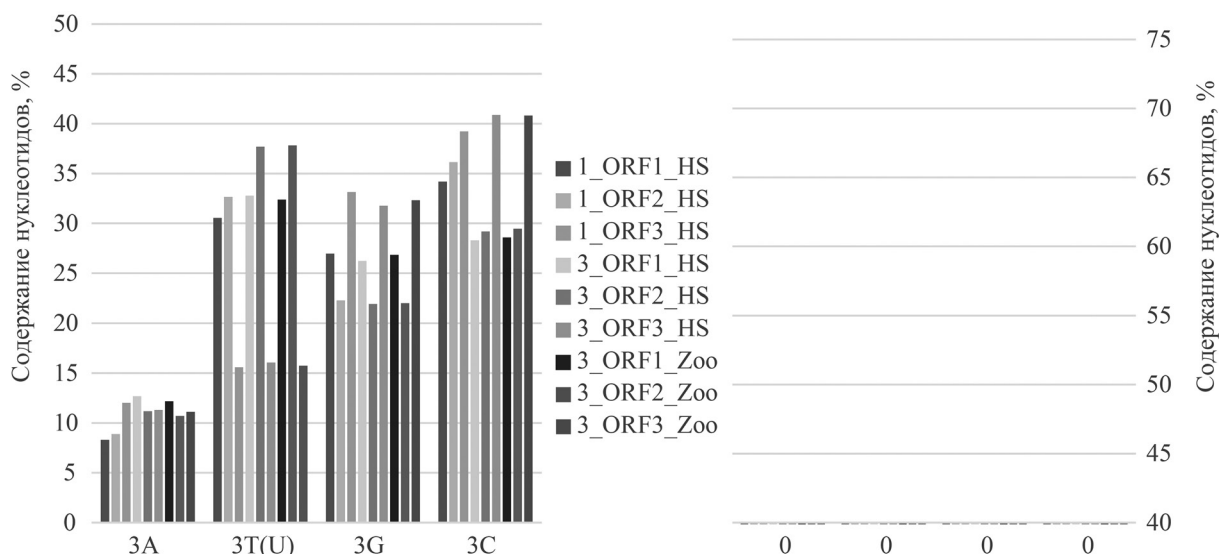


Рисунок 1. Нуклеотидная композиция последовательностей OPC1, OPC2 и OPC3 1-го и 3-го генотипов генома ВГЕ, выделенных из организма разных хозяев

В OPC1 и OPC2 ВГЕ в третьем положении кодонов чаще используются нуклеотиды T(U) либо C, чем A и G, поэтому содержание 3GC в этих рамках составляющее  $54,7 \pm 0,48$  % и  $55,9 \pm 0,49$  % соответственно, значительно ниже, чем в OPC3, где оно составляет в среднем  $67,5 \pm 0,58$  %. Теоретически, когда на использование синонимичных кодонов влияет только мутационное давление, частоты нуклеотидов U и A в третьем положении кодона должны быть равны частотам нуклеотидов G и C. Полученные нами результаты не соответствуют этой парадигме и указывают на значительную роль естественного отбора в формировании нуклеотидного состава ВГЕ. Установленное GC смещение в нуклеотидной композиции генома ВГЕ может быть результатом адаптации общего предка современных штаммов ВГЕ к требованиям хозяина в отношении состава нуклеотидов, как это сообщалось ранее [5]. Композиционные свойства разных генов ВГЕ находятся под влиянием разных направлений естественного отбора и мутационного давления.

Использование кодонов обусловлено разными факторами, такими, как содержание GC, преобладание определённых динуклеотидов в геноме вируса, профила-

ми тРНК хозяина, уровнями экспрессии белков и иммунными стратегиями хозяина. Избегание динуклеотидов CpG и UpA является основным фактором предпочтения динуклеотидов в РНК-вирусах. Клетки хозяина имеют множество механизмов для нацеливания на чужеродные нуклеиновые кислоты, опосредованное противовирусным белком цинковых пальцев (ZAP). У хозяев ВГЕ также имеется система врожденного иммунитета (например, пути Toll и JAK/STAT). Они активно используют интерферон в качестве эффектора, стимулируемого через рецепторы распознавания образов (PRR) с помощью патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMP).

Исследовательская группа из Австралии установила, что в большинстве семейств РНК-содержащих вирусов динуклеотиды CpG и TrA являются недопредставленными, а CpA и TrG наоборот, представленными избыточно. В то время как в семействе *Hepeviridae* динуклеотиды UpA или CpG недопредставленными не являются [6]. Полученные нами результаты лишь отчасти подтверждают результаты этих исследований (рисунок 2).

Среднее значение ОШ динуклеотида CpG во всех изученных последовательностях ВГЕ составляло 0,843, что указывает на то, что его содержание соответствует GC составу

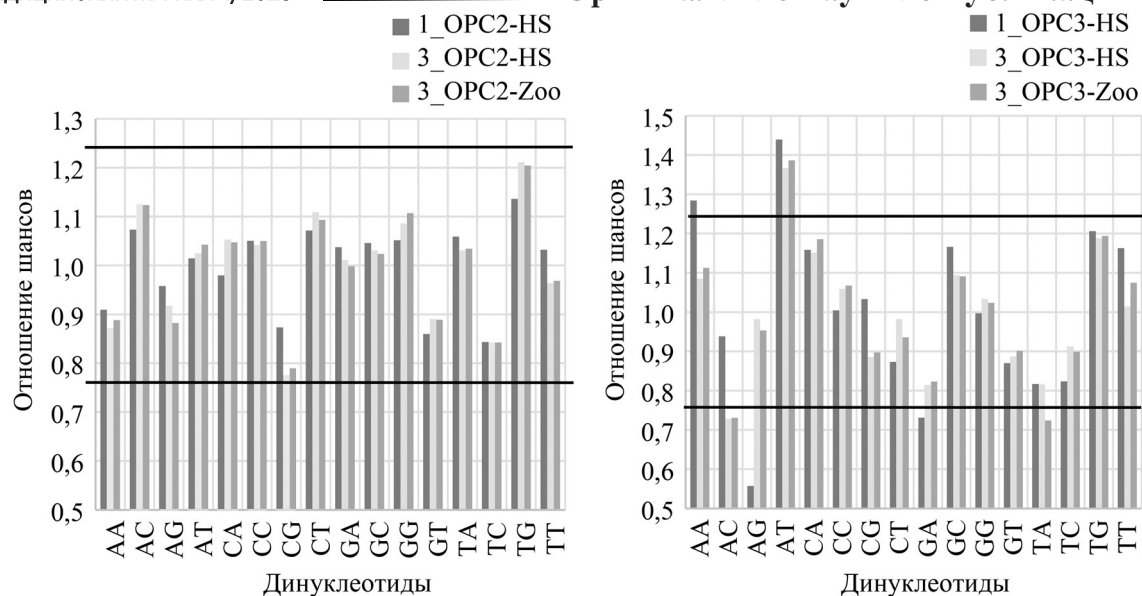


Рисунок 2. Отношение шансов динуклеотидов в последовательностях OPC2 и OPC3 ВГЕ-1 и ВГЕ-3, выделенных из организма человека и животных. Горизонтальные линии обозначают границы значимости содержания динуклеотидов

генома и эта нуклеотидная пара не является недопредставленной. В последовательностях OPC1 и OPC2 ВГЕ динуклеотид CpG действительно был недопредставлен ( $OШ < 0,78$ ) или близок к этому, в то время как в OPC3 его содержание было более высоким ( $OШ \approx 1,0$ ). ОШ динуклеотида TpA наоборот, в последовательностях OPC1 и OPC2 имело значение близкое к 1, а в OPC3 этот динуклеотид был недопредставленным. ОШ нуклеотидной пары TrG в геноме ВГЕ установлено на уровне более 1,2, что является близким к тому, чтобы охарактеризовать ее как перепредставленную. Для динуклеотида CpA ОШ установлено лишь на уровне 1,1–1,15, что не может свидетельствовать о ее избыточной представленности.

Состав динуклеотидов обуславливает определенные предпочтения в использовании синонимичных кодонов, которые зависят от различных факторов, включая естественный отбор, давление мутаций, нуклеотидный состав области генома и длину генов.

Анализ качественного состава избыточно представленных синонимичных кодонов последовательностей ВГЕ разных генотипов (хозяев) выявил предпочтение использования кодонов, содержащих G/C нуклео-

тиды в третьем положении кодона, которое было более выраженным в последовательностях ВГЕ-1, чем ВГЕ-3. В результате анализа систематической ошибки использования кодонов в последовательностях разных OPC обнаружена более выраженная предвзятость использования кодонов в последовательностях OPC3. При этом, за исключением единственного кодона UAU, все перепредставленные кодоны в этой OPC содержали нуклеотид G/C в третьем положении. Последовательности OPC1 ВГЕ имели схожую, но менее выраженную тенденцию. Все перепредставленные кодоны ВГЕ-1 также имели предпочтение в G/C завершении синонимичных кодонов. Последовательности OPC2 характеризовались иной моделью использования кодонов. Не смотря на высокое содержание цитозина в третьем положении, в последовательностях ВГЕ OPC2 мы не выявили предпочтения в 3G/C завершении ее кодонов. Оно было характерно только для перепредставленных кодонов в последовательностях ВГЕ-1 (8/11). Перепредставленные кодоны OPC2 ВГЕ-3 (6/7) имели U-завершение (таблица 1).

Проведенный анализ значений RSCU выявил отличающиеся у ВГЕ-1 и ВГЕ-3 модели использования синонимичных кодонов,

Таблица 1. Количество перепредставленных и недопредставленных кодонов в полных последовательностях OPC ВГЕ разных генотипов (хозяев)

| OPC                                    | OPC1     |       |          |       |           |       | OPC2     |       |          |       |           |       | OPC3     |       |          |       |           |       |
|----------------------------------------|----------|-------|----------|-------|-----------|-------|----------|-------|----------|-------|-----------|-------|----------|-------|----------|-------|-----------|-------|
| Генотип (хозяин)                       | ВГЕ-1_HS |       | ВГЕ-3_HS |       | ВГЕ-3_Zoo |       | ВГЕ-1_HS |       | ВГЕ-3_HS |       | ВГЕ-3_Zoo |       | ВГЕ-1_HS |       | ВГЕ-3_HS |       | ВГЕ-3_Zoo |       |
| Тип кодона                             |          |       |          |       |           |       |          |       |          |       |           |       |          |       |          |       |           |       |
| Нуклеотид в 3-м положении кодона       | 3G(C)    | 3A(U) | 3G(C)    | 3A(U) | 3G(C)     | 3A(U) | 3G(C)    | 3A(U) | 3G(C)    | 3A(U) | 3G(C)     | 3A(U) | 3G(C)    | 3A(U) | 3G(C)    | 3A(U) | 3G(C)     | 3A(U) |
| Перепредставленные кодоны (RSCU > 1,6) | 9        |       | 5        |       | 4         |       | 12       |       | 9        |       | 7         |       | 12       |       | 11       |       | 11        |       |
|                                        | 9        | 0     | 4        | 1     | 3         | 1     | 7        | 5     | 4        | 5     | 2         | 5     | 12       | 0     | 11       | 0     | 10        | 1     |
| Недопредставленные кодоны (RSCU < 0,6) | 14       |       | 11       |       | 10        |       | 17       |       | 15       |       | 18        |       | 21       |       | 22       |       | 23        |       |
|                                        | 11       | 3     | 9        | 3     | 9         | 1     | 4        | 13    | 4        | 11    | 5         | 13    | 18       | 3     | 3        | 19    | 4         | 19    |

которые свидетельствуют о независимой эволюции этих генотипов ВГЕ. Выявлено 3G/C смещение в OPC1 и особенно в OPC3, а также специфичное для OPC2 U/A-концевое смещение использования синонимичных кодонов, которое свидетельствует о преобладающей роли в эволюции OPC2 естественного отбора, а не мутаций.

Для установления силы влияния трансляционного отбора на последовательности ВГЕ был проведен ENC-Plot анализ и анализ правила парности (рисунок 3).

Результаты исследований, полученные разными методами в целом, согласуются и соответствуют ранее опубликованным данным исследователей из Китая (S. Baha и др.). Полученные результаты позволяют резюмировать, что влияние трансляцион-

ного отбора на смещение использования синонимичных кодонов более выражено в последовательностях ВГЕ-1. Смещение CUB в последовательностях OPC3 значительно меньше зависит от действия трансляционного отбора и не дифференцировано в зависимости от генотипа вируса. CUB в последовательностях ВГЕ-3 в меньшей степени, чем ВГЕ-1 находится под давлением селективного влияния, причем это влияние меньше в последовательностях OPC1. Менее значительное смещение ENC в OPC1, также характерное для вируса гепатита С и вируса Зика [7], говорит о снижении конкуренции между вирусом и хозяином, улучшает выживаемость и эффективную репликацию в среде хозяина, снижает энергию, необходимую для биосинтеза вируса,

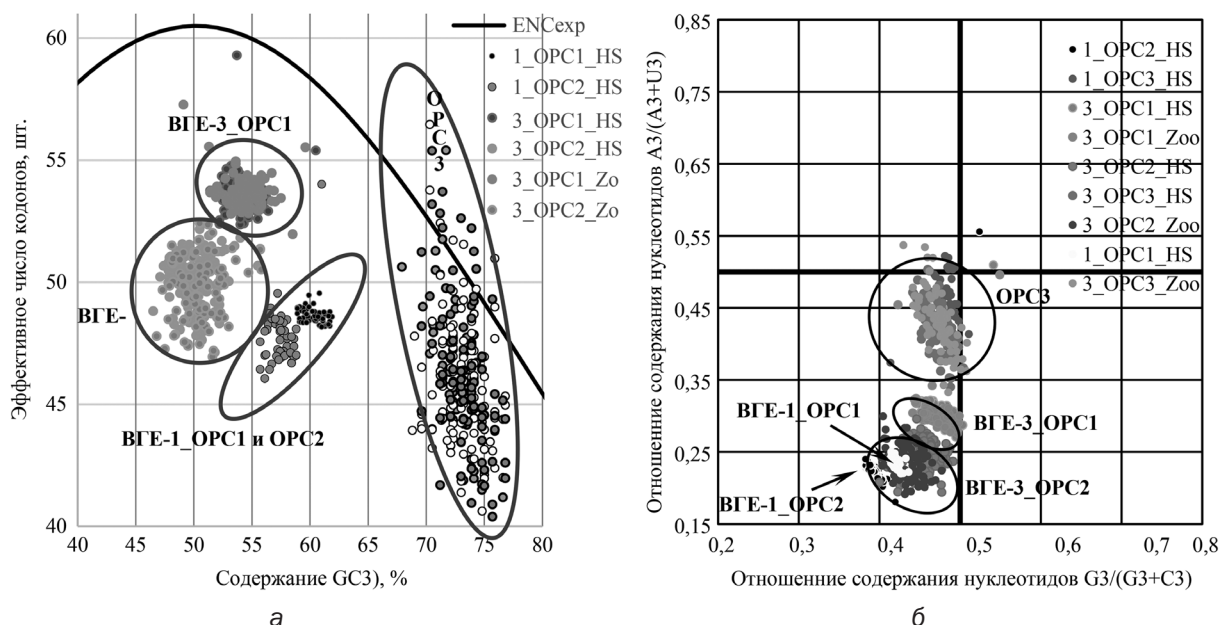


Рисунок 3. Анализ влияния естественного отбора на последовательности OPC ВГЕ-1 и ВГЕ-3, выделенных из организма человека и животных: а – ENC-Plot анализ, б – анализ правила парности

и позволяет избежать конкуренции с синтезом белка хозяина, как это было показано F. van Hemert и др. Это может быть критически важным для генов, имеющих высокий уровень экспрессии в самом начале развития инфекции, что согласуется с данными о медленной репликации вирусной РНК ВГЕ [8]. Кроме того, нам не удалось выявить какую-либо зависимость смещения использования синонимичных кодонов под действием трансляционного отбора в последовательностях ВГЕ-3, выделенных из разных хозяев.

Анализ влияния отбора на белок кодирующие последовательности ОРС ВГЕ на основе расчета разности  $dN-dS$ , в целом, позволил подтвердить результаты, полученные исследователями из США [9]. Поскольку ВГЕ-1 и ВГЕ-3 адаптированы к передаче в организме разных хозяев, а эффективное заражение ВГЕ-3 большого круга видов-хозяев должно требовать вовлечения многих участков генома ВГЕ для адаптации к различным внутриклеточным средам, логично предположить, что ОРС ВГЕ-3 должны быть в большей степени подвержены изменчивости. Последовательности ОРС1 и ОРС2 ВГЕ-3 преимущественно испытывают действие очищающего отбора, с незначительным числом положительно отобранных сайтов в ОРС1 ВГЕ-1. В последовательностях ОРС3 ВГЕ выявлены более интенсивные эволюционные процессы, прежде всего

проявляющиеся во влиянии позитивного отбора на данный участок генома вируса, приводящие к высокой вариабельности аминокислотного состава продукта ОРС3. Действие движущего отбора на ОРС3 ВГЕ-3 более сильное, приводящее к более значительному аминокислотному полиморфизму. Количество позитивно отобранных сайтов в последовательностях ОРС3 ВГЕ-3, имеющих антропонозное происхождение на 5 % больше, чем в зоонозных, что говорит о более напряженном процессе адаптации этого генотипа к существованию в организме человека, чем в организме животных.

Использование синонимичных кодонов для построения ОРС не является случайным, существуют механистические или эволюционные ограничения, которые определяют степень свободы для построения кодирующей последовательности. Другими словами, каждый организм, в том числе и вирус, использует определенный набор правил для построения последовательностей своих ОРС, которые ограничивают общее количество вариантов, предоставляемых вырожденностью генетического кода. Использование кодонов и предвзятость контекста пар нуклеотидов отражают действие двух основных эволюционных сил: отбора по эффективности трансляции мРНК и мутационного дрейфа, действующего без разбора на кодирующую и не кодирующую последовательность [10].

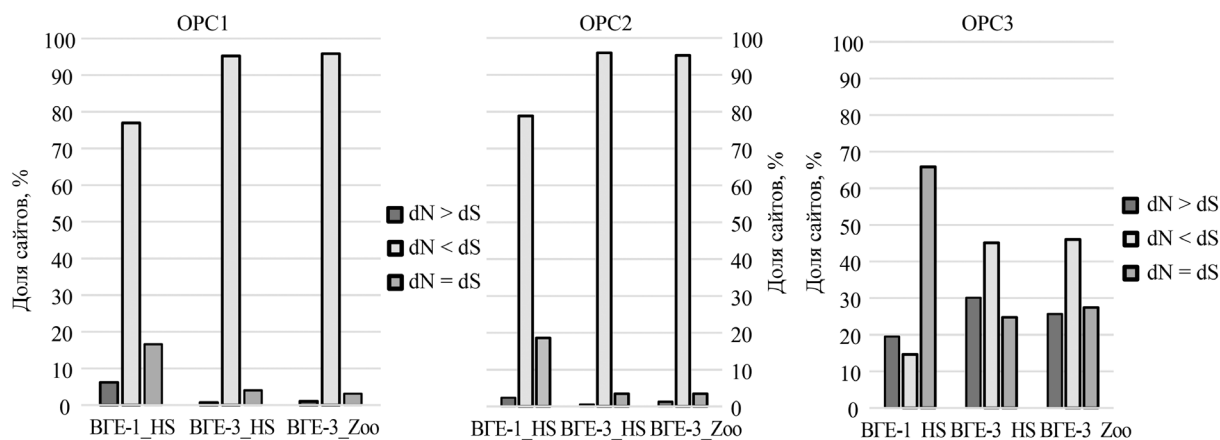


Рисунок 4. Эволюционное давление на последовательности ОРС ВГЕ-1 и ВГЕ-3, выделенные из разных хозяев

## Выводы

1. GC состав последовательностей ВГЕ, в отличие от большинства (+s)РНК вирусов превышает 50 % и в среднем составляет  $59,3 \pm 0,52$  %. Композиционные свойства разных генов ВГЕ находятся под влиянием разных направлений естественного отбора и мутационного давления. В третьем положении кодона в ОРС1 и ОРС2 предпочтительными являются нуклеотиды T(U)/C, а в ОРС3 – C/G.

2. ОРС1 и ОРС2 всех изученных генотипов (хозяев) ВГЕ характеризуются сбалансированным динуклеотидным составом, за исключением недопредставленности СрG и ТрC, а также перепредставленностью ТрG нуклеотидных пар, что коррелирует с динуклеотидным составом хозяев ВГЕ. Паттерн динуклеотидного состава ОРС3 ВГЕ характеризуется большей разнородностью, по сравнению с ОРС1 и ОРС2. Генотип специфические особенности динуклеотидной композиции свидетельствуют об адаптации последовательностей ОРС3 к внутриклеточной среде разных хозяев.

3. ВГЕ-1 и ВГЕ-3 характеризуются разными моделями использования синонимичных кодонов, что свидетельствует о независимой эволюции этих генотипов вируса. U/A концевое смещение в синонимичных кодонах ОРС2, в отличие от 3G/C, характерного для ОРС1 и ОРС3, свидетельствует о преобладающей роли естественного отбора в эволюции этого гена, особенно сильно выраженное в последовательностях ВГЕ-1.

4. Влияние трансляционного отбора на эволюцию последовательностей разных ОРС ВГЕ различно. Селективное влияние на последовательности ВГЕ-1 более выражено, чем ВГЕ-3. В последовательностях ОРС2 ВГЕ использование синонимичных кодонов смещено в большей степени, чем в ОРС1. Предпочтения в использовании синонимичных кодонов в последовательностях ОРС3 не зависят от действия трансляционного отбора и не дифференци-

ровано в зависимости от генотипа вируса. В последовательностях ВГЕ-3, выделенных из разных хозяев, отличия в смещении в использовании синонимичных кодонов под действием трансляционного отбора не выявлены.

5. Ведущим фактором эволюции последовательностей ОРС1 и ОРС2 ВГЕ является отрицательный (очищающий) отбор. Аминокислотная последовательность продукта ОРС3 ВГЕ-3 характеризуется значительной вариабельностью, возникшей под действием позитивного (движущего) отбора в процессе адаптации этого генотипа к существованию в организме разных хозяев. Последовательности ОРС3 антропонозного ВГЕ-1 более консервативны, в них преобладают нейтрально отобранные сайты, что является следствием устоявшихся взаимоотношений между вирусом и хозяином.

## Литература

1. *The characteristics of the synonymous codon usage in hepatitis B virus and the effects of host on the virus in codon usage pattern* / M. Ma [et al.] // *Virology*. – 2011. – Vol. 8. – С. 544.
2. *Hepatitis A Virus Codon Usage: Implications for Translation Kinetics and Capsid Folding* / R. M. Pintó [et al.] // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2018. – Vol. 8, № 10. – P. a031781.
3. *Auewarakul, P. Composition bias and genome polarity of RNA viruses* / P. Auewarakul // *Virus Research*. – 2005. – Vol. 109, № 1. – С. 33–37.
4. *Using codon usage analysis to speculate potential animal hosts of hepatitis E virus: An exploratory study* / B. Li [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2022. – Vol. 101. – С. 105284.
5. *Bouquet, J. Genetic characterization and codon usage bias of full-length Hepatitis E virus sequences shed new lights on genotypic distribution, host restriction and genome evolution* / J. Bouquet, P. Cherel, N. Pavo // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2012. – Vol. 12, № 8. – С. 1842–1853.
6. *Dinucleotide Composition in Animal RNA Viruses Is Shaped More by Virus Family than by Host Species* / F. di Giallonardo [et al.] // *Journal of Virology*. – 2017. – Vol. 91, № 8. – P. 10. – doi: 1128/jvi.02381-16.
7. *Evolution of codon usage in Zika virus genomes is host and vector specific* / A. M. Butt [et al.] // *Emerging Microbes Infect.* – 2016. – T. 5, № 10. – С. e107.
8. *In Vitro Replication of Hepatitis E Virus (HEV) Genomes and of an HEV Replicon Expressing Green*

Fluorescent Protein / S. U. Emerson [et al.] // J Virol. – 2004. – T. 78, № 9. – С. 4838–4846.

9. Purdy, M. A. Evolutionary History and Population Dynamics of Hepatitis E Virus / M. A. Purdy, Y. E. Khudyakov // PLOS ONE. – 2010. – Vol. 5, № 12. – P. e14376.

10. Fedorov, A. Regularities of context-dependent codon bias in eukaryotic genes / A. Fedorov, S. Saxonov, W. Gilbert // Nucleic Acids Research. – 2002. – Vol. 30, № 5. – С. 1192–1197.

## References

1. *The characteristics of the synonymous codon usage in hepatitis B virus and the effects of host on the virus in codon usage pattern* / M. Ma [et al.] // Virol J. – 2011. – Vol. 8. – S. 544.

2. *Hepatitis A Virus Codon Usage: Implications for Translation Kinetics and Capsid Folding* / R. M. Pintó [et al.] // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2018. – Vol. 8, № 10. – P. a031781.

3. *Auewarakul, P. Composition bias and genome polarity of RNA viruses* / P. Auewarakul // Virus Research. – 2005. – Vol. 109, № 1. – S. 33–37.

4. *Using codon usage analysis to speculate potential animal hosts of hepatitis E virus: An exploratory study* / B. Li [et al.] // Infection, Genetics and Evolution. – 2022. – Vol. 101. – S. 105284.

5. *Bouquet, J. Genetic characterization and codon usage bias of full-length Hepatitis E virus sequences shed new lights on genotypic distribution, host restriction and genome evolution* / J. Bouquet, P. Cherel, N. Pavio // Infection, Genetics and Evolution. – 2012. – Vol. 12, № 8. – S. 1842–1853.

6. *Dinucleotide Composition in Animal RNA Viruses Is Shaped More by Virus Family than by Host Species* / F. di Giallonardo [et al.] // Journal of Virology. – 2017. – Vol. 91, № 8. – S. 10. – doi: 1128/jvi.02381-16.

7. *Evolution of codon usage in Zika virus genomes is host and vector specific* / A. M. Butt [et al.] // Emerg Microbes Infect. – 2016. – Vol. 5, № 10. – S. e107.

8. *In Vitro Replication of Hepatitis E Virus (HEV) Genomes and of an HEV Replicon Expressing Green Fluorescent Protein* / S. U. Emerson [et al.] // J Virol. – 2004. – Vol. 78, № 9. – S. 4838–4846.

9. Purdy, M. A. Evolutionary History and Population Dynamics of Hepatitis E Virus / M. A. Purdy, Y. E. Khudyakov // PLOS ONE. – 2010. – Vol. 5, № 12. – P. e14376.

10. Fedorov, A. Regularities of context-dependent codon bias in eukaryotic genes / A. Fedorov, S. Saxonov, W. Gilbert // Nucleic Acids Research. – 2002. – Vol. 30, № 5. – S. 1192–1197.

Поступила 14.09.2023 г.

Л. Б. Жидко, К. С. Король

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ОТКРЫТЫМ ОВАЛЬНЫМ ОТВЕРСТИЕМ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Резюме.** В проведенном исследовании актуализирован вопрос о клинической характеристике детей с наличием открытого овального отверстия (ООО). На сегодняшний день данная малая аномалия сердца встречается часто, вызывая довольно редкие, но серьезные осложнения для здоровья ребенка. В ходе работы оценены анамнез наличия сердечно-сосудистых заболеваний и дисплазии соединительной ткани в родословной, течение беременности, уровень физического развития детей, лабораторные показатели, данные ЭХО-КГ и ЭКГ, динамика закрытия ООО у 37 пациентов основной группы и 37 детей группы контроля в возрасте от момента рождения и до 6 лет. Среди пациентов основной группы выделены подгруппы с закрытием ООО в 1 год, в 3 года, в 6 лет и с отсутствием закрытия ООО к шести годам жизни. Установлено, что среди пациентов основной группы преобладали мальчики. Закрытие ООО в более поздние сроки, а также отсутствия закрытия ООО отмечалось преимущественно у мужского пола. Беременность матерей детьми основной группы чаще протекала в сочетании с гипотиреозом, хронической никотиновой интоксикацией. В родословной детей основной группы более часты проявления дисплазии соединительной ткани. Уровень физического развития ниже среднего преобладал у детей с наличием ООО. У пациентов с незакрывшимся ООО отмечено появление низкого физического развития. Диаметр ООО имел отрицательную динамику с тенденцией к увеличению у детей при не закрывшемся к шести годам ООО.

**Ключевые слова:** дети, открытое овальное окно, недоношенность, течение беременности, отягощенная наследственность, дисплазия соединительной ткани, физическое развитие.

L. B. Zhydko, K. S. Korol

## COMPARATIVE CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH A PATENT FORAMEN OVALE IN DIFFERENT AGE GROUPS

**Resume.** In this research the question regarding the clinical characteristics of children with a patent foramen ovale (PFO) was raised. Today, this small anomaly of the heart, while common, has the potential to cause serious complications for children in rare cases. In this study we evaluated the patient family histories of cardiovascular diseases and connective tissue dysplasia, the course of pregnancy, the level of physical development of the children, laboratory findings, echocardiography and ECG data, the dynamics of PFO closure in 37 children of the main group and 37 children of the control group aged from birth to 6 years of age. Among the children of the main group, the following subgroups were identified: with the closure of the PFO at 1, 3 and 6 years, as well as the absence of PFO closure by the age of six years. It was found that boys predominated among the children of the main group. The closure of the PFO was noted to happen later in boys. In the group with the absence of PFO closure boys also predominated. Pregnancy with children of the main group was often accompanied by hypothyroidism and chronic nicotine intoxication

*in the mothers. In the family histories of the children of the main group connective tissue dysplasia was more frequent. A below-average level of physical development prevailed in children with a PFO low physical development was noted in children with a non-closed PFO. Among children with a non-closed PFO by age six, a negative trend emerged with the PFO showing a tendency to increase in diameter.*

**Keywords:** *children, patent foramen ovale, prematurity, course of pregnancy, family history, connective tissue dysplasia, physical development.*

**Актуальность.** В последнее время неонатологами, педиатрами и детскими кардиологами большое внимание уделяется дисплазии соединительной ткани (ДСТ). ДСТ – это врожденная аномалия соединительнотканной структуры органов со снижением содержания или аномалией отдельных видов коллагена. При ДСТ в патологический процесс вовлекаются все органы и системы, но в первую очередь – сердечно-сосудистая. В детском возрасте при наличии дисплазии чаще поражаются сердечные клапаны, перегородки сердца, хорды и крупные магистральные сосуды, что может расцениваться как врожденный порок сердца или малая аномалия сердца [1]. Открытое овальное отверстие (ООО) – это малая аномалия сердца (МАС), характеризующаяся частичным или полным сохранением естественного внутриутробного межпредсердного сообщения в результате постнатального незаращения левопредсердной клапанной заслонки сердца. ООО – нормальное явление у новорожденного, сроки его закрытия у каждого ребенка индивидуальны. Идеальным вариантом считается заращение продолжающего функционировать овального окна до 12 месяцев жизни.

Сердце начинает формироваться на 5–6 неделе эмбриогенеза. В этот период формируется межпредсердная перегородка: от крыши предсердий к эндокардиальной подушке (выпячивание эндокарда в атрио-вентрикулярном канале) растет первичная перегородка, в которой, в результате апоптоза, возникает вторичное отверстие. На 8 неделе эмбрионального развития начинается появляться вторичная (мышечная) перегородка, отверстие в ней называется овальным. Во время рождения ребенка,

когда его легкие расправляются, начинает увеличиваться давление в сосудах малого круга кровообращения. Вслед за этим увеличивается давление в левом предсердии и первичная перегородка сдвигается вправо, к вторичной. Таким образом, формируется единая перегородка, окно закрывается, а на его месте остается лишь углубление – овальная ямка [4].

В большинстве случаев пациенты с ООО малосимптомны, в связи с чем данная малая аномалия сердца определяется крайне редко. Существуют клинические ситуации, при которых можно заподозрить клапанно-неполноценное ООО: стойкая бледность, цианоз, умеренное отставание в физическом развитии, недостаточный прирост массы тела, склонность к частым респираторным заболеваниям, снижение толерантности к физическим нагрузкам, минимальные рентгенографические и электрокардиографические изменения, указывающие на повышение гемодинамической нагрузки на правые камеры сердца.

У пациентов с данной МАС может возникнуть ряд осложнений и ассоциированных состояний, таких как парадоксальная венозная эмболия (ПВЭ), мигрень с аурой, platypnea-orthodeoxia синдром, синдром обструктивного ночного апноэ, транзиторная глобальная амнезия, кесонная болезнь, протромботические нарушения [3]. Чаще всего с ООО ассоциируются ПВЭ и мигрень с аурой. При ПВЭ происходит миграция тромба из венозной системы в левое предсердие через ООО с последующей эмболией в системный круг кровообращения. Клинически ПВЭ может манифестировать ишемическим инсультом, либо транзиторной ишемической атакой. Как правило,

инсульты, ассоциированные с ОО, определяются как криптогенные инсульты (КИ). При наличии ОО КИ диагностируются очень часто – от 24 до 66 % случаев у молодых пациентов [2].

Наличие ОО у детей первых лет жизни занимает весомую часть и согласно литературным данным по результатам ЭХО-КГ встречается в 32,3 % до 1 года жизни, в 15–16 % – после 1 года, в 2,7 % – в 14–17 лет [3]. Тактика ведения детей с данной малой аномалией сердца недостаточно разработана на поликлиническом уровне. Наше исследование позволит определить тактику ведения, оптимизировать объём обследований и кратность наблюдений представленной когорты пациентов.

**Цель:** определить клинические и диагностические критерии, оценить динамику закрытия ОО у детей первых шести лет жизни.

### Материалы и методы

В исследование включены 37 детей (основная группа) с ОО. У 24 пациентов ОО, к моменту включения в исследование, закрылось, у 13 – продолжало функционировать. Группу контроля составили 37 условно здоровых детей. Соотношение по полу в основной группе составило 25 (68 %) мальчиков и 12 (32 %) девочек, в контрольной группе – 23 (62 %) мальчиков, 14 (38 %) девочек. Возраст детей обеих групп находился в диапазоне от 0 до 6 лет. Проанализировано течение беременности, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы и другой сопутствующей патологии в родословной. Проведена оценка физи-

ческого развития детей, результатов ЭХО-КГ и ЭКГ, лабораторных показателей. Для обработки данных использованы программы: Microsoft Excel 2010, WHO Anthro и WHO Anthro Plus.

### Результаты и обсуждение

В процессе исследований в составе детей основной группы нами были выделены четыре подгруппы: с закрытием ОО к 1 году, с закрытием ОО к 3 годам, с закрытием ОО к 6 годам, с отсутствием закрытия ОО к 6 годам жизни.

В основной группе среди детей, имевших ОО, и детей с незакрывшемся ОО по половому составу преобладали мальчики (61,5 % мальчиков и 38,5 % девочек,  $p > 0,05$ , 70,8 % мальчиков и 29,2 % девочек,  $p < 0,05$ , соответственно).

Согласно полученным данным (таблица 1), течение беременности у матерей основной группы осложнялось гипотиреозом в 21,6 % по сравнению с контрольной группой, где данное заболевание встречалось в 5,4 % случаев, со статистически значимой разницей ( $p < 0,05$ ). Острые респираторные инфекции, кольпит и анемия наблюдались практически в равных соотношениях в обеих группах. Наследственная тромбофилия встречалась среди осложнений во время беременности только у матерей пациентов основной группы. Кроме того, у матери одного из пациентов с незакрывшимся ОО имела место хроническая никотиновая интоксикация.

В основной группе недоношенность по сроку гестации имела место у 3-х ново-

Таблица 1. Наиболее частые осложнения в течении беременности у матерей пациентов основной и контрольной группы

| Осложнения в течении беременности    | Основная группа, % | Контрольная группа, % | P      |
|--------------------------------------|--------------------|-----------------------|--------|
|                                      | n = 37             | n = 37                |        |
| Кольпит                              | 43,2               | 59,5                  | –      |
| ОРИ                                  | 21,6               | 18,9                  | –      |
| Гипотиреоз                           | 21,6               | 5,4                   | < 0,05 |
| Анемия беременных                    | 27,0               | 27,0                  | –      |
| Наследственная тромбофилия           | 2,7                | 0,0                   | –      |
| Хроническая никотиновая интоксикация | 2,7                | 0,0                   | –      |

Таблица 2. Сроки закрытия ООО у пациентов основной группы

| Закрытие ООО           | Количество детей, % |      | Соотношение по полу, % |      |
|------------------------|---------------------|------|------------------------|------|
|                        |                     |      | м                      | ж    |
| Закрылось к 1 году     | n = 24              | 43,2 | 56,3                   | 43,8 |
| Закрылось к 3 годам    |                     | 16,2 | 100                    | –    |
| Закрылось к 6 годам    |                     | 5,4  | 100                    | –    |
| Не закрылось к 6 годам | n = 13              | 35,2 | 61,5                   | 38,5 |

рожденных (8,6 %). Причем у одного из них к моменту настоящего исследования в 6 лет жизни ООО не закрылось (срок гестации при рождении – 31 неделя). У двух других детей ООО перестало функционировать к 1-му и 3-ему годам жизни (36 недель и 31 неделя гестации соответственно). В группе контроля недоношенность (по сроку гестации – 33 недели) была выявлена у одного ребенка.

В ходе исследований установлено, что в основной группе у матерей пациентов в 5,4 % случаев встречается пролапс митрального клапана 1 степени (ПМК 1), в 2,7 % случаев – ПМК 1 в сочетании с аневризмой межпредсердной перегородки, суправентрикулярной экстрасистолгией (2,7 %). У брата одного из пациентов – открытый артериальный проток (2,7 %). В контрольной группе детей только у одной из матерей отмечался ПМК (2,7 %).

У детей с незакрывшемся ООО (n = 13) выявлен низкий уровень физического развития (в 15 % случаев), чего не наблюдалось у пациентов с закрывшемся ООО. Следует отметить, что и у детей с закрывшемся ООО, и у детей с незакрывшемся ООО был выявлен уровень физического развития ниже среднего (12 % и 8 % соответственно). Также, среди всех детей основной группы в 21,6 % случаев наблюдался уровень физического развития ниже среднего, тогда как в группе контроля таковой встречался в 4 раза реже (5,4 %) с достоверно значимым различием ( $p < 0,05$ ).

В общем анализе крови в основной группе до закрытия ООО к 1 году жизни на момент исследования наблюдался тромбоцитоз у 75 % детей. После закрытия ООО

к 1 году тромбоцитоз наблюдался в 3 раза реже – у 25 % детей. В лабораторных показателях шести участников исследования основной группы, у которых ООО закрылось к 3-м годам, до закрытия ООО в одном случае выявлена анемия, во втором – тромбоцитоз. В группе с незакрывшемся ООО к шести годам в 15,4 % случаев сохранялся тромбоцитоз, в 7,7 % – анемия. Четкой связи наличия тромбоцитоза с функционированием ООО установить не удалось. Однако, лабораторные изменения имели тенденцию к нормализации после закрытия ООО.

По результатам исследования (таблица 2) чаще закрытие ООО наблюдалось к 1-му году жизни – у 43,2 % детей (56,3 % мальчиков и 43,7 % девочек); к возрасту 3-х лет – в 2,5 раза меньше (у 16,2 % детей – все мальчики). Закрытие к 6 годам произошло у двух мальчиков (5,4 %). Продолжающее функционировать ООО в 1,6 раза чаще наблюдалось у пациентов мужского пола (61,5 % против 29,5 % девочек).

По данным результатов ЭКГ в основной группе детей с ООО, закрывшимся в 1 год, в 12,5 % случаев наблюдались нарушения ритма и незначительные изменения в миокарде желудочков (в 6,3 %). В группе детей с сохранившимся овальным окном чаще наблюдались незначительные изменения в миокарде желудочков и нерегулярный синусовый ритм (по 10 % в обоих случаях). У детей контрольной группы отмечались только нарушения сердечного ритма. По результатам ЭХО-КГ в основной группе до закрытия ООО в 1 год наблюдались повышение давления в легочной артерии до 30 мм рт. ст. (у 6,3 %) и незначительная фетальная ле-

гочная гипертензия (у 6,3 %). После закрытия ООО в основной группе данные изменения не выявлены.

Размеры ООО у детей, закрывшегося в возрасте 1 года, составили  $2,5 \pm 0,9$  мм, при закрытии к 3-м годам –  $3,3 \pm 1,0$  мм. В группе детей с сохранившимся ООО начальный диаметр отверстия составил  $2,8 \pm 1,1$  мм, конечный диаметр –  $3,2 \pm 0,9$  мм. Таким образом, диаметр увеличился, что может свидетельствовать об отрицательной динамике, а также необходимости увеличения кратности наблюдения, в том числе кардиохирурга, для своевременного принятия решения о коррекции хирургическим способом при наличии в последующем гемодинамически значимого сброса крови.

### Выводы

1. В основной группе среди детей, имевших ООО, и детей с незакрывшемся ООО по половому составу преобладали мальчики (61,5 % против 29,5 % девочек и 70,8 % против 29,2 % девочек,  $p < 0,05$ , соответственно).

2. У матерей детей основной группы диагностировался гипотиреоз ( $p < 0,05$ ) и имели место хроническая никотиновая интоксикация, наследственная тромбофилия.

3. Физическое развитие детей основной группы чаще характеризовалось как ниже среднего ( $p < 0,05$ ), причем частота его встречаемости уменьшалась после закрытия ООО и увеличивалась в когорте детей с незакрывшемся ООО, где появились также пациенты с низким уровнем физического развития.

4. Максимальная частота случаев закрытия ООО наблюдалась к 1 году жизни. Более позднее закрытие и продолжающее функционировать ООО было выявлено преимущественно у мальчиков.

5. При отсутствии закрытия ООО с течением времени диаметр окна увеличился

к шестилетнему возрасту, что подтверждает отрицательную динамику и малую вероятность закрытия ООО в последующем.

Факторами риска отсутствия закрытия ООО являются: наличие у матерей во время беременности гипотиреоза, хронической никотиновой интоксикации; мужской пол ребенка; отсутствие уменьшения и/или увеличение диаметра овального отверстия, которые могут служить ориентиром для правильной тактики наблюдения ребенка после рождения в условиях детской поликлиники.

### Литература

1. *Малые аномалии и аритмии сердца у новорожденных детей* / Н. Л. Гуревич, Т. М. Черкасова, О. А. Зенченко [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – № 4 (12). – С. 45–47.
2. *Малые аномалии сердца как проявление дисплазии соединительной ткани: современные методы диагностики* / М. Ю. Сметанин, С. Ю. Нургадиева, Н. Ю. Кононова [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 28–31.
3. *Мутафьян, О. А. Пороки сердца у детей и подростков* // Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
4. *Структурные аномалии сердца. Наднациональные (международные) рекомендации* / А. С. Рудой, А. А. Бова, Э. В. Земцовский [и др.]. – Минск: Профессиональные издания, 2016. – 47 с.

### References

1. *Malie anomalii i aritmii serdca u novorozhdennyh detej* / N. L. Gurevich, T. M. Cherkasova, O. A. Zenchenko [et al.] // Byulleten' medicinskoj nauki. – 2018. – № 4 (12). – S. 45–47.
2. *Malie anomalii serdca kak proyavlenie displazii soedinitel'noj tkani: sovremennye metody diagnostiki* / M. Yu. Smetanin, S. Yu. Nurgaliev, N. Yu. Kononova [et al.] // Prakticheskaya medicina. – 2019. – T. 17, № 2. – S. 28–31.
3. *Mutaf'yan, O. A. Poroki serdca u detej i podrostkov* // Rukovodstvo dlya vrachej. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 560 s.
4. *Strukturnye anomalii serdca. Nadnacional'nye (mezhdunarodnye) rekomendacii* / A. S. Rudoj, A. A. Bova, E. V. Zemcovskij [et al.]. – Minsk: Professional'nye izdaniya, 2016. – 47 s.

Поступила 14.08.2023 г.

Е. В. Кулякин<sup>1</sup>, П. А. Затолока<sup>1</sup>, С. А. Семенов<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ ФОТОКОАГУЛЯЦИИ ДИСТАЛЬНЫХ ВЕТВЕЙ ВИДИЕВА НЕРВА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТНАЗАЛЬНОГО СИНДРОМА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ВАЗОМОТОРНЫМ РИНИТОМ НА ОСНОВАНИИ СУБЪЕКТИВНЫХ КРИТЕРИЕВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
Витебская городская клиническая больница  
скорой медицинской помощи<sup>2</sup>

**Цель.** Определение эффективности лечения постназального синдрома, обусловленного вазомоторным ринитом, с применением метода лазерной фотокоагуляции дистальных ветвей видиева нерва на основании субъективных критериев.

**Материалы и методы.** Работа основана на результатах обследования и лечения 89 пациентов с постназальным синдромом, обусловленным вазомоторным ринитом. Исследуемая — 45 пациентов (22 мужчины и 23 женщины), этим пациентам наряду с лазерной фотокоагуляцией нижних носовых раковин выполняли фотокоагуляцию дистальных ветвей видиева нерва. Группа сравнения — 44 пациентов (20 мужчин и 24 женщины), у которых выполняли только лазерную фотокоагуляцию нижних носовых раковин.

Оценку результатов хирургического лечения пациентов с постназальным синдромом, обусловленным вазомоторным ринитом выполнили на основании объективных критериев по нижеследующим показателям:

- оценка качества жизни пациентов с использованием опросника SNOT-22 (РУС);
- оценка качества жизни пациентов при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ — 10-балльная субъективная шкала).

**Результаты.** В предоперационном периоде производилась оценка качества жизни пациентов с использованием специализированного опросника SNOT-22 (РУС) и по ВАШ. На основании полученных данных влияние вазомоторного ринита с постназальным компонентом на качество жизни пациентов исследуемой группы и группы сравнения соответствует шкале умеренно беспокоит (исследуемая группа —  $40,6 \pm 3,35$  баллов, группа сравнения —  $42,8 \pm 6,5$  баллов, статистически достоверной разности между группами не выявлено  $p > 0,05$ ; дыхание через нос и обоняние до операции в исследуемой группе по ВАШ — 10,0 [9,0;10,0] баллов, в группе сравнения — 10,0 [9,0;10,0] баллов. Жалобы на стекание слизи по задней стенке глотки в исследуемой группе — 9,0 [9,0;9,0] баллов, в группе сравнения — 9,0 [8,75;9,0] баллов), статистически достоверной разности между группами не выявлено  $U = 002$ ;  $p > 0,05$ . Применение хирургических методов лечения позволило повысить качество жизни пациентов, отмечалось прогрессивное снижение показателей (через 1 месяц после операции у пациентов исследуемой группы дыхательная и обонятельная функция — 2,0 [1,0;2,0] баллов, группы сравнения — 2,0 [2,0;3,0] баллов  $U = 474$ ;  $p < 0,05$ . Жалобы на стекание слизи по задней стенке глотки пациенты исследуемой группы — 1,0 [0,0;1,0] баллов, группы сравнения — 4,0 [4,0;4,0] баллов, выявлена статистически достоверная разность между группами  $U = 0$ ;  $p < 0,001$ . Качество жизни пациентов с использованием специализированного опросника SNOT-22 (РУС) через 1 месяц после операции в исследуемой группе —  $7,95 \pm 1,46$  балла,

в группе сравнения –  $14,3 \pm 2,55$  балла, выявлена статистически достоверная разность между группами  $p < 0,05$ . На основании полученных данных качество жизни пациентов исследуемой группы и группы сравнения в послеоперационном периоде (1 месяц после операции) соответствует шкале не беспокоит/незначительно беспокоит.

**Выводы.** При лечении постназального синдрома, обусловленного вазомоторным ринитом, разработанный метод хирургического лечения с применением лазерной фотокоагуляции дистальных ветвей видиева нерва, позволил статистически значимо улучшить качество жизни пациентов, тем самым доказав свою эффективность, что подтверждается оценкой субъективных критериев.

**Ключевые слова:** постназальный синдром, вазомоторный ринит, лазерная фотокоагуляция, видиев нерв, субъективная оценка.

E. V. Kuliakin, P. A. Zatoloka, S. A. Semenu

# EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE METHOD OF LASER PHOTOCOAGULATION OF THE VIDIAN NERVE BRANCHES IN THE EVENT OF POSTNASAL SYNDROME CAUSED BY VASOMOTOR RHINITIS ON THE BASIS OF SUBJECTIVE CRITERIA

**Purpose.** Determination of the effectiveness of the treatment of postnasal syndrome caused by vasomotor rhinitis using the method of laser photocoagulation of the distal branches of the vidian nerve based on subjective criteria.

**Materials and methods.** The work is based on the results of examination and treatment of 89 patients with postnasal syndrome caused by vasomotor rhinitis. The study group consisted of 45 patients (22 men and 23 women), these patients, along with laser photocoagulation of the inferior turbinates, underwent photocoagulation of the distal branches of the vidian nerve. The comparison group consisted of 44 patients (20 men and 24 women) who underwent only laser photocoagulation of the inferior turbinates.

The evaluation of the results of surgical treatment of patients with postnasal syndrome caused by vasomotor rhinitis was performed on the basis of objective criteria for the following indicators:

- Assessment of the quality of life of patients using the SNOT-22 questionnaire (RUS);
- Evaluation of the quality of life of patients using a visual analogue scale (VAS – 10-point subjective scale).

**Results.** In the preoperative period, the quality of life of patients was assessed using a specialized questionnaire SNOT-22 (RUS) and VAS. Based on the data obtained, the effect of vasomotor rhinitis with a postnasal component on the quality of life of patients in the study group and the comparison group corresponds to a moderately disturbing scale (the study group –  $40.6 \pm 3.35$  points, the comparison group –  $42.8 \pm 6.5$  points, statistically significant there was no difference between the groups  $p > 0.05$ , breathing through the nose and smell before surgery in the study group according to VAS – 10.0 [9.0; 10.0] points, in the comparison group – 10.0 [9.0; 10.0] points. Complaints about the flow of mucus along the back of the throat in the study group – 9.0 [9.0; 9.0] points, in the comparison group – 9.0 [8.75; 9.0] points), a statistically significant difference between the groups not detected  $p > 0.05$ . The use of surgical methods of treatment made it possible to improve the quality of life of patients, a progressive decrease in indicators was noted (1 month after the operation, the respiratory and olfactory function in patients of the study group was 2.0 [1.0; 2.0] points, in the comparison group – 2.0 [2.0; 3.0] points. Complaints about mucus flow down the posterior pharyngeal wall patients of the study group – 1.0 [0.0; 1.0] points, comparison group – 4.0 [4.0; 4.0] points, a statistically significant difference between the groups  $p < 0.05$  was revealed. The quality of life of patients using a specialized questionnaire SNOT-22 (RUS) 1 month after surgery

in the study group –  $7.95 \pm 1.46$  points, in the comparison group –  $14.3 \pm 2.55$  points, a statistically significant difference between the groups was revealed  $p < 0.05$ .

**Conclusions.** In the treatment of postnasal syndrome caused by vasomotor rhinitis, the developed method of surgical treatment using laser photocoagulation of the distal branches of the vidian nerve allowed a statistically significant improvement in the quality of life of patients, thereby proving its effectiveness, which is confirmed by the assessment of subjective criteria.

**Key words:** postnasal syndrome, vasomotor rhinitis, laser photocoagulation, vidian nerve, subjective assessment.

Вазомоторный ринит характеризуется заложенностью носа, ринореей и постназальным затеком. Ощущение скопления слизи в задних отделах полости носа и стекания ее по задней стенке глотки – постназальный синдром, который обусловлен дисфункцией вегетативной (автономной) нервной системы [1]. В последние годы отмечается рост распространенности данной патологии [2]. Постназальный синдром клинически проявляется кашлем, одышкой, хрипом в легких при аускультации. Данная клиническая картина обусловлена стеканием назального секрета в глотку и гортань. Для лечения постназального синдрома применяется ступенчатая терапия: консервативная терапия – применение интраназальных глюкокортикостероидов проводится при первичном постназальном синдроме с длительностью проявлений менее 4 мес. При отсутствии улучшения, а также пациентам с более длительным анамнезом заболевания, рекомендовано хирургическое лечение, направленное на изменение маршрутов мукоцилиарного транспорта в задних отделах полости носа и носоглотке [5]. В настоящее время предпочтение отдается малоинвазивным хирургическим методикам. С одинаковой степенью эффективности проводятся биполярная коагуляция или шейверная резекция задних концов нижних носовых раковин [5]. Основное внимание при хирургическом лечении постназального синдрома должно уделяться воздействию на вегетативную иннервацию полости носа – видиев нерв (видианотомия) [5].

Одним из надежных критериев оценки эффективности проводимого лечения являет-

ся оценка качества жизни пациентов [4, 6]. Наиболее негативное влияние на качество жизни пациентов оказывают хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов, особенно хронический полипозный риносинусит, хронический гнойный риносинусит, хронический ринит [3]. Также установлено, что качество жизни пациентов с хроническими заболеваниями носа и околоносовых пазух до хирургического лечения ниже, чем после. При использовании малоинвазивной техники показатель качества жизни выше, чем при использовании более радикальных методик [5]. Субъективная оценка качества жизни – важный показатель влияния болезни на его общее состояние.

### Цель исследования

Определение эффективности лечения постназального синдрома, обусловленного вазомоторным ринитом, с применением метода лазерной фотокоагуляции дистальных ветвей видиева нерва на основании субъективных критериев.

### Материалы и методы

Исследование проведено в 2017–2021 гг. Пациенты, включенные в исследование, находились на лечении в оториноларингологическом (гнойном) отделении учреждения здравоохранения «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи». Тип исследования: проспективное рандомизированное (метод несплошного наблюдения – выборочный, способом направленного отбора), контролируемое клиническое исследование.

В исследовании приняли участие 89 человек. Средний возраст  $37,0 \pm 13,75$  лет (от 18 до 66 лет). Все пациенты были разделены на группы. Исследуемая – 45 пациентов (22 мужчины и 23 женщины), этим пациентам наряду с лазерной фотокоагуляцией нижних носовых раковин выполняли фотокоагуляцию дистальных ветвей видиева нерва. Группа сравнения – 44 пациентов (20 мужчин и 24 женщины), у которых выполняли только лазерную фотокоагуляцию нижних носовых раковин. В возрастном и половом аспекте указанные группы статистически значимо не отличались. Также для объективной оценки состояния обследованных пациентов определили показатели функционального состояния носа у 30 здоровых добровольцев (15 мужчин и 15 женщин), в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст  $35,3 \pm 12,31$  лет), критериями отбора которых явилось отсутствие каких-либо жалоб со стороны ЛОР-органов, воспалительных заболеваний респираторного тракта на момент осмотра и в течение последних 3-х месяцев (таблица 1).

Оценку результатов хирургического лечения пациентов с постназальным синдромом, обусловленным вазомоторным ринитом выполнили на основании субъективных критериев по нижеследующим показателям:

1) оценка качества жизни пациентов с использованием опросника SNOT-22 (PUC);

2) оценка качества жизни пациентов с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ – 10-бальная субъективная шкала оценки носового дыхания, обоняния и количества слизи, стекающей по задней стенке глотки) (рис. 1).

Оценку состояния пациента выполняли до операции, а также в послеоперационном периоде через 1 месяц. Количественные параметры представлены в виде среднего арифметического  $M$ , среднеквадратического отклонения  $\sigma$ , медианы ( $Me$ ), квантилей  $[LQ; UQ]$ . Для сравнения количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни ( $U$ ), критерий Стьюдента. Применяли критическое значение уровня значимости  $p < 0,05$ .

Под визуальным эндоскопическим контролем пациентам обеих групп выполняли лазерную фотокоагуляцию нижних носовых раковин. Кроме этого, пациентам исследуемой группы выполняли внутрислизистую фотокоагуляцию дистальных ветвей видиева в импульсном режиме [5]. Подробное описание технологии применения метода представлено в инструкции по применению новых методов лечения «Метод хирургического лечения постназального синдрома, обусловленного вазомоторным ринитом» утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (регистрационный № 146-1121 от 24.12.2021 г.). Ука-

Таблица 1. Характеристики участников исследования

| Группа      | Число участников (n) | Мужчины (n) | Женщины (n) | Средний возраст $\pm$ SD* |
|-------------|----------------------|-------------|-------------|---------------------------|
| Исследуемая | 45                   | 22          | 23          | $37 \pm 13,75$ (18–66)    |
| Сравнения   | 44                   | 20          | 24          | $38 \pm 14,10$ (18–66)    |

\* SD стандартное отклонение.

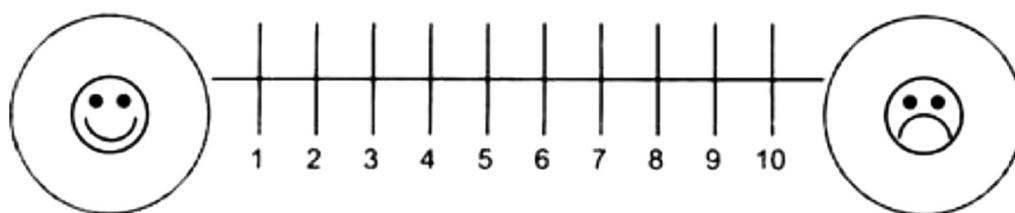


Рисунок 1. Визуально-аналоговая 10-бальная субъективная шкала оценки носового дыхания, обоняния и количества слизи, стекающей по задней стенке глотки

занная инструкция по применению новых методов лечения, разработана при выполнении научно-исследовательской работы «Новые технологий в диагностике, лечении и реабилитации пациентов с оториноларингологической патологией» (регистрационный № 20170417 от 29.03.2017, срок выполнения 2017–2021 гг.).

Критерии включения пациентов в исследование: наличие вазомоторного ринита и жалоб на стекания слизи по задней стенке глотки (постназальный синдром), отсутствие острых или хронических заболеваний других органов, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерия исключения: наличие жалоб на состояние здоровья (за исключением жалоб характерных для вазомоторного ринита с постназальным синдромом), периодический или постоянный прием каких-либо лекарственных средств, злоупотребление алкогольными напитками, курение.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0.

### Результаты и обсуждение

В соответствии с дизайном исследования субъективные показатели определили, как в предоперационном периоде, так и в послеоперационном – через один месяц после хирургического вмешательства.

В предоперационном периоде производилась оценка качества жизни пациентов с использованием специализированного опросника SNOT-22 (РУС) и по ВАШ. На основании полученных данных влияние вазомоторного ринита с постназальным компонентом на качество жизни пациентов

исследуемой группы и группы сравнения соответствует шкале умеренно беспокоит (исследуемая группа –  $40,6 \pm 3,35$  баллов, группа сравнения –  $42,8 \pm 6,5$  баллов, статистически достоверной разности между группами не выявлено  $p > 0,05$ ; дыхание через нос и обоняние до операции в исследуемой группе по ВАШ –  $10,0 [9,0;10,0]$  баллов, в группе сравнения –  $10,0 [9,0;10,0]$  баллов. Жалобы на стекание слизи по задней стенке глотки в исследуемой группе –  $9,0 [9,0;9,0]$  баллов, в группе сравнения –  $9,0 [8,75;9,0]$  баллов), статистически достоверной разности между группами не выявлено  $U = 1002$ ;  $p > 0,05$ . Применение хирургических методов лечения позволило повысить качество жизни пациентов, отмечалось прогрессивное снижение показателей (через 1 месяц после операции у пациентов исследуемой группы дыхательная и обонятельная функция –  $2,0 [1,0;2,0]$  баллов, группы сравнения –  $2,0 [2,0;3,0]$  баллов  $U = 474$ ;  $p < 0,05$ . Жалобы на стекание слизи по задней стенке глотки пациенты исследуемой группы –  $1,0 [0,0;1,0]$  баллов, группы сравнения –  $4,0 [4,0;4,0]$  баллов, выявлена статистически достоверная разность между группами  $U = 0$ ;  $p < 0,001$ ). Качество жизни пациентов с использованием специализированного опросника SNOT-22 (РУС) через 1 месяц после операции в исследуемой группе –  $7,95 \pm 1,46$  балла, в группе сравнения –  $14,3 \pm 2,55$  балла, выявлена статистически достоверная разность между группами  $p < 0,05$ . На основании полученных данных качество жизни пациентов исследуемой группы и группы сравнения в послеоперационном периоде (1 месяц после операции) соответствует шкале не беспокоит/незначительно беспокоит. Данные представлены в таблица 2, 3.

Таблица 2. Оценка качества жизни пациентов с использованием опросника SNOT-22

| Группы                                | Оценка по опроснику SNOT-22 (в баллах) |                                |
|---------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|
|                                       | до операции $M \pm 2\sigma$            | после операции $M \pm 2\sigma$ |
| Пациенты исследуемой группы, $n = 45$ | $40,6 \pm 3,35$                        | $7,95 \pm 1,46$                |
| Пациенты группы сравнения, $n = 44$   | $42,8 \pm 6,5$                         | $14,3 \pm 2,55$                |

Таблица 3. Оценка качества жизни пациентов с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ – 10-балльная субъективная шкала оценки носового дыхания, обоняния и количества слизи, стекающей по задней стенке глотки)

| Группы                                | Дыхание через нос и обоняние, (в баллах) |                           | Стекание слизи по задней стенке глотки, (в баллах) |                           |
|---------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
|                                       | до операции Me [25;75]                   | после операции Me [25;75] | до операции Me [25;75]                             | после операции Me [25;75] |
| Пациенты исследуемой группы, $n = 45$ | Me = 10,0[9,0;10,0]                      | Me = 2,0[1,0;2,0]         | Me = 9,0 [9,0;9,0]                                 | 1,0 [0,0;1,0]             |
| Пациенты группы сравнения, $n = 44$   | Me = 10,0[9,0;10,0]                      | Me = 2,0[2,0;3,0]         | Me = 9,0[8,75;9,0]                                 | 4,0 [4,0;4,0]             |

Таким образом, разработанный метод хирургического лечения с применением лазерной фотокоагуляции дистальных ветвей видиева нерва, позволяет повысить качество оказания медицинской помощи пациентам, страдающим вазомоторным ринитом с постназальным синдромом.

### Выводы

1. Вазомоторный ринит с постназальным синдромом снижает качество жизни пациентов, оценка качества жизни пациентов в предоперационном периоде с использованием специализированного опросника SNOT-22 (РУС) и по ВАШ соответствует шкале умеренно беспокоит (исследуемая группа –  $40,6 \pm 3,35$  баллов, группа сравнения –  $42,8 \pm 6,5$ );

2. В послеоперационном периоде отмечается прогрессивное снижение показателей, и оценка качества жизни соответствует шкале незначительно беспокоит (исследуемая группа –  $7,95 \pm 1,46$  баллов, группа сравнения –  $14,3 \pm 2,55$ );

3. Предлагаемые методы малоинвазивного хирургического лечения позволяют повысить качество жизни пациентов уменьшая жалобы на стекание слизи по задней стенке глотки, восстанавливая носовое дыхание и обонятельную функцию, улучшая качество сна (через 1 месяц после операции у пациентов исследуемой группы дыхательная и обонятельная функция – 2,0 [1,0;2,0] баллов, группы сравнения – 2,0 [2,0;3,0] баллов  $U = 474$ ;  $p < 0,05$ . Жалобы на стекание слизи по задней стенке глотки пациенты исследуемой группы –

1,0 [0,0;1,0] баллов, группы сравнения – 4,0 [4,0;4,0] баллов, выявлена статистически достоверная разность между группами  $U = 0$ ;  $p < 0,001$ ).

4. При лечении постназального синдрома, обусловленного вазомоторным ринитом, разработанный метод хирургического лечения с применением лазерной фотокоагуляции дистальных ветвей видиева нерва, позволил статистически значимо улучшить качество жизни пациентов, тем самым доказав свою эффективность, что подтверждается оценкой субъективных критериев.

### Литература

1. Авербух, В. М. Постназальный синдром (postnasal drip) / В. М. Авербух, А. С. Лопатин // Consilium medicum. – 2008. – № 10. – С. 101–106.
2. Арустамян, И. Г. Оценка степени влияния патологии верхних дыхательных путей на качество жизни / И. Г. Арустамян, О. Н. Сопко // Материалы 60-й научно-практической конференции «Молодые ученые – российской оториноларингологии» Российская оториноларингология. – 2013. – № 1. – С. 21–25.
3. Затолока, П. А. Влияние патологии ЛОР-органов на качество жизни человека / П. А. Затолока // Медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 33–35.
4. Кулякин, Е. В. Лингвистическая адаптация и подтверждение достоверности применения опросника SNOT-22 РУС по оценке качества жизни пациентов с постназальным синдромом при вазомоторном рините / Е. В. Кулякин, М. А. Криштопова, П. А. Затолока, С. А. Семенов // Научно-практический рецензируемый журнал «Медицинский журнал». – 2021. – № 1. – С. 132–137.
5. Кулякин, Е. В. Хирургическое малоинвазивное лечение постназального синдрома, обусловленного вазомоторным ринитом / Е. В. Кулякин, М. А. Криштопова, П. А. Затолока, С. А. Семенов // Международный научно-практический журнал «Ото-

риноларингология. Восточная Европа». – 2021. – Т. 11, № 3. – с. 235–246.

6. Piccirillo, J. F. Developed from modification of SNOT-20 / J. F. Piccirillo // National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Rhinosinusitis Royal College of Surgeons of England. – Access of mode: <https://www.canvasc.ca/pdf/SNOT22.pdf>.

## References

1. Averbuh, V. M. Postnazal'nyj sindrom (postnasal drip) / V. M. Averbuh, A. C. Lopatin // Consilium medicum. – 2008. – № 10. – S. 101–106.

2. Arustamjan, I. G. Ocenka stepeni vlijanija patologii verhnih dyhatel'nyh putej na kachestvo zhizni / I. G. Arustamjan, O. N. Sopko // Materialy 60-j nauchno-prakticheskoy konferencii «Molodye uchenye – rossijskoj otorinolaringologii» Rossijskaja otorinolaringologija. – 2013. – № 1. – S. 21–25.

3. Zatoloka, P. A. Vlijanie patologii LOR-organov na kachestvo zhizni cheloveka / P. A. Zatoloka // Medicinskij zhurnal. – 2008. – № 4. – S. 33–35.

4. Kuljakin, E. V. Lingvisticheskaja adaptacija i podtverzhdenie dostovernosti primenenija oprosnika SNOT-22 RUS po ocenke kachestva zhizni pacientov s postnazal'nym sindromom pri vazomotornom rinite / E. V. Kuljakin, M. A. Krishtopova, P. A. Zatoloka, S. A. Semenov // Nauchno-prakticheskij recenziruemyj zhurnal «Medicinskij zhurnal». – 2021. – № 1. – S. 132–137.

5. Kuljakin, E. V. Hirurgicheskoe maloinvazivnoe lechenie postnazal'nogo sindroma, obuslovlennogo vazomotornom rinite / E. V. Kuljakin, M. A. Krishtopova, P. A. Zatoloka, S. A. Semenov // Mezhdunarodnyj nauchno-prakticheskij zhurnal «Otorinolaringologija. Vostochnaja Evropa». – 2021. – Vol. 11, № 3. – S. 235–246.

6. Piccirillo, J. F. Developed from modification of SNOT-20 / J. F. Piccirillo // National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Rhinosinusitis Royal College of Surgeons of England. – Access of mode: <https://www.canvasc.ca/pdf/SNOT22.pdf>.

Поступила 07.09.2023 г.

Е. А. Макашкина<sup>1</sup>, О. А. Стаховская<sup>2</sup>, А. Н. Стожаров<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА ПОЖИЗНЕННОГО РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ПЕРСОНАЛА РЕНТГЕНОДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЙ СТАЦИОНАРОВ г. МИНСКА

ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии»<sup>1</sup>  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>

На основе данных расчета избыточного пожизненного риска возникновения рака различных органов и систем в результате общего облучения в течение года у сотрудников рентгенодиагностических стационаров г. Минска было показано, что у мужчин вероятность онкопатологии может быть выражена в большей степени в отношении кишечника, легких и мочевого пузыря. У женщин критическими органами являются молочная железа и легкие. В процесс карцерогенеза как в одном, так и другом случае могут быть вовлечены и другие органы. В то же время вероятность развития злокачественных опухолей в пищеводе, прямой кишке, поджелудочной и щитовидной железе мала. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, хотя результаты оценки риска онкопатологии у медработников весьма противоречивы. Риск возникновения опухолей в молодом возрасте как у мужчин, так и у женщин значительно выше.

Полученные данные подразумевают необходимость правильно организованной диспансеризации в отношении «персонала» рентгенодиагностических отделений лечебных учреждений республики.

**Ключевые слова:** годовая эффективная доза, канцерогенный избыточный пожизненный риск, персонал.

E. A. Makarshina, O. A. Stahovskaya, A. N. Stozharov

## ASSESSMENT OF LIFETIME RISK OF ONCOLOGICAL DISEASES AMONG PERSONNEL OF X-RAY DIAGNOSTIC DEPARTMENTS OF HOSPITALS IN MINSK

Based on the calculation of the excess lifetime risk of cancer of various organs and systems as a result of total exposure in employees of X-ray diagnostic hospitals in Minsk, it was shown that in men the likelihood of oncopathology is more pronounced in relation to the intestines, lungs and bladder. In women, the critical organs are the mammary gland and lungs. In the process of carcinogenesis, both in one and the other case, other organs may be involved. At the same time, the likelihood of developing malignant tumors in the esophagus, rectum, pancreas and thyroid gland is low. These data are consistent with the results of other researchers, although data on the risk of oncopathology in health workers are very contradictory. The risk of developing tumors at a young age in both men and women is much higher.

The data obtained imply the need for a properly organized medical examination in relation to the personnel of the X-ray diagnostic departments of medical institutions of the republic.

**Key words:** annual effective dose, carcinogenic excess lifetime risk, personnel.

Известно, что значительная часть сотрудников медицинских учреждений подвергается в процессе своей профессиональной деятельности воздействию ионизирующего излучения. Сюда относится, в том числе, и категория «персонал» рентгенодиагностических отделений медицинских учреждений республики. Последние имеют фактически повсеместно: больницы, поликлиники, частые медицинские центры. Рентгенодиагностические установки относятся к генерирующим источникам ионизирующего излучения и в процессе своего использования формируют на сотрудников дозы внешнего, общего облучения. В процессе повседневной работы такое радиационное воздействие приобретает характер хронического.

В Республике Беларусь хорошо налажена система контроля и учета данных формируемых доз персонала на основе термолюминесцентной дозиметрии (ТЛД) с последующей аккумуляцией данных в Государственном дозиметрическом регистре. Однако, одним накоплением данных об эффективных дозах на персонал проблема лучевого воздействия не должна ограничиваться. Она крайне необходима для контроля за основным принципом радиационной безопасности – принципом нормирования. Однако, очень важен другой аспект облучения персонала, прогноз и анализ отдаленных медицинских последствий, которые, как хорошо известно, реализуются через различный латентный период в виде онкологических заболеваний различных органов и систем.

Различными исследованиями изучались вероятностные эффекты воздействия радиации у пациентов при проведении им рентгенодиагностических исследований [1, 2]. В то же время мало данных о влиянии хронического облучения на медицинских работников [3]. Зачастую данные исследований очень противоречивы [4].

С учетом этого, в настоящем исследовании нами проведен расчет и анализ рис-

ков развития рака в различных органах и системах организма на примере годового, за 2022 год облучения персонала стационаров города Минска с учетом возраста и пола индивидуумов.

### Материалы и методы

В качестве источника информации использовались данные об эффективных годовых дозах облучения персонала стационаров г. Минска в условиях нормальной эксплуатации техногенных источников ионизирующего излучения (форма ДОЗ-1), предоставляемые пользователями источников ионизирующего излучения в отделение радиационной гигиены ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» за 2022 год.

Расчет риска неблагоприятного эффекта имеет индивидуальную характеристику и зависит от истории лучевого воздействия в процессе трудовой деятельности, величин суммарных годовых эффективных доз и других факторов. Однако, в настоящей работе мы применили несколько другую модель исследования. В качестве основы нами была взята усредненная эффективная доза, полученная персоналом стационаров г. Минска за 2022 год и с учетом пола и различных возрастов индивидуумов, были рассчитаны риски возникновения онкопатологии 18 различных органов и систем организма. Другими словами, нас интересовал прогноз появления рака у персонала рентгенодиагностических отделений г. Минска вследствие хронического облучения организма в течении года с реально зарегистрированной дозой.

В работе рассчитывался пожизненный риск возникновения злокачественных опухолей, а также избыточный пожизненный риск возникновения онкопатологии различных органов и систем организма на основе методологии, разработанной отделением эпидемиологии и генетики рака Национального института рака США [5].

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерных программ SigmaPlot 13 и Statistica 10.0.

### Результаты и обсуждение

Известно, что риск возникновения рака после облучения остается повышенным в течение, по крайней мере, пятидесяти лет, т. е., фактически до конца жизни человека. Отсюда речь при оценке вероятности этой патологии должна идти о пожизненном риске.

В примененном алгоритме расчета рисков, в том числе, как самого избыточного риска, так и неопределенностей, использован метод моделирования Монте-Карло. Дело в том, что интервалы неопределенности являются ключевым компонентом подхода из-за различных допущений, которые используются в таких расчетах (значения доз, экстраполирование данных заболеваемости раком от когорты японских жителей, пострадавших в результате бомбардировок Хиросимы и Нагасаки на заболеваемость жителей других стран, значение

латентного периода возникновения онкологической патологии) и др.

На рисунке 1 представлены данные пожизненного избыточного риска возникновения рака среди персонала женского и мужского пола разного возраста стационаров г. Минска, получивших в 2022 году суммарную эффективную дозу 0,64 мЗв.

Из представленного рисунка видно, что шансы возникновения рака у мужчин и женщин отличаются. Прежде всего различается характер кривых аппроксимации. Если в случае с пожизненным риском у женщин кривая подчиняется экспоненциальной зависимости (коэффициент детерминации COD равен 0,99), то применительно к мужчинам кривая аппроксимации подчиняется полиному четвертой степени с таким же значением COD. В возрасте 25 лет шансы возникновения онкопатологии несколько выше у женщин при почти одинаковой неопределенности, в возрасте 30 лет они сравниваются. Затем остаются выше в когорте мужчин. С учетом неопределенностей шансы заболеть онкологической патологией

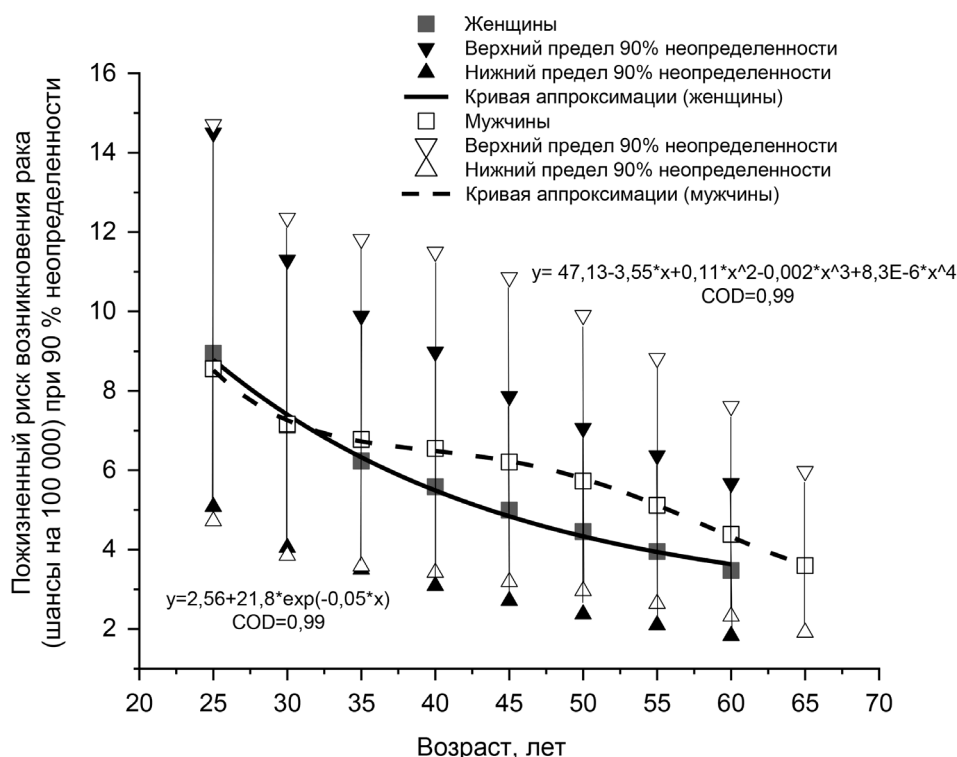


Рисунок 1. Пожизненный избыточный риск возникновения рака (шансы на 100 000) при 90 % неопределенности среди персонала лиц мужского и женского пола стационаров г. Минска

в возрасте 25 лет составляют 5–15 для женщин и 5–14 для мужчин на 100 000 населения. При этом, с возрастом, как и ожидалось, значение избыточного риска уменьшается как у мужчин, так и у женщин.

Особый интерес представляет оценка избыточного пожизненного риска в отношении появления онкопатологии отдельных органов. На рисунках 2 и 3 представлены эти данные. Для того, чтобы не перегружать рисунки, на них показаны данные расчетов только для значений риска.

Интересен анализ полученных данных. Так наибольшие значения избыточного риска возникновения рака у женщин касаются возможности появления онкопатологии молочной железы, легких, а также появление опухолей в других, не оговоренных в данном исследовании случаях. Вероятность возникновения рака молочной железы резко снижается с возрастом у женщин. Менее резкое снижение риска харак-

терно для рака легких и опухолей других органов. Для всех других органов и систем риск с возрастом остается почти постоянным.

У мужчин, относящихся к категории «персонал», выявляется три группы органов, у которых шансы на появление рака примерно равны. Это кишечник, легкие, мочевого пузыря и, как у когорты женщин, риск возникновения рака других органов. При этом как в одном, так и в другом случае, шансы на пожизненное возникновение рака в этих органах значительно выше в молодом возрасте. Вместе в тем отчетливо видно, что в некоторых органах риск возникновения рака невелик. Сюда относятся пищевод, прямая кишка, поджелудочная железа, почки и щитовидная железа. Наибольшая тенденция к снижению риска онкозаболеваемости свойственна категории других органов и систем, которые выше не перечислены. В меньшей степени это

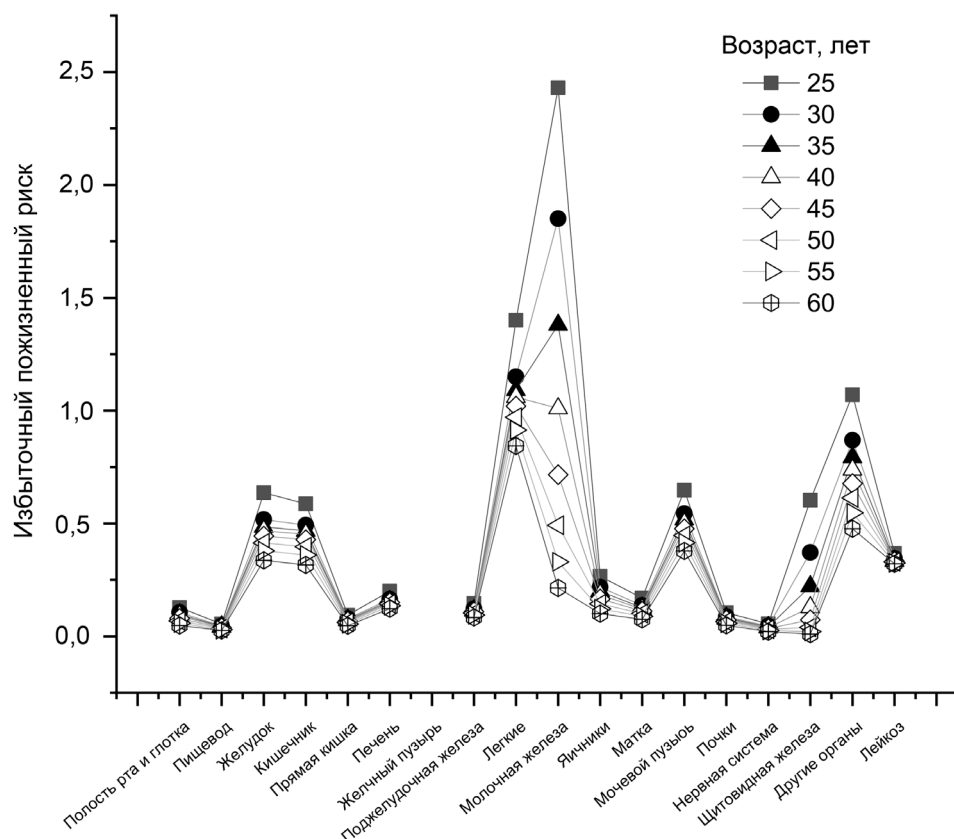


Рисунок 2. Избыточный пожизненный риск возникновения рака органов и систем среди женщин рентгенодиагностических отделений г. Минска при годовой эффективной дозе 0,64 мЗв (шансы на 100 000)

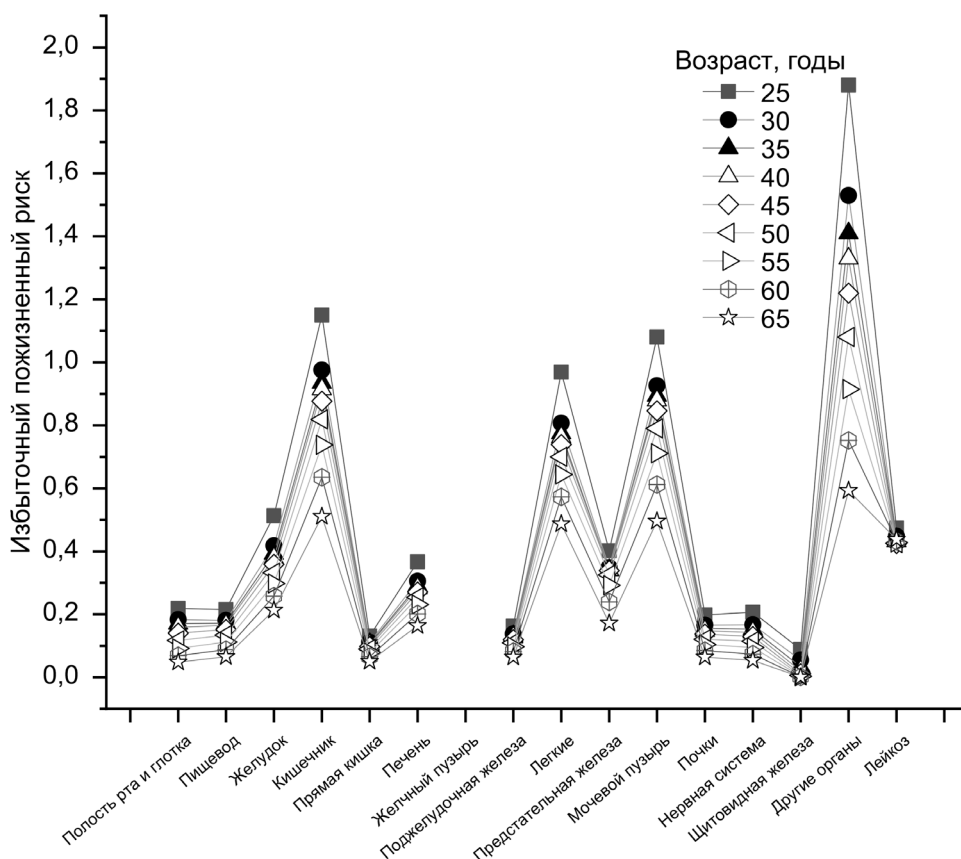


Рисунок 3. Избыточный пожизненный риск возникновения рака органов и систем среди мужчин рентгенодиагностических отделений г. Минска при годовой эффективной дозе 0,64 мЗв (шансы на 100 000)

явление характерно относительно риска онкопатологии кишечника, мочевого пузыря и легких. Вероятность возникновения рака в других органах остается почти постоянной для всех возрастов. Наиболее стабилен риск во всех возрастах для заболеваний крови – лейкоза. Эти данные совпадают с данными американских исследователей [6]. На когорте, состоящей из 76 415 сотрудников диагностических отделений, им удалось показать, что вероятность появления рака щитовидной железы очень мала.

Примерно такие же данные были получены корейскими исследователями [7]. Ими был зарегистрирован повышенный риск рака кишечника среди мужчин, сотрудников радиодиагностических отделений.

Анализируя полученные данные можно заключить, что рассчитанные значения

избыточного пожизненного риска невелики по своим значениям. Это обусловлено, прежде всего, низкими значениями эффективных доз, которые формируются у профессионалов в процессе их практической деятельности. Однако, следует учитывать, и это было указано выше, в данном исследовании нами были проанализированы избыточные пожизненные риски в результате однократного облучения источниками рентгеновского облучения. В процессе трудовой деятельности риски будут суммироваться и, следовательно, будут повышаться и шансы на возникновение этих заболеваний.

С учетом этого большое значение должна иметь правильно организованная диспансеризация лиц, которые относятся к категории «персонал», особенно в начале их трудовой деятельности. Это подразумевает возможно более раннее выявление пато-

логии у мужчин со стороны желудочно-кишечного тракта, легких, мочевого пузыря. У лиц женского пола акцент должен быть сделан на состояние молочных желез, а также, как и у лиц мужского пола, предотвращения появления патологии со стороны легких.

### Литература

1. *Evaluation of medical exposure to ionizing radiation. UNSCEAR 2020/2021 Report to the General Assembly. V.1 Scientific Annex A.* – 2002. – P. 354.

2. *Fu-Ru, Wang, Qiao-Qiao Fangz, Wei-Ming Tang et al. Nested Case-control Study of Occupational Radiation Exposure and Breast and Esophagus Cancer Risk among Medical Diagnostic X Ray Workers in Jiangsu of China // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* – 2015. – Vol. 16, № 11. – P. 4699–4704.

3. *Won Jin, Lee, Seulki Ko, Ye Jin Bang et al. Occupational radiation exposure and cancer incidence in a cohort of diagnostic medical radiation workers in South Korea. Occupational and Environmental Medicine.* – 2021. – Vol. 78, № 12. – P. 876–883.

4. *Boice, J. D, Mandel J. S, Doody M. M., Breast cancer among radiologic technologists // JAMA.* – 1995. – Vol. 274, № 5. – P. 394–401.

5. *Berrington de Gonzalez, A., Apostoaei A., Lene H. S. RadRAT: A Radiation Risk Assessment Tool for Lifetime Cancer Risk Projection // J Radiol Prot.* – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 1–23.

6. *Little, M., Lim H., Friesen M. et al. Assessment of thyroid cancer risk associated with radiation dose from personal diagnostic examinations in a cohort study of US radiologic technologists followed 1983–2014 // BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, № 5. – P. 1–9.

7. *Kyung-Hwa, Choi, Mina Ha, Won Jin Lee et al. Cancer Risk in Diagnostic Radiation Workers in Korea from 1996–2002 // International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 314–327.

### References

1. *Evaluation of medical exposure to ionizing radiation. UNSCEAR 2020/2021 Report to the General Assembly. V.1 Scientific Annex A.* – 2002. – P. 354.

2. *Fu-Ru, Wang, Qiao-Qiao Fangz, Wei-Ming Tang et al. Nested Case-control Study of Occupational Radiation Exposure and Breast and Esophagus Cancer Risk among Medical Diagnostic X Ray Workers in Jiangsu of China. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* – 2015. – Vol. 16, № 11. – P. 4699–4704.

3. *Won Jin, Lee, Seulki Ko, Ye Jin Bang et al. Occupational radiation exposure and cancer incidence in a cohort of diagnostic medical radiation workers in South Korea. Occupational and Environmental Medicine.* – 2021. – Vol. 78, № 12. – P. 876–883.

4. *Boice, J. D., Mandel J. S., Doody M. M. Breast cancer among radiologic technologists // JAMA.* – 1995. – Vol. 274, № 5. – P. 394–401.

5. *Berrington de Gonzalez, A., Apostoaei A., Lene H. S. RadRAT: A Radiation Risk Assessment Tool for Lifetime Cancer Risk Projection // J Radiol Prot.* – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 1–23.

6. *Little, M., Lim H., Friesen M. et al. Assessment of thyroid cancer risk associated with radiation dose from personal diagnostic examinations in a cohort study of US radiologic technologists followed 1983–2014 // BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8, № 5. – P. 1–9.

7. *Kyung-Hwa, Choi, Mina Ha, Won Jin Lee et al. Cancer Risk in Diagnostic Radiation Workers in Korea from 1996–2002 // International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 314–327.

Поступила 04.07.2023 г.

Р. С. Мехтиева

## ТОПОГРАФИЯ СЕПТ В ОБЛАСТИ ДНА ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Цель** исследования — выявить частоту встречаемости, размеры и локализацию септ в области нижней стенки верхнечелюстной пазухи при наличии боковых зубов верхней челюсти.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) 150 пациентов (295 верхнечелюстных пазух).

**Результаты.** Костные перегородки верхнечелюстной пазухи были идентифицированы у 43,3 % пациентов в области нижней стенки 98 из 295 пазух (33,2 %). Большинство септ (112 из 122) располагались вертикально во фронтальной плоскости (медиально-латерально). В 49,2 % случаев они обнаруживались в области первого и второго верхних моляров. Протяженность септ варьировала от 2,5 мм до 17,31 мм ( $6,58 \pm 3,18$  мм). Полные септы, разделяющие пазуху на относительно изолированные участки, обнаружены в 19,4 % случаев.

**Заключение.** Установление с помощью КЛКТ топографии септ в области нижней стенки верхнечелюстной пазухи на этапе планирования открытого синус-лифтинга должно способствовать снижению интра- и послеоперационных осложнений этой операции.

**Ключевые слова:** верхнечелюстная пазуха, септы верхнечелюстной пазухи, конусно-лучевая компьютерная томография.

R. S. Mekhtiev

## TOPOGRAPHY OF SEPTA OF THE MAXILLARY SINUS FLOOR

**The aim** of the study was to establish the prevalence, size and location of maxillary sinus septa in patients with a dentate posterior maxilla.

**Materials and methods.** The data of cone-beam computed tomography of 150 dental patients (295 maxillary sinuses) were analyzed.

**Results.** Maxillary sinus septa were identified in 43.3 % of patients inside 98 of 295 sinuses (33.2 %). The most common orientation of septa was medio-lateral for a number of 112 from 122 (91.8 %). Septa were most common (49.2 %) in the region of the first and second maxillary molars. The mean size of septa was  $6.58 \pm 3.18$  mm (range 2.5–17.31 mm). Complete septa (dividing the sinus into two relatively separated cavities) were identified in 19.4 % of cases.

**Conclusion.** Detection of the topography of maxillary sinus septa by using cone-beam computed tomography is essential when planning sinus augmentation procedures in order to avoid unnecessary intra- and postoperative complications.

**Key words:** maxillary sinus, maxillary sinus septa, cone-beam computed tomography.

В боковых отделах верхней челюсти после удаления премоляров и/или моляров происходит резорбция альвеолярной кости, что ведет к увеличению объема

верхнечелюстной пазухи (ВЧП) за счет смещения ее нижней стенки в сторону альвеолярного гребня [9]. Остаточная высота и/или ширина альвеолярной кости могут быть

недостаточны для установки дентальных имплантатов [6]. Методом выбора в таких случаях является аугментация костной ткани альвеолярного отростка. Процедура аугментации в качестве одного из этапов включает отслоение мембраны Шнайдера от костной ткани дна пазухи с обязательным сохранением ее целостности [6, 9].

Наличие костных возвышений (септ) в области дна пазухи является риском перфорации мембраны во время этой операции, что может вызвать затруднение приживления костного трансплантата [4]. Irinakis и др. [4] зафиксировали факт перфорации мембраны Шнайдера при проведении операции открытого синус-лифтинга в 44,7 % пазух с септами в области их нижней стенки. Авторы распределили септы соответственно их ориентации, выделив вертикальные септы, располагающиеся в медиально-латеральном направлении, вертикальные септы, ориентированные в переднезаднем направлении, а также горизонтальные септы.

Согласно литературным данным септы встречаются у 21,6–69 % пациентов в 14–58 % пазух [5]. В большинстве случаев (88,4–98,4 %) в пазухах обнаруживается одна септа, в то время как множественные септы (2 и более) встречаются только в 1,6–15,4 % пазух [5, 10].

Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) в настоящее время является наиболее информативным, относительно безопасным и доступным методом изучения костей лицевого скелета, который позволяет оценить анатомические особенности верхнечелюстной пазухи, в том числе ориентацию и высоту септ на уровне отсут-

ствующих зубов, в области которых планируется увеличение объема костной ткани.

**Цель** исследования – выявить частоту встречаемости, размеры и локализацию септ в области нижней стенки верхнечелюстной пазухи при наличии боковых зубов верхней челюсти.

### Материалы и методы

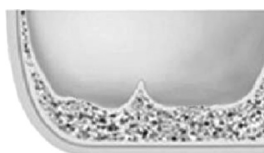
Изучены данные КЛКТ 150 пациентов (69 мужчин и 81 женщина; средний возраст ( $M \pm SD$ ) –  $31,8 \pm 10,2$  года). Критериями включения в исследование были: 1) отсутствие оперативных вмешательств и травм в области верхней челюсти; 2) наличие верхних боковых зубов (от первого премоляра до второго моляра включительно). Всего было проанализировано 295 верхнечелюстных пазух.

Конусно-лучевая компьютерная томография производилась на аппарате GALILEOS GAX5 (Sirona, Bensheim, Germany). Изучались аксиальные, панорамные и форматированные поперечные томограммы с использованием программного обеспечения GALILEOS Viewer. Рентгенологическое исследование также выполнялось на аппарате ProMax 3D Max («Planmeca Oy», Finland). Изучались фронтальные, аксиальные и сагиттальные сканы с использованием программного обеспечения Planmeca Romexis.

Септы в области дна верхнечелюстной пазухи были распределены по типам согласно Sigaroudi et al. [8] (наиболее распространенные варианты проиллюстрированы в таблице 1). Каждому типу соответствует балл, определяющий риск перфорации мембраны Шнайдера.

Таблица 1. Классификация септ верхнечелюстной пазухи

| Тип | Описание                                   | Риск перфорации мембраны Шнайдера: 0 – низкий риск, 1 – умеренный риск, 2 – высокий риск |
|-----|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | Одиночная короткая септа дна ВЧП (до 3 мм) | 0                                                                                        |



Окончание таблицы 1

| Тип | Описание                                                                                          | Риск перфорации мембраны Шнайдера: 0 – низкий риск, 1 – умеренный риск, 2 – высокий риск |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| II  | Множественные короткие вертикальные септы дна ВЧП                                                 | 0                                                                                        |
| III | Одиночная высокая (3 и более мм) вертикальная септа дна ВЧП                                       | 1                                                                                        |
| IV  | Множественные (2 и более) высокие вертикальные септы дна ВЧП                                      | 2                                                                                        |
| V   | Неполная горизонтальная септа, отходящая от медиальной или латеральной стенки ВЧП                 | 0                                                                                        |
| VI  | Полная вертикальная септа, разделяющая пазуху на относительно изолированные друг от друга участки | 0                                                                                        |

## Результаты и обсуждение

122 септы были обнаружены у 43,3 % пациентов в области нижней стенки 33,2 % пазух. У 33 пациентов (22 %) септы были выявлены с двух сторон. У мужчин септы обнаружены в 42,0 % случаев в 33,3 % пазух. У женщин септы обнаружены в 44,4 % случаев в 33,1 % пазух. В левой и правой пазухах было обнаружено 59 септ (48,4 %) и 63 септы (51,6 %) соответственно. Не выявлено статистически значимых гендерных различий в частоте встречаемости септ верхнечелюстной пазухи, а также в зависимости от стороны их расположения ( $p > 0,05$ ).

Большинство костных перегородок (91,8 % от общего количества септ) располагались вертикально, направляясь медиально-латерально (корональные септы;

рисунок 1). Реже обнаруживались вертикальные костные перегородки, которые ориентировались в переднезаднем направлении (сагиттальные септы; 4,1 %) и горизонтальные септы (4,1 %). Такое распределение согласуется с результатами исследований других авторов [1, 4, 5, 7, 9], которые отметили корональные септы в 70,8–93,8 % случаев.

Одиночные септы обнаружены в 76 пазухах (77,6 % пазух с септами), 2 септы выявлены в 20 пазухах (20,4 %; рисунок 4), и только в двух пазухах обнаружено по 3 септы дна ВЧП (2,0 %). Alhumaidan [1] также отметил, что чаще всего в пазухах обнаруживается одна септа.

Процентное распределение типов септ среди всех пазух с септами указано на рисунке 2.



Рисунок 1. КЛКТ, сагиттальный (А) и аксиальный (Б) сканы; 3Д реконструкция: вид сбоку (В) и сверху (Г). Вертикальные септы дна верхнечелюстной пазухи (стрелки)

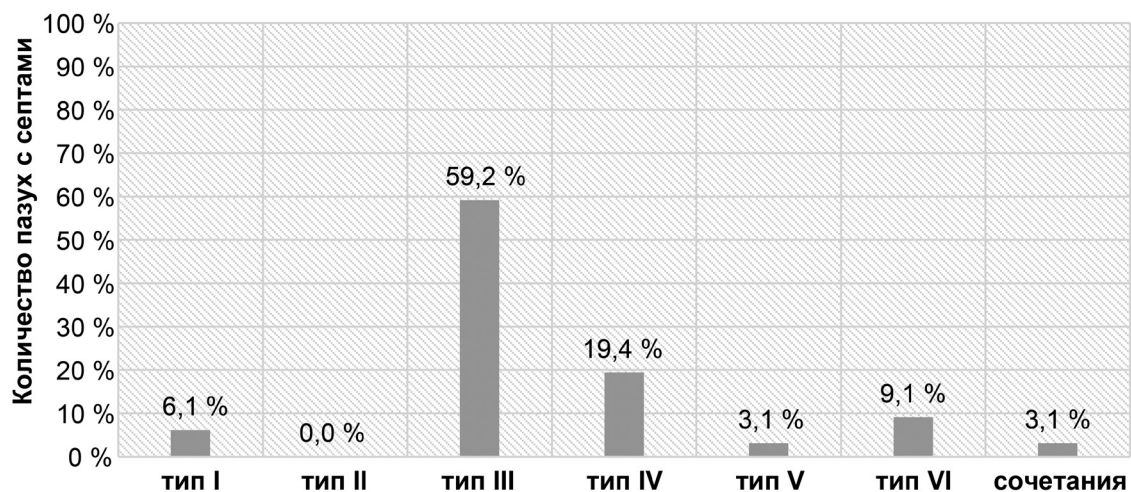


Рисунок 2. Варианты расположения септ в области дна верхнечелюстной пазухи (по Sigaroudi et al. [8])

На уровне премоляров было обнаружено 34 септы (27,9 %), 60 септ (49,2 %) – на уровне первого и второго моляров, 28 септ (22,9 %) были выявлены на уровне третьего моляра. Большинство перегородок

располагалось на уровне первого и второго моляров, что совпадает с данными большинства авторов [1, 6, 7], которые отметили такую локализацию септ в 37,2–59,4 % случаев. В то же время

Krennmair [5] 70 % септ обнаружили в области дна верхнечелюстной пазухи на уровне премоляров.

Большая часть септ, обнаруженных нами, выступали в пазуху на небольшую высоту. Их протяженность варьировала от 2,5 мм и до 17,31 мм ( $6,58 \pm 3,18$  мм). При этом не обнаружено статистически значимых различий этого морфометрического показателя у мужчин и женщин ( $p > 0,05$ ), что согласуется с данными литературы [1]. В 19 пазухах (тип IV, 19,4 %) обнаружено по одной септе, разделяющей ее на два относительно изолированных отдела. В таких обособленных участках верхнечелюстной пазухи возможна локализация изолированного очага воспаления в связи с наруше-

нием мукоцилиарного клиренса [3] (рисунок 3).

Место локализации и высоту септ необходимо учитывать при проведении открытого синус-лифтинга в связи с возможным развитием интра- и послеоперационных осложнений. Так, наличие костных септ в области нижней стенки пазухи увеличивает риск перфорации ее слизистой оболочки во время операции. С другой стороны, наличие костного возвышения в зоне имплантации позволяет вставить имплантат достаточной длины непосредственно в основание септы, не перфорируя при этом нижнюю стенку пазухи [2] (рисунок 4).

Наиболее распространенным вариантом септ ВЧП оказался тип III, при котором

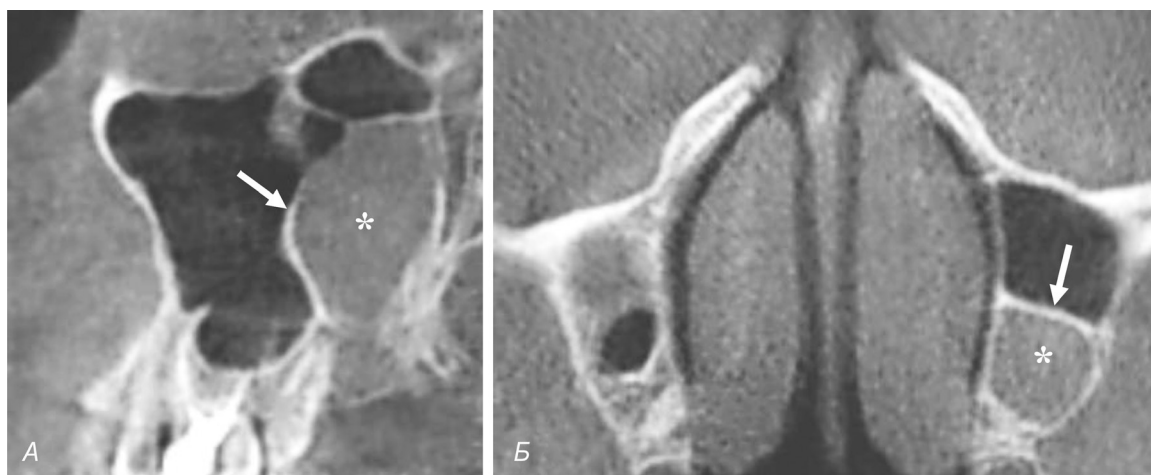


Рисунок 3. КЛКТ, сагиттальный (А) и аксиальный (Б) сканы. В обособленном за счет неполной вертикальной корональной септы (стрелка) участке верхнечелюстной пазухи локализован изолированный очаг воспаления (звездочка)

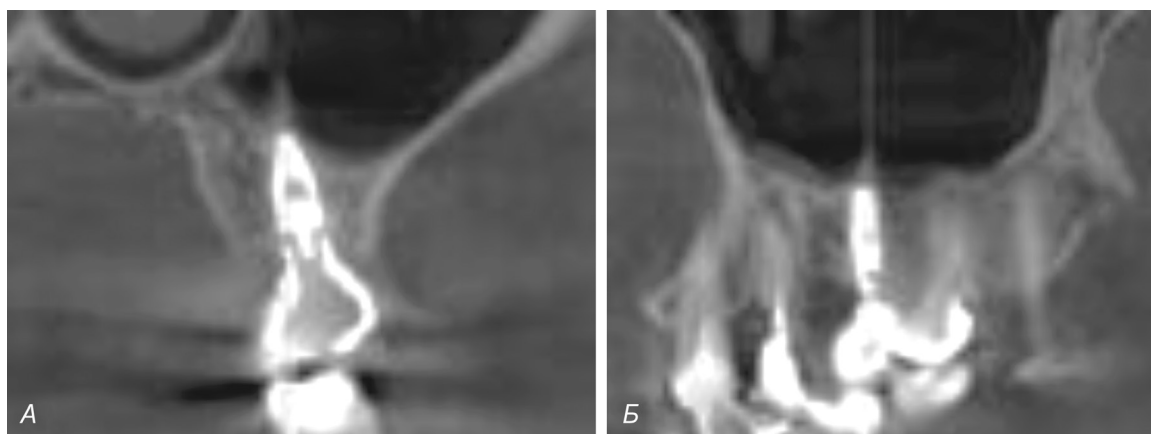


Рисунок 4. КЛКТ, фронтальный (А) и сагиттальный (Б) сканы. Верхушка имплантата установлена в основание септы верхнечелюстной пазухи на уровне второго премоляра

две и более высокие вертикальные септы находятся в области дна пазухи. Такой вариант расположения костных перегородок ВЧП авторы связывают со средним риском перфорации мембраны Шнайдера, что следует учитывать при проведении операции синус-лифтинга [1, 8].

Септы ограничивают участки пазухи, сообщающиеся друг с другом и самостоятельно дренирующиеся в средний носовой ход. На КЛКТ-сканах септы в области дна верхнечелюстной пазухи обнаружены у 43,3 % пациентов (в 33,2 % верхнечелюстных пазух). Большинство септ ориентировались медиально-латерально и располагались на уровне первого и второго моляров. Протяженность септ составила  $6,58 \pm 3,18$  мм. Полные септы, соединяющие верхнюю и нижнюю стенки пазухи, обнаружены в 19,4 % случаев.

Установление с помощью КЛКТ топографии септ в области нижней стенки верхнечелюстной пазухи на этапе планирования открытого синус-лифтинга должно способствовать снижению интра- и послеоперационных осложнений этой операции.

## Литература

1. *Alhumaidan, G., Eltahir M. A., Shaikh S. S.* Retrospective analysis of maxillary sinus septa – A cone beam computed tomography study // *Saudi Dental Journal*. – 2021. – Vol. 33, № 7. – P. 467–473.
2. *Dragan, E., Odri G. A., Melian G., Haba D., Olszewski R.* Three-Dimensional Evaluation of Maxillary Sinus Septa for Implant Placement. *Medical Science Monitor*. – 2017. – № 23. – P. 1394–1400.
3. *Iizuka, N., Kawashima Y., Tokunaga S., Ito K., Hara Y., Hirahara N., Sawada E., Sekiya K., Kaneda T.* Forms of Maxillary Sinus with Septa can Cause by Mucosal Thickening of Maxillary Sinus: Computed Tomographic Study. *International Journal of Oral-Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 57–61.
4. *Irinakis, T., Dabuleanu V., Aldahlawi S.* Complications During Maxillary Sinus Augmentation Associated with Interfering Septa: A New Classification of Septa // *The Open Dentistry Journal*. – 2017. – № 11. – P. 140–150.
5. *Krennmair, G., Ulm C. W., Lugmayr H., Solar P.* The incidence, location, and height of maxillary sinus septa in the edentulous and dentate maxilla //

*Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 1999. – Vol. 57, № 6. – P. 667–671.

6. *Neugebauer, J., Ritter L., Mischkowski R. A., Dreiseidler T., Scherer P., Ketterle M., Rothamel D., Zöller J. E.* Evaluation of maxillary sinus anatomy by cone-beam CT prior to sinus floor elevation // *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*. – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 258–265.

7. *Pommer, B., Ulm C., Lorenzoni M., Palmer R., Watzek G., Zechner W.* Prevalence, location and morphology of maxillary sinus septa: systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2012. – Vol. 39, № 8. – P. 769–773.

8. *Sigaroudi, A. K., Kajan Z. D., Rastgar S., Asli H. N.* Frequency of different maxillary sinus septal patterns found on cone-beam computed tomography and predicting the associated risk of sinus membrane perforation during sinus lifting // *Imaging Science in Dentistry*. – 2017. – Vol. 47, № 4. – P. 261–267.

9. *Tadinada, A., Jalali E., Al-Salman W., Jambhekar S., Katechia B., Almas K.* Prevalence of bony septa, antral pathology, and dimensions of the maxillary sinus from a sinus augmentation perspective: A retrospective cone-beam computed tomography study // *Imaging science in dentistry*. – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 109–115.

10. *Velásquez-Plata, D., Hovey L. R., Peach C. C., Alder M. E.* Maxillary sinus septa: a 3-dimensional computerized tomographic scan analysis // *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. – 2002. – Vol. 77, № 6. – P. 854–860.

## References

1. *Alhumaidan, G., Eltahir M. A., Shaikh S. S.* Retrospective analysis of maxillary sinus septa – A cone beam computed tomography study // *Saudi Dental Journal*. – 2021. – Vol. 33, № 7. – P. 467–473.
2. *Dragan, E., Odri G. A., Melian G., Haba D., Olszewski R.* Three-Dimensional Evaluation of Maxillary Sinus Septa for Implant Placement. *Medical Science Monitor*. – 2017. – № 23. – P. 1394–1400.
3. *Iizuka, N., Kawashima Y., Tokunaga S., Ito K., Hara Y., Hirahara N., Sawada E., Sekiya K., Kaneda T.* Forms of Maxillary Sinus with Septa can Cause by Mucosal Thickening of Maxillary Sinus: Computed Tomographic Study // *International Journal of Oral-Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 57–61.
4. *Irinakis, T., Dabuleanu V., Aldahlawi S.* Complications During Maxillary Sinus Augmentation Associated with Interfering Septa: A New Classification of Septa // *The Open Dentistry Journal*. – 2017. – № 11. – P. 140–150.
5. *Krennmair, G., Ulm C. W., Lugmayr H., Solar P.* The incidence, location, and height of maxillary sinus septa in the edentulous and dentate maxilla //

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 1999. – Vol. 57, № 6. – P. 667–671.

6. Neugebauer, J., Ritter L., Mischkowski R. A., Dreiseidler T., Scherer P., Ketterle M., Rothamel D., Zöller J. E. Evaluation of maxillary sinus anatomy by cone-beam CT prior to sinus floor elevation // International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 258–265.

7. Pommer, B., Ulm C., Lorenzoni M., Palmer R., Watzek G., Zechner W. Prevalence, location and morphology of maxillary sinus septa: systematic review and meta-analysis // Journal of Clinical Periodontology. – 2012. – Vol. 39, № 8. – P. 769–773.

8. Sigaroudi, A. K., Kajan Z. D., Rastgar S., Asli H. N. Frequency of different maxillary sinus septal patterns found on cone-beam computed tomography and predicting the associated risk of sinus membrane

perforation during sinus lifting // Imaging Science in Dentistry. – 2017. – Vol. 47, № 4. – P. 261–267.

9. Tadinada, A., Jalali E., Al-Salman W., Jambhekar S., Katechia B., Almas K. Prevalence of bony septa, antral pathology, and dimensions of the maxillary sinus from a sinus augmentation perspective: A retrospective cone-beam computed tomography study // Imaging science in dentistry. – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 109–115.

10. Velásquez-Plata, D., Hovey L. R., Peach C. C., Alder M. E. Maxillary sinus septa: a 3-dimensional computerized tomographic scan analysis // The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2002. – Vol. 77, № 6. – P. 854–860.

Поступила 18.07.2023 г.

О. Н. Петровская<sup>1</sup>, М. И. Римжа<sup>1</sup>, Л. В. Золотухина<sup>2</sup>

## ЧАСТОТА ВЫПОЛНЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ ПРОЦЕДУР У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ИСХОДОМ ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи  
г. Минска»<sup>2</sup>

По результатам анализа 1616 медицинских карт взрослых (старше 18 лет) пациентов с ожогами, выписавшихся после стационарного лечения в удовлетворительном состоянии, и 83 — с неблагоприятным исходом травмы, установлено, что в общей структуре выполненных медицинских процедур наибольшее число приходится на рентгенологические исследования (39,6 %), меньшее на некрэктомию (18,6 %) и дермопластику (15,0 %), причем доля указанных процедур статистически значимо больше у выписавшихся лиц. У пострадавших с неблагоприятным исходом травмы в структуре вмешательств с лечебной целью преобладает удельный вес катетеризаций центральных вен и мочевого пузыря, интубаций, бронхоскопий, фиброгастродуоденоскопий. У пациентов этой же группы частота и кратность выполнения как диагностических, так и лечебных процедур значительно выше из-за более обширных и глубоких повреждений наружных покровов пламенем у подавляющего большинства (92,8 %) пострадавших.

**Ключевые слова:** ожоги, исход травмы, медицинские процедуры.

O. N. Petrovskaya, M. I. Rimzha, L. V. Zolotukhina

## FREQUENCY OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT PROCEDURES IN PATIENTS WITH DIFFERENT BURN INJURY OUTCOMES

Based on the results of the analysis of 1616 medical records of adult (over 18 years old) patients with burns who were discharged after inpatient treatment in a satisfactory condition, and 83 with an unfavorable outcome of the injury, it was found that in the general structure of medical procedures performed, the largest number accounted for x-ray examinations (39.6 %), less for necrectomy (18.6 %) and dermoplasty (15.0 %), and the proportion of these procedures is statistically significantly higher in discharged persons. In patients with an unfavorable outcome of injury, the proportion of central vein and bladder catheterizations, intubations, bronchoscopy, fibrogastroduodenoscopy prevails in the structure of interventions for therapeutic purposes. In patients of the same group, the frequency and frequency of performing both diagnostic and therapeutic procedures is much higher due to more extensive and deep damage to the outer integument by the flame in the vast majority (92.8 %) of the victims.

**Key words:** burns, injury outcome, medical procedures.

Клиническое течение ожогов требует проведения комплекса инструментальных диагностических исследований (рентгеноскопия, фиброгастродуоденоскопия) и лечебных процедур (некрэктомия, дермопластика, ампутация и др.). Рентге-

носкопия позволяет выявлять патологические изменения в легких (микроэмболия, ателектаз, интерстициальный и альвеолярный отек, пневмония), особенно часто возникающие при поражении дыхательных путей, а также очаги остеонекроза при глу-

боких ранах [4, 9, 12]. Локализацию, распространенность и глубину повреждения продуктами горения слизистой оболочки дыхательных путей, а также возможность проводить их санацию обеспечивает бронхоскопия [8, 11]. Трахеотомия показана для проведения эндотрахеальных вмешательств [3, 13]. Наиболее часто проводимое при ожогах хирургическое удаление нежизнеспособных тканей наружных покровов (некрэктомия), как правило, предшествует дермопластике [5]. При обширных ожогах, препятствующих доступу к периферическим кровеносным сосудам, катетеры для инфузии лекарственных препаратов и компонентов крови устанавливаются в центральные вены [6, 10]. Лицам, находящимся на длительном постельном режиме, показана катетеризация мочевого пузыря. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) позволяет диагностировать кровотечения из острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта у пострадавших с обширными и глубокими ранами наружных покровов [1, 2]. Таким образом, лицам с ожогами выполняется ряд диагностических и лечебных вмешательств, частота выполнения которых у пострадавших, выписавшихся из стационара после лечения, в сравнении с пациентами с неблагоприятным исходом травмы представляет несомненную научную и практическую значимость, что и стало основанием для выполнения данного исследования.

**Цель** исследования: определить частоту выполнения отдельных диагностических и лечебных процедур у пациентов с разным исходом ожоговой травмы.

### Материал и методы

Основу исследования составил сравнительный анализ двух групп взрослых пациентов (18 лет и старше) с ожогами, находившихся на стационарном лечении в специализированном отделении учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска. В первую группу вошли 1616 пострадавших, выписавшихся после лечения

в удовлетворительном состоянии (благоприятный исход), во вторую – 83 человека с неблагоприятным исходом травмы. В ходе исследования сравнивали структуру и частоту выполнения диагностических (рентгеноскопия, ФГДС) и лечебных (некрэктомия, дермопластика, ампутация, катетеризация центральных вен и мочевого пузыря, трахеотомия, интубация трахеи) процедур. Статистическая обработка включала определение относительных показателей ( $p$ ) с ошибками выборки ( $Sp$ ) по  $t$ -критерию Стьюдента при уровне значимости  $P < 0,05$ , а также значений медианы ( $Me$ ) с 25 % и 75 % квантилями ( $Q_{25\%}$  и  $Q_{75\%}$ ) и интерквартильными размахами ( $IQR = Q_{75\%} - Q_{25\%}$ ).

### Результаты и обсуждение

Из общего количества (2133) выполненных у 1699 пациентов в стационарных условиях процедур, наибольшее число (845 или  $39,6 \pm 1,0\%$ ) пришлось на рентгенологические исследования. Хирургических вмешательств по удалению нежизнеспособных тканей (некрэктомия) проведено 396 ( $18,6 \pm 0,8\%$ ), дермопластик – 321 или  $15,0 \pm 0,8\%$ . На долю катетеризаций мочевого пузыря (МП) пришлось 211 манипуляций ( $9,9 \pm 0,6\%$ ), центральных вен (ЦВ) – 128 ( $6,0 \pm 0,4\%$ ). Бронхоскопий проведено 85 ( $4,0 \pm 0,3\%$ ), интубаций трахеи – 86 ( $4,0 \pm 0,3\%$ ), ФГДС – 29 ( $1,4 \pm 0,3\%$ ). Количество трахеотомий и ампутаций было одинаковым (по 16 вмешательств) или по  $0,8 \pm 0,2\%$  (рисунок 1).

В целом 1616 пострадавшим с положительным результатом лечения выполнена 1621 процедура, а 83 с неблагоприятным исходом – 512, что в отношении на одного пациента составило, соответственно, 1:1,0 и 1:6,2. При сравнении удельного веса отдельных манипуляций в разрезе анализируемых групп установлено, что в ходе лечения выписавшихся в последующем пациентов статистически значимо большими оказались доли рентгенологических исследований, некрэктомии и дермопластики, а у пострадавших с неблагоприятным

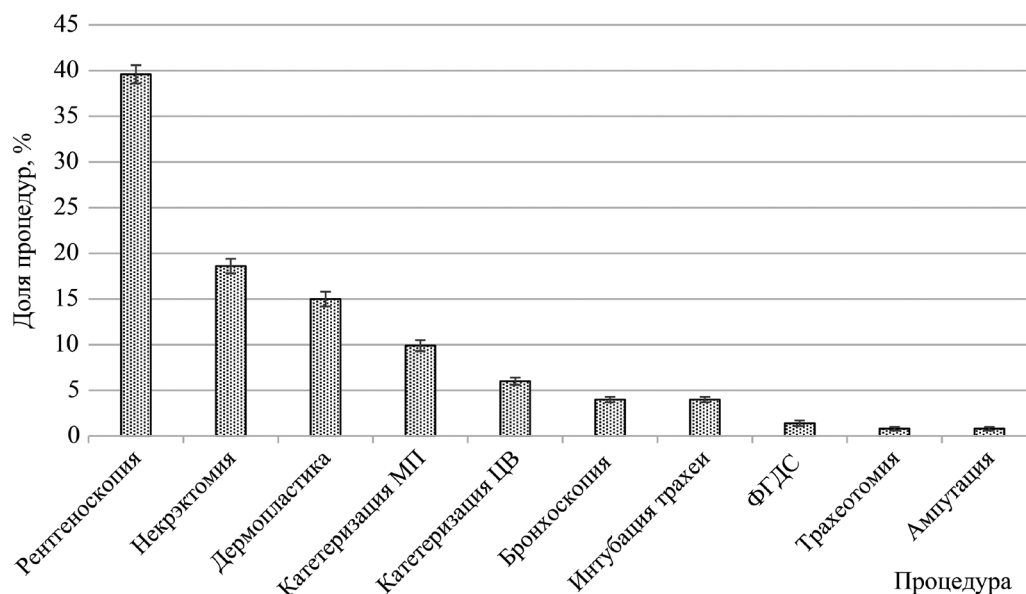


Рисунок 1. Доля (%) выполненных диагностических и лечебных процедур у пациентов с ожогами

исходом – катетеризации центральных вен и мочевыводящих путей, интубации трахеи, бронхоскопии, ФГДС (таблица 1).

Кроме удельного веса отдельных манипуляций, рассчитанных от общего числа, важным показателем является частота их выполнения применительно к конкретным объемам выборочных совокупностей пациентов. В ходе сравнения полученных интенсивных величин установлено, что у лиц с неблагоприятным исходом травмы все процедуры, за исключением ампутаций, выполнялись статистически значимо чаще, чем у выписавшихся с положительной динамикой после лечения, в том числе: трахеотомия – в 301 раз, интубация тра-

хеи – в 238, ФГДС – в 40,1 раза, катетеризация центральных вен – в 23,4, катетеризация МП – в 12,4, бронхоскопия – в 31,9, ампутация – в 6,0, некрэктомия – в 3,6, дермопластика – в 3,3, рентгеноскопия – в 2,1 раза. Из 83 пострадавших с неблагоприятным исходом травмы у 15 ( $18,1 \pm 4,2$  %) выполнена трахеотомия, в то время как из 1616 выздоровевших – только у одного пациента ( $0,06 \pm 0,06$  %), таблица 2.

В сравниваемых группах травмированных различия касались не только частоты выполнения отдельных медицинских вмешательств, но и кратности их проведения. В частности, из 335 некрэктомий у лиц с положительным результатом лечения, 281 вы-

Таблица 1. Доля (абс. и  $p \pm Sp$  %) отдельных процедур у пациентов с разным исходом травмы

| Процедура                     | Количество процедур у пациентов с исходом травмы |                 |                   |                   | P      |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|--------|
|                               | благоприятным                                    | неблагоприятным | благоприятным     | неблагоприятным   |        |
|                               | абс.                                             |                 | p ± Sp %          |                   |        |
| Рентгеноскопия                | 764                                              | 81              | <b>47,1 ± 1,2</b> | 15,8 ± 1,6        | <0,001 |
| Некрэктомия                   | 335                                              | 61              | <b>20,6 ± 1,0</b> | 11,9 ± 1,4        | <0,001 |
| Дермопластика                 | 274                                              | 47              | <b>16,9 ± 1,9</b> | 9,2 ± 1,3         | <0,001 |
| Катетеризация мочевого пузыря | 129                                              | 82              | 8,0 ± 0,7         | <b>16,0 ± 1,6</b> | <0,001 |
| Катетеризация центральных вен | 58                                               | 70              | 3,6 ± 0,5         | <b>13,7 ± 1,5</b> | <0,001 |
| Интубация                     | 7                                                | 79              | 0,4 ± 0,2         | <b>15,4 ± 1,6</b> | <0,001 |
| Бронхоскопия                  | 32                                               | 53              | 2,0 ± 0,3         | <b>10,4 ± 1,3</b> | <0,001 |
| ФГДС                          | 9                                                | 20              | 0,6 ± 0,2         | <b>3,9 ± 0,9</b>  | <0,001 |
| Трахеотомия                   | 1                                                | 15              | 0,06 ± 0,06       | 2,9 ± 0,7         | –      |
| Ампутация                     | 12                                               | 4               | 0,7 ± 0,2         | 0,8 ± 0,4         | >0,05  |
| Всего:                        | 1621                                             | 512             | 100,0             | 100,0             |        |

Таблица 2. Частота (абс. и  $p \pm Sp$  %) выполнения лечебных и диагностических процедур (от общего числа пациентов с разным исходом травмы)

| Процедура                     | Количество процедур у пациентов с исходом травмы |                 |               |                   | P      |
|-------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------|---------------|-------------------|--------|
|                               | благоприятным                                    | неблагоприятным | благоприятным | неблагоприятным   |        |
|                               | абс.                                             |                 | p ± Sp %      |                   |        |
| Рентгеноскопия                | 764                                              | 81              | 47,3 ± 1,2    | <b>15,8 ± 1,6</b> | <0,001 |
| Некрэктомия                   | 335                                              | 61              | 20,7 ± 1,0    | <b>11,9 ± 1,4</b> | <0,001 |
| Дермопластика                 | 274                                              | 47              | 16,9 ± 1,9    | <b>9,2 ± 1,3</b>  | <0,001 |
| Катетеризация мочевого пузыря | 129                                              | 82              | 8,0 ± 0,7     | <b>16,0 ± 1,6</b> | <0,001 |
| Катетеризация центральных вен | 58                                               | 70              | 3,6 ± 0,5     | <b>13,7 ± 1,5</b> | <0,001 |
| Интубация                     | 7                                                | 79              | 0,4 ± 0,2     | <b>15,4 ± 1,6</b> | <0,001 |
| Бронхоскопия                  | 32                                               | 53              | 2,0 ± 0,3     | <b>10,4 ± 1,3</b> | <0,001 |
| ФГДС                          | 9                                                | 20              | 0,6 ± 0,2     | <b>3,9 ± 0,9</b>  | <0,001 |
| Трахеотомия                   | 1                                                | 15              | 0,06 ± 0,06   | <b>2,9 ± 0,7</b>  | –      |
| Ампутация                     | 12                                               | 4               | 0,7 ± 0,2     | 0,8 ± 0,4         | >0,05  |

полнена один раз, в то время как из 61 пациента с неблагоприятным исходом – у 32, что в относительных показателях составило  $83,8 \pm 2,0$  % и  $52,5 \pm 6,3$  ( $P < 0,001$ ), т. е. в последней группе в  $47,5 \pm 6,3$  % случаев данное хирургическое вмешательство проводилось многократно. Аналогичная закономерность отмечена и применительно к дермопластике: из 274 трансплантаций кожи в первой группе она разово выполнена у 216 человек ( $78,8 \pm 2,5$  %), а из 47 во второй группе – у 23 ( $48,9 \pm 7,3$  %), т. е. в 1,6 раза реже ( $P < 0,001$ ). Рентгенологических исследований выздоровевшим проведено 764, в том числе 729 однократно, а лицам с неблагоприятным исходом травмы соответственно 81 и 30, что в относительных показателях составило  $95,4 \pm 0,8$  % и  $37,0 \pm 5,4$  % ( $P < 0,001$ ), т. е. больше половины ( $63,0 \pm 5,4$  %) пациентов второй группы нуждались в дополнительных обследованиях. Продолжительность ежедневных инфузий в течение более 8 суток через катетеры, установленные в центральные вены, получили 17 выздоровевших из 58, а среди лиц с неблагоприятным исходом – 45 из 70 ( $29,3 \pm 6,0$  % и  $64,3 \pm 5,7$  % соответственно;  $P < 0,001$ ), т. е. во второй группе было в 2,2 раза больше пострадавших, которым потребовалась столь продолжительное внутривенное введение препаратов.

Частота выполнения лечебных и диагностических процедур оказалась обусловле-

на тяжестью клинического течения травмы из-за обширности и глубины раневых поверхностей. В частности, у лиц с неблагоприятным исходом лечения медианная площадь поражения наружных покровов составила 35,3 % от поверхности тела ( $Me = 35,3$ ;  $Q_{25} \% = 17,7$ ;  $Q_{75} \% = 52,9$ ), в то время как у выписавшихся после лечения в 11 раз меньше ( $Me = 3,3$ ;  $Q_{25} \% = 1,7$ ;  $Q_{75} \% = 5,0$ ) при соответствующих интерквартильных размахах (IQR) 17,6 % и 3,3 %. Схожая ситуация наблюдалась и при дефекте тканей площадью более 10 % от поверхности тела: среди пострадавших с неблагоприятным исходом таких пациентов было 76 из 83 ( $91,6 \pm 3,0$  %), а в группе выздоровевших – 214 из 1616 ( $13,2 \pm 0,8$  %), т. е. в 6,9 раза меньше. То же касается глубины повреждения тканей: из 83 пострадавших с неблагоприятным исходом травмы у 73 диагностирована наиболее тяжелая IV степень ожога, а из 1616 выздоровевших – у 240, что в относительных показателях составило, соответственно,  $87,9 \pm 3,6$  % и  $14,9 \pm 0,9$  % ( $P < 0,001$ ).

Наиболее обширные и глубокие раны вызывает пламя [7]. При сравнении частоты пострадавших от данного термического агента установлено, что среди пациентов с неблагоприятным исходом ожог пламенем получили 77 человек ( $92,8 \pm 2,8$  %), что в 3 раза больше ( $P < 0,001$ ), чем у выписавшихся после лечения в удовлетво-

рительном состоянии ( $30,6 \pm 1,1$  % или у 495 человек из 1616).

Таким образом, среди пациентов с разным исходом травмы отмечаются существенные различия по частоте выполнения диагностических и лечебных процедур, зависимость от площади и глубины поражения наружных покровов и количества пострадавших от пламени как наиболее опасного термического фактора.

### Выводы

1. В ходе лечения пациентов с ожогами в условиях специализированного отделения в общей структуре выполненных медицинских вмешательств наибольшая доля приходится на рентгеноскопию (39,6 %), меньше на некрэктомию (18,6 %) и дермопластику (15,0 %).

2. У пациентов, выписавшихся в удовлетворительном состоянии, удельный вес рентгенологических исследований, некрэктомий и дермопаластик был статистически значительно больше, чем у лиц с неблагоприятным исходом травмы, у которых, в свою очередь, преобладали катетеризации центральных вен и мочевого пузыря, интубации, бронхоскопии, ФГДС.

3. Частота выполнения всего спектра указанных медицинских вмешательств у пациентов с неблагоприятным исходом была статистически значительно большей из-за обширных и глубоких ожогов, вызванных пламенем у подавляющего большинства (92,8 %) пострадавших.

### Литература

1. Абдурахманов, М. М. Изучение частоты кровотечений из острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта в разные периоды ожоговой болезни [Электронный ресурс] / М. М. Абдурахманов, Ф. О. Темиров, З. Х. Куватов, С. М. Сандов // Комбустиология. – 2021. – № 65–66. – URL: <http://combustiology.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot/1> (дата обращения 24.05.2023).

2. Ахмедов, А. И., Фаязов А. Д. Прогнозирование развития острого гастродуоденального осложнения у тяжело обожженных [Электронный ресурс] // Комбустиология. – 2022. – № 67–68. – URL:

<http://combustiology.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot/> (дата обращения 24.05.2023).

3. Ахмедов, М. Г. Показания к трахеостомии у больных с термоингаляционной травмой [Электронный ресурс] / М. Г. Ахмедов, Ю. А. Джамалудинов, Д. М. Ахмедов // Комбустиология. – 2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiology.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 11.08.2023).

4. Береснева, Э. А., Барина М. В. Возможности и значение рентгенологического метода выявления пневмонии при изолированной ингаляционной травме // Термические поражения и их последствия: сборник научных трудов V съезда комбустиологов России. – М., 2017. – С. 75.

5. Бесчастнов, В. В. Современные подходы к техническим аспектам свободной аутодермопластики / В. В. Бесчастнов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – № 1. – С. 59–69.

6. Бобровников, А. Э., Крутиков М. Г. Анализ эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и кровотечений из них у пострадавших с ожогами [Электронный ресурс] // Комбустиология. – 2016. – № 56–57. – URL: <http://combustiology.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 24.05.2023).

7. Даминов, Ф. А. Желудочно-кишечные кровотечения у обожженных [Электронный ресурс] / Ф. А. Даминов, Х. К. Карабаев, К. Р. Тагаев [и др.] // Комбустиология. – 2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiology.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 11.08.2023).

8. Калентьева, Л. А., Фролов А. П., Чашина А. В. Профилактика тромбгеморрагических осложнений при ожоговой болезни [Электронный ресурс] // Комбустиология. – 2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiology.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 24.05.2023).

9. Панютин, Д. А., Кошадзе Т. К. Хирургическое лечение глубоких ожоговых ран [Электронный ресурс] // Комбустиология. – 2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiology.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 24.05.2023).

10. Петровская, О. Н., Римжа М. И., Золотухина Л. В. Эпидемиологические особенности ожогов у лиц, травмированных в состоянии опьянения // Военная медицина. – 2018. – № 3. – С. 66–71.

11. Ташкинов, Н. В. Значение диагностической фибробронхоскопии при термоингаляционных поражениях у больных с тяжелой ожоговой травмой / Н. В. Ташкинов, Л. А. Мухамедова, А. Н. Тупикин, Н. В. Гараева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 36–38.

12. Шакиров, Б. М. Рентгенологическая картина костно-суставного аппарата при последствиях ожога стопы [Электронный ресурс] // Комбустиология. –

2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 24.05.2023).

13. Юрова, Ю. В., Крылов П. К. Современные проблемы гемотрансфузий в лечении пациентов с термической травмой [Электронный ресурс] // Комбустиология. – 2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 24.05.2023).

14. Kollef, M. N. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1396–1405.

15. Latt, M. J., Connell D. J. The plain chest radiograf after acute smoke inhalation // Clin. Radiol. – 1988. – Vol. 39, № 1. – P. 33–37.

16. Onishi, S. Indications of early intubation for patients with inhalation injury / S. Onishi, A. Osuka, Y. Kuroki, M. Ueyama // Acute Med. Surg. – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 278–285.

## References

1. Abduraxmanov, M. M. Izuchenie chastoty krovotечenij iz ostryx e`rozij i yazv zheludochno-kishechnogo trakta v razny`e periody` ozhogovoj bolezni [Electronic resource] / M. M. Abduraxmanov, F. O. Temirov, Z. X. Kuvatov, S. M. Sandov // Kombustiologiya. – 2021. – № 65–66. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot/1> (data obrashheniya 24.05.2023).

2. Axmedov, A. I., Fayazov A. D. Prognozirovaniye razvitiya ostrogo gastroduodenalnogo oslozhneniya u tyazhelo obozhzhennyx [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2022. – № 67–68. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot/> (data obrashheniya 24.05.2023).

3. Axmedov, M. G. Pokazaniya k traxeostomii u bolnyx s termoingalyacionnoj travmoj [Electronic resource] / M. G. Axmedov, Yu. A. Dzhamaludinov, D. M. Axmedov // Kombustiologiya. – 2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 11.08.2023).

4. Beresneva, E. A., Barinova M. V. Vozmozhnosti i znachenie rentgenologicheskogo metoda vy`yavleniya pnevmonii pri izolirovannoj ingalyacionnoj travme // Termicheskie porazheniya i ix posledstviya: sbornik nauchnyx trudov V s`ezda kombustilogov Rossii. – M., 2017. – S. 75.

5. Beschastnov, V. V. Sovremennye podhody k texnicheskim aspektam svobodnoj autodermaplastiki / V. V. Beschastnov [et al.] // Vestnik e`ksperimental`noj i klinicheskoy xirurgii. – 2018. – № 1. – S. 59–69.

6. Bobrovnikov, A. E., Krutikov M. G. Analiz e`rozivno-yazvennyx porazhenij zheludochno-kishechnogo trakta

i krovotечenij iz nix u postradavshix s ozhogami [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2016. – № 56–57. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 24.05.2023).

7. Daminov, F. A. Zheludochno-kishechnye krovotечeniya u obozhzhennyx [Electronic resource] / F. A. Daminov, X. K. Karabaev, K. R. Tagaev [et al.] // Kombustiologiya. – 2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 11.08.2023).

8. Kalent`eva, L. A., Frolov A. P., Chashina A. V. Profilaktika trombogemorragicheskix oslozhnenij pri ozhogovoj bolezni [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 24.05.2023).

9. Panyutin, D. A., Koshadze T. K. Xirurgicheskoe lechenie glubokix ozhogovyx ran [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 24.05.2023).

10. Petrovskaya, O. N., Rimzha M. I., Zolotuxina L. V. E`pidemiologicheskie osobennosti ozhogov u licz, travmirovannyx v sostoyanii op`yaneniya // Voennaya medicina. – 2018. – № 3. – S. 66–71.

11. Tashkinov, N. V. Znachenie diagnosticheskoy fibrobronxoskopii pri termoingalyacionnyx porazheniyax u bolnyx s tyazhelej ozhogovoj travmoj / N. V. Tashkinov, L. A. Muxamedova, A. N. Tupikin, N. V. Garaeva // Dal`nevostochny`j medicinskij zhurnal. – 2013. – № 4. – S. 36–38.

12. Shakirov, B. M. Rentgenologicheskaya kartina kostno-sustavnogo apparata pri posledstviyax ozhoga stopy` [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 24.05.2023).

13. Yurova, Yu. V., Krylov P. K. Sovremennye problemy` gemotransfuzij v lechenii pacientov s termicheskoy travmoj [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2017. – № 59–60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 24.05.2023).

14. Kollef, M. N. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1396–1405.

15. Latt, M. J., Connell D. J. The plain chest radiograf after acute smoke inhalation // Clin. Radiol. – 1988. – Vol. 39, № 1. – P. 33–37.

16. Onishi, S. Indications of early intubation for patients with inhalation injury / S. Onishi, A. Osuka, Y. Kuroki, M. Ueyama // Acute Med. Surg. – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 278–285.

Поступила 21.06.2023 г.

*А. М. Пожарицкий, А. П. Головацкий, А. В. Буравский*

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПЕРАЦИИ ПО ЛИХТЕНШТЕЙНУ И ТОТАЛЬНОЙ ЭКСТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ПЛАСТИКИ ПРИ ПАХОВЫХ ГРЫЖАХ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ОТДАЛЕННОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Паховая грыжа является одной из наиболее распространенных хирургических патологий. При всем многообразии методов герниопластики, имеющих в арсенале хирурга, идеального способа операции не придумано до сих пор. Современные тенденции заставляют оценивать оперативные методы лечения с новой стороны — послеоперационного качества жизни пациента. Цель работы: оценить эффективность операции по Лихтенштейну и тотальной экстраперитонеальной пластики при паховых грыжах через призму отдаленного послеоперационного качества жизни пациентов. В ходе исследования было получено и изучено 429 заполненных опросников оценки качества жизни мужчин SF-36 (The Short Form-36), из которых  $n_1 = 80$  имели паховую грыжу и нуждались в плановой операции,  $n_2 = 288$  не имели грыжевого дефекта (условно здоровые); в сроки 3–6 месяцев после герниопластики (по Лихтенштейну либо тотальная экстраперитонеальная пластика) был повторно анкетирован 61 пациент. В результате анализа полученных данных у мужчин с паховыми грыжами отмечено значимое снижение психологического компонента здоровья по сравнению с условно здоровыми лицами; через 3–6 месяцев после операции физический компонент здоровья стал значимо выше ( $p < 0,001$ ) и не зависел от варианта герниопластики.

**Ключевые слова:** паховая грыжа, герниопластика, качество жизни.

*A. M. Pozharytski, A. P. Golovatski, A. V. Buravsky*

## **COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE PATIENT'S QUALITY OF LIFE AFTER HERNIOPLASTY USING THE LICHTENSTEIN METHOD AND TOTAL EXTRAPERITONEAL PLASTY**

Inguinal hernia is one of the most common surgical pathologies. With all the variety of hernioplasty methods available in the surgeon's arsenal, the ideal method of operation has not yet been invented. Modern trends force us to evaluate surgical methods of treatment from a new perspective — the postoperative quality of life of the patient. The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of the Lichtenstein operation and total extraperitoneal plasty for inguinal hernias through the prism of the long-term postoperative quality of life of the patients. 429 completed questionnaires for assessing the quality of life of men SF-36 (The Short Form-36) were received and studied. Of these,  $n_1 = 80$  had an inguinal hernia and needed elective surgery,  $n_2 = 288$  did not have a hernia defect (conditionally healthy); within 3–6 months after hernioplasty (using the Lichtenstein method or total extraperitoneal plasty), 61 patients were re-questioned. The results of the analysis showed that men with inguinal hernias had a significant decrease in the psychological

*component of health compared to apparently healthy individuals; 3–6 months after the operation, the physical component of health became significantly higher ( $p < 0.001$ ) and did not depend on the type of hernioplasty.*

**Key words:** *inguinal hernia, hernioplasty, quality of life.*

Паховая грыжа является одной из наиболее распространенных хирургических патологий, поражающей, по разным данным от 5 до 10 % населения трудоспособного возраста [1]. Этим обусловлен факт крайне широкого распространения операций по грыжесечению и пластике грыжевых ворот в стационарах общехирургического профиля. Важно отметить, что данная патология в первую очередь поражает мужское население (по литературным данным соотношение паховых грыж между мужчинами и женщинами может составлять до 9:1 соответственно [2]), что является следствием особенностей анатомического строения пахового канала: у мужчин он короче и шире, а входное и выходное грыжевые отверстия расположены ближе друг к другу. Кроме того, мужчинам свойственно выполнение более тяжелой физической работы, что чаще приводит к несоответствию величины внутрибрюшного давления силе мышц передней брюшной стенки и способствует формированию грыжевого дефекта.

Предложено большое количество самых разнообразных методов лечения паховых грыж, однако радикальными являются только хирургические. «Золотым стандартом» открытой герниопластики принято считать операцию по Лихтенштейну, принцип которой состоит в установке полимерной сетки под апоневрозом наружной косой мышцы живота без натяжения окружающих тканей. В результате сохраняется адекватная подвижность фасции, мышц и апоневроза, что делает данный метод лечения более физиологичным для пациента в сравнении с натяжными пластиками [3].

«Новая эра» в герниологии была ознаменована приходом в хирургию высоких технологий. Видеоассистированные малоинвазивные методы показали себя с поло-

жительной стороны во всех направлениях хирургической науки и получили широкое распространение по всему миру. Имея меньшую травматичность и не теряя высокой эффективности, они все чаще рассматриваются в качестве альтернативы «традиционным» (открытым) способам герниопластики [4].

Малоинвазивным методом, признанным во всем мире и полюбившимся белорусским хирургам, стала тотальная экстраперитонеальная герниопластика (ТЭП), разработанная французским профессором J. Dulucq в начале 90-х годов прошлого века [5]. Суть техники сводилась к полностью внебрюшинному доступу, что должно было исключить вероятность повреждений внутренних органов и предупредить ряд осложнений, возникающих при введении инструментария в брюшную полость. Производилась инсуффляция углекислого газа в преперитонеальное пространство и фиксация эндопротеза герниостеплером к Куперовой связке.

При всем многообразии методов герниопластики, имеющихся в арсенале хирурга, идеального способа операции не придумано до сих пор. Единственное, в чем сходятся во мнении все врачи, оперирующие паховые грыжи, – это необходимость в индивидуальном подходе в каждом конкретном случае [6]. С этим сложно спорить, ведь на выбор того или иного метода может влиять вариабельность грыжевого дефекта, размер грыжи, общее состояние пациента, наличие осложнений и многое другое. Однако, в связи с большим количеством методов лечения, на первое место начал выходить совершенно другой фактор, а именно качество жизни пациента после операции. Данная тенденция уже длительное время главенствует на западе [7], постепенно проникая и в наше здравоохранение.

нение. Кроме того, широкий доступ к любой, в том числе и узкоспециализированной медицинской информации, позволяет пациенту вести с лечащим врачом дискуссию о выборе варианта операции. Перечисленные новые веяния в хирургии заставляют оценивать оперативные методы лечения с новой стороны – послеоперационного качества жизни пациента. На данный момент одним из лучших способов такой оценки является анкетирование пациентов через разные промежутки времени после операции путем заполнения опросника SF-36 (The Short Form-36). Данный опросник одобрен и рекомендован Всемирной организацией здравоохранения как стандартизированный и универсальный метод оценки эффективности того или иного способа лечения [8].

**Цель исследования:** оценить эффективность операции по Лихтенштейну и тотальной экстрAPERитонеальной пластики при паховых грыжах через призму отдаленного послеоперационного качества жизни пациентов.

## Материалы и методы

Ретроспективно-проспективное исследование проводилось на базе учреждений здравоохранения «4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко», «5-я городская клиническая больница», «6-я городская клиническая больница» г. Минска в 2022 году. Всех пациентов ( $N = 368$ ) разделили на две группы: 1 группа ( $n_1 = 80$ ) – мужчины, имеющие паховую грыжу и нуждающиеся в хирургическом лечении, 2 группа ( $n_2 = 288$ ) – условно здоровые мужчины (не имеющие грыжевого дефекта). Пациенты обеих групп заполнили опросник оценки качества жизни, форма SF-36 (The Short Form-36). Группы не имели значимых различий по возрасту: средний возраст пациентов первой группы – 51,5 (42–59) лет и второй группы – 52 (46–56) лет (рисунок 1).

Затем из тех пациентов, которые поступили на плановое оперативное вмешательство, была сформирована отдельная группа из 61 человека – 52 (44–59) лет. Пациенты из этой группы повторно заполнили

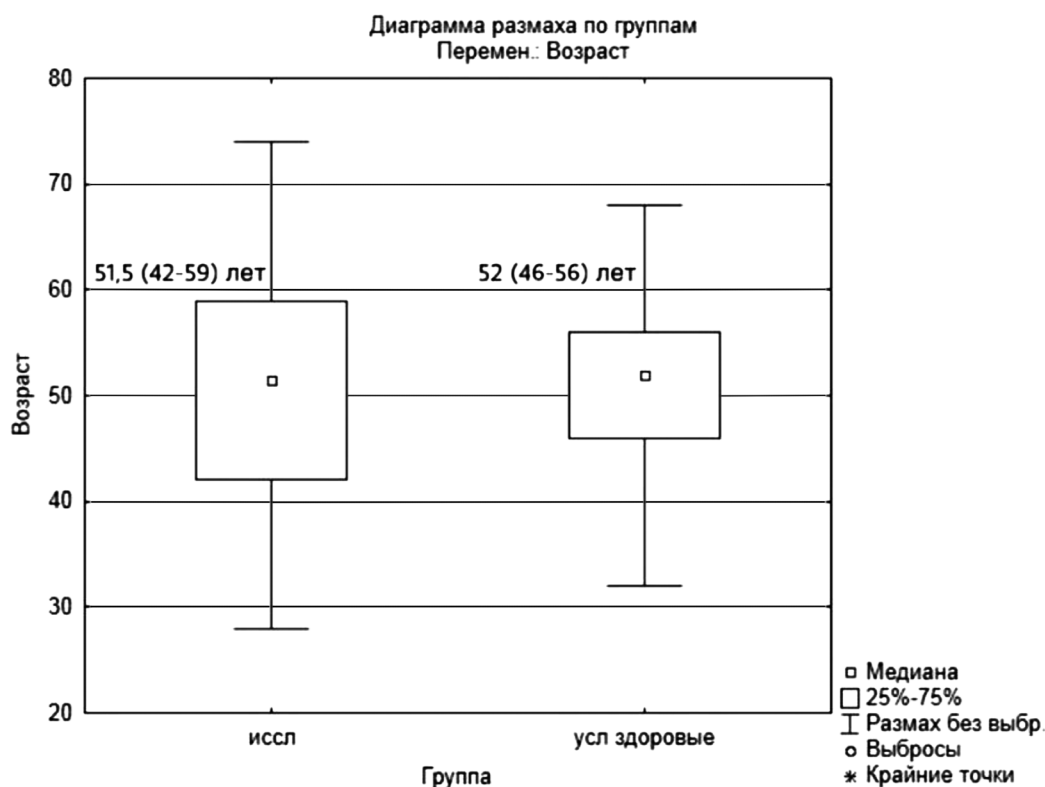


Рисунок 1. Возраст пациентов исследуемых групп

опросник SF-36 через 3–6 месяцев после операции с целью определения эффективности оперативного вмешательства путем оценки их качества жизни. 25 мужчинам данной группы – 49 (44–57) лет была выполнена операция по Лихтенштейну, а 36 пациентам – 52,5 (43,5–62) лет была выполнена операция по ТЭП-методике. Таким образом, в ходе работы было получено и изучено 429 заполненных опросников оценки качества жизни пациентов, форма SF-36 (The Short Form-36).

Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование (РФ), интенсивность боли (ИБ), общее состояние здоровья (ОЗС), жизненная активность (ЖА), социальное функционирование (СФ), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РФЭС) и психическое здоровье (ПЗ). Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по данной шкале. Шкалы группируются в два показателя: физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья (таблица 1).

Полученные данные статистически обработаны с использованием пакета программ Microsoft Excel и Statsoft Statistica 10.0 методом вариационной статистики с помощью критерия Манна-Уитни (U), критерия Вилкоксона (T) и однофакторного дисперсионного анализа. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В первую очередь в 1 и 2 группах сравнивался физический компонент здоровья, а также 4 шкалы опросника, которые составляют данный компонент. Несмотря на то, что в целом физический компонент здоровья значимо не различался в двух группах, с помощью U-критерия Манна-Уитни было обнаружено статистически значимое различие по таким его компонентам, как физическое функционирование, ролевое функционирование и общее состояние здоровья. Значения показателей по данным шкалам были значимо выше у условно здоровых пациентов (таблица 2).

Далее в этих двух группах было проведено сравнение психологического компонента здоровья и 4 шкал опросника, которые составляют этот компонент. С помощью U-критерия Манна-Уитни определено, что психологический компонент здоровья статистически значимо выше у условно здоровых мужчин. Также установлено, что жизненная активность, социальное функционирование и психическое здоровье значимо выше у условно здоровых пациентов (таблица 3).

Учитывая тот факт, что по некоторым шкалам опросника SF-36 имело место значимое различие между двумя группами пациентов, а по некоторым шкалам оно отсутствовало, дополнительно определили долю влияния изучаемой патологии на величину показателя качества жизни в целом. С помощью однофакторного дисперсионного анализа было установлено,

Таблица 1. Структура опросника SF-36

| Условное обозначение | Название шкалы                                                   | Компонент здоровья |
|----------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------|
| ФФ                   | Физическое функционирование                                      | Физический         |
| РФ                   | Ролевое функционирование                                         |                    |
| ИБ                   | Интенсивность боли                                               |                    |
| ОЗС                  | Общее состояние здоровья                                         |                    |
| ЖА                   | Жизненная активность                                             | Психологический    |
| СФ                   | Социальное функционирование                                      |                    |
| РФЭС                 | Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием |                    |
| ПЗ                   | Психическое здоровье                                             |                    |

Таблица 2. Значения показателей физического компонента здоровья

| Показатель | Условно здоровые пациенты |        |   |       | Пациенты с паховыми грыжами |        |   |       | Статистическая значимость различий |
|------------|---------------------------|--------|---|-------|-----------------------------|--------|---|-------|------------------------------------|
|            | Me                        | (25 %) | – | 75 %) | Me                          | (25 %) | – | 75 %) |                                    |
| ФКЗ        | 52                        | 46     | – | 56    | 53                          | 46     | – | 58    | –                                  |
| ФФ         | 85                        | 70     | – | 95    | 75                          | 70     | – | 88    | $U = 8812; p < 0,001$              |
| РФ         | 100                       | 50     | – | 100   | 50                          | 25     | – | 75    | $U = 5681,5; p < 0,001$            |
| ИБ         | 62                        | 42     | – | 80    | 64                          | 52     | – | 74    | –                                  |
| ОЗС        | 45                        | 39     | – | 57    | 27                          | 17     | – | 39    | $U = 4076; p < 0,001$              |

Таблица 3. Значения показателей психологического компонента здоровья

| Показатель | Условно здоровые пациенты |        |   |       | Пациенты с паховыми грыжами |        |   |       | Статистическая значимость различий |
|------------|---------------------------|--------|---|-------|-----------------------------|--------|---|-------|------------------------------------|
|            | Me                        | (25 %) | – | 75 %) | Me                          | (25 %) | – | 75 %) |                                    |
| ПКЗ        | 47                        | 40     | – | 54    | 42                          | 39     | – | 45    | $U = 6920; p < 0,001$              |
| ЖА         | 50                        | 37     | – | 65    | 35                          | 30     | – | 45    | $U = 6289,5; p < 0,001$            |
| СФ         | 63                        | 50     | – | 88    | 56                          | 38     | – | 75    | $U = 9443,5; p < 0,001$            |
| РФЭС       | 88                        | 63     | – | 100   | 67                          | 67     | – | 100   | –                                  |
| ПЗ         | 64                        | 52     | – | 72    | 56                          | 52     | – | 60    | $U = 7304; p < 0,001$              |

что доля влияния данной патологии на величину показателей качества жизни составила 49,8 % ( $p < 0,01$ ).

Затем была проведена обработка данных отдельной группы, включающей 61 пациента, которые повторно заполнили опросник SF-36 после операции. У этих пациентов мы сравнили все параметры оценки качества жизни до и после проведенного планового оперативного вмешательства. Сначала также был исследован физический компонент здоровья и четыре шкалы опросника, составляющие его.

На основании анализа критерия Вилкоксона было установлено, что физический компонент здоровья значимо выше у лиц после оперативного вмешательства ( $T = 85,0$ ;  $Z = 6,2$ ;  $p < 0,001$ ). Также определено, что физическое функционирование ( $T = 105,0$ ;  $Z = 5,5$ ;  $p < 0,001$ ), ролевое функционирование ( $T = 59,0$ ;  $Z = 5,7$ ;  $p < 0,001$ ) и интенсивность боли ( $T = 181,0$ ;  $Z = 5,3$ ;  $p < 0,001$ ) значимо выше, а общее состояние здоровья ( $T = 446,0$ ;  $Z = 3,5$ ;  $p < 0,001$ ), наоборот, значимо ниже у мужчин через 3–6 месяцев после проведенной операции.

В результате сравнения психологического компонента здоровья и четырех шкал опросника, которые составляют данный ком-

понент, было установлено, что психологический компонент здоровья значимо ниже у лиц после оперативного вмешательства ( $T = 490,0$ ;  $Z = 3,3$ ;  $p < 0,001$ ). Кроме того, было выявлено, что социальное функционирование ( $T = 32,5$ ;  $Z = 6,0$ ;  $p < 0,001$ ) и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ( $T = 252,5$ ;  $Z = 3,4$ ;  $p < 0,001$ ), значимо выше, а жизненная активность ( $T = 188,5$ ;  $Z = 4,7$ ;  $p < 0,001$ ), наоборот, значимо ниже у пациентов после операции.

Далее было выполнено сравнение результатов применения двух методов оперативного лечения – операции по Лихтенштейну и операции по ТЭП-методике. В целом, значимых различий по физическому компоненту выявлено не было, однако с помощью U-критерия Манна-Уитни было установлено статистически значимое различие по таким его параметрам, как ролевое функционирование ( $U = 5681,5$ ;  $Z = -5,7$ ;  $p < 0,001$ ) и общее состояние здоровья ( $U = 4076$ ;  $Z = -8,8$ ;  $p < 0,001$ ): показатели были значимо выше у пациентов после оперативного вмешательства по ТЭП-методике.

В результате анализа психологического компонента здоровья и его составляющих было установлено, что в целом психологи-

ческий компонент здоровья значимо не различался у пациентов после операции по Лихтенштейну и операции по ТЭП-методике. Тем не менее, с помощью U-критерия Манна-Уитни было выявлено, что социальное функционирование ( $U = 9443,5$ ;  $Z = -2,4$ ;  $p < 0,017$ ) значимо выше у пациентов после операции ТЭП, а ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ( $U = 7304$ ;  $Z = -4,9$ ;  $p < 0,001$ ), наоборот, значимо выше у пациентов после операции по Лихтенштейну.

В результате проведённого анализа 429 опросников оценки качества жизни пациентов было определено, что у мужчин с паховыми грыжами отмечено значимое снижение психологического компонента здоровья на 5 баллов по сравнению с условно здоровыми лицами. Также выявлено значимое снижение показателей качества жизни по 6 из 8 шкал опросника SF-36: физическое функционирование на 10 баллов, ролевое функционирование на 50 баллов, общее состояние здоровья на 18 баллов, жизненная активность на 15 баллов, социальное функционирование на 7 баллов и психическое здоровье на 8 баллов.

Таким образом, физическая активность (самообслуживание, ходьба, подъём по лестнице, переноска тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок) ограничена состоянием здоровья у пациентов с паховыми грыжами по сравнению с условно здоровыми пациентами, объём повседневной физической нагрузки снижен. Выполнение обычной деятельности, работы или повседневных обязанностей значительно ограничено физическим состоянием здоровья у пациентов с данной патологией. Болевой синдром оказывал существенное влияние на качество жизни пациентов, однако интенсивность боли значимо не различалась в двух исследуемых группах. Мужчины с паховыми грыжами имели меньшую сопротивляемость к болезням, гораздо ниже оценивали собственное здоровье

и перспективы лечения, а также верили в дальнейшее ухудшение общего состояния здоровья.

В ходе анализа всех показателей психологического компонента здоровья было выявлено, что физическое или эмоциональное состояние пациентов с паховыми грыжами ограничивает уровень социальной активности (общение, проведение времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе). Низкая оценка жизненной активности свидетельствовала о нарастании утомления исследуемых и наличии ощущения усталости. Эмоциональное состояние значимо не ограничивало повседневную активность мужчин, не мешало выполнению работы или другой обычной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объёма сделанной работы, снижение её качества. Более низкие показатели психического здоровья свидетельствовали о возможном наличии депрессивных, тревожных состояний, психологическом неблагополучии у пациентов с данной патологией.

Таким образом, было определено, что качество жизни у мужчин с паховыми грыжами значительно ниже, чем у условно здоровых пациентов, и на 49,8 % обусловлено наличием у них данной патологии.

В ходе проведенного исследования было установлено, что у мужчин с паховыми грыжами после оперативного вмешательства физический компонент здоровья стал значимо – на 10 баллов – выше, а психологический компонент здоровья – значимо ниже (на 3 балла) по сравнению с показателями до герниопластики. Весьма вероятно, что это связано с относительно небольшим выбранным сроком наблюдения после операции (3–6 месяцев), а также с возможным наличием других неуставленных заболеваний у пациентов, принимавших участие в исследовании. Также было определено, что после оперативного вмешательства показатели качества жизни опросника

SF-36 стали значимо выше по пяти шкалам из восьми: физическое функционирование – на 15 баллов, ролевое функционирование – на 50 баллов, интенсивность боли – на 16 баллов, социальное функционирование – на 38 баллов; также значимо выше стало ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. В то же время по двум шкалам опросника SF-36 показатели качества жизни стали значимо ниже у пациентов после операции: общее состояние здоровья – на 10 баллов – и жизненная активность – на 5 баллов.

В результате сравнительного анализа было установлено, что у мужчин с паховыми грыжами после оперативного вмешательства по ТЭП-методике показатели качества жизни по трем из восьми шкал опросника SF-36 были значимо выше (ролевое функционирование, общее состояние здоровья, социальное функционирование), а ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – напротив, было значимо выше после операции по Лихтенштейну. Несмотря на то, что по некоторым шкалам опросника SF-36 есть значимое различие между сравниваемыми группами пациентов, физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья значимо не отличались у мужчин после операции по Лихтенштейну и операции по ТЭП-методике. Таким образом, после проведенной разносторонней оценки параметров качества жизни пациентов, можно сделать вывод о том, что с этой точки зрения пока трудно однозначно рекомендовать использовать определенный метод герниопластики, но данный вопрос, безусловно, требует дальнейшего изучения, в том числе и с увеличением объема выборки.

### Выводы

1. У мужчин с паховыми грыжами отмечено значимое снижение психологического компонента здоровья по сравнению с услов-

но здоровыми лицами, а влияние наличия грыжевого дефекта на величину показателей качества жизни в целом составило 49,8 % ( $p < 0,01$ ).

2. Независимо от типа проведенной пациенту с паховой грыжей операции физический компонент здоровья стал значимо выше ( $p < 0,001$ ), а психологический компонент здоровья – значимо ниже ( $p < 0,001$ ) по сравнению с параметрами до операции.

3. Физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья значимо не отличались у мужчин после операции по Лихтенштейну и операции по ТЭП-методике.

### Литература

1. *Surgical treatment of postherniorrhaphy neuropathic inguinodynia: triple neurectomy with proximal end implantation* / P. K. Amid, D. F. Sterling, S. T. Dawson [et al.] // *Contemporary Surg.* – 2013. – № 6. – P. 276–280.
2. *Results of postoperative clinical examination of inguinal hernia after three years* / E. M. Cahlin, L. D. Weiss, J. S. Paul // *Acta. Chir. Stand.* – 2018. – № 6. – P. 421–426.
3. *Lichtenstein Patch versus Shouldice Technik bei primaeren Leistenhernien mit hoher Rezidivgefaehrduug* / M. Kux, N. Fuchsjaeger, A. Feichter // *Chirurg.* – 2014. – № 5. – P. 59–62.
4. *A randomized, controlled, clinical study of laparoscopic vs open tension-free inguinal hernia repair* / A. M. Paganini, P. P. Robbe, C. E. Boorsma [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – № 12. – P. 979–986.
5. *Occult hernias detected by laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: a prospective study* / J. L. Dulucq, P. Wintringer, A. Mahajna // *Hernia.* – 2011. – № 4. – P. 399–402.
6. *Closure methods for laparotomy incisions for preventing incisional hernias and other wound complications* / S. V. Patel, D. D. Paskar, R. L. Nelson [et al.] // *Med. Surg.* – 2017. – № 5. – P. 181–192.
7. *Quality of life philosophy I. Quality of life, happiness, and meaning in life* / S. Ventegodt, N. J. Andersen, J. Merrick [et al.] // *JSS.* – 2010. – № 1. – P. 141–147.
8. *Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care* / J. E. Brazier, R. Harper, N. M. Jones [et al.] // *BMJ.* – 2012. – № 4. – P. 305–317.

## References

1. *Surgical treatment of postherniorrathy neuropathic inguinodynia: triple neurectomy with proximal end implantation* / P. K. Amid, D. F. Sterling, S. T. Dawson [et al.] // *Contemporary Surg.* – 2013. – № 6. – P. 276–280.
2. *Results of postoperative clinical examination of inguinal hernia after three years* / E. M. Cahlin, L. D. Weiss, J. S. Paul // *Acta. Chir. Stand.* – 2018. – № 6. – P. 421–426.
3. *Lichtenstein Patch versus Shouldice Technik bei primaeren Leistenhernien mit hoher Rezidivgefaehrdung* / M. Kux, N. Fuchsjaeger, A. Feichter // *Chirurg.* – 2014. – № 5. – P. 59–62.
4. *A randomized, controlled, clinical study of laparoscopic vs open tension-free inguinal hernia repair* / A. M. Paganini, P. P. Robbe, C. E. Boorsma [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2016. – № 12. – P. 979–986.
5. *Occult hernias detected by laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: a prospective study* / J. L. Dulucq, P. Wintringer, A. Mahajna // *Hernia.* – 2011. – № 4. – P. 399–402.
6. *Closure methods for laparotomy incisions for preventing incisional hernias and other wound complications* / S. V. Patel, D. D. Paskar, R. L. Nelson [et al.] // *Med. Surg.* – 2017. – № 5. – P. 181–192.
7. *Quality of life philosophy I. Quality of life, happiness, and meaning in life* / S. Ventegodt, N. J. Andersen, J. Merrick [et al.] // *JSS.* – 2010. – № 1. – P. 141–147.
8. *Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care* / J. E. Brazier, R. Harper, N. M. Jones [et al.] // *BMJ.* – 2012. – № 4. – P. 305–317.

Поступила 30.08.2023 г.

*А. С. Попов*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА МОДАФИНИЛ НА НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРОСТОЙ ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЙ РЕАКЦИИ В УСЛОВИЯХ ДЕПРИВАЦИИ СНА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*В статье представлены данные изучения влияния лекарственного средства модафинил на нейродинамические показатели работоспособности, определенных по методике Т. Д. Лоскутовой, у лиц, пребывающих в условиях депривации сна.*

*Показано отрицательное влияние пребывания в условиях депривации сна на показатели уровня реакции и функциональных возможностей.*

*Получены данные о сохранении на прежнем уровне показателей скорости реакции, функционального уровня системы и уровня реакции после приема препарата модафинил в дозе 200 мг вечером накануне бессонной ночи.*

*Прием препарата модафинил не вызывал каких-либо нежелательных реакций.*

**Ключевые слова:** модафинил, нейродинамические показатели, работоспособность, депривация сна.

*A. S. Popov*

## INVESTIGATION OF THE EFFECT OF THE DRUG MODAFINIL ON THE NEURODYNAMIC PARAMETERS OF A SIMPLE VISUAL-MOTOR REACTION IN CONDITIONS OF SLEEP DEPRIVATION

*The article presents data from a study of the effect of the drug modafinil on neurodynamic performance indicators, determined by the method of T. D. Loskutova, in persons under conditions of sleep deprivation.*

*The negative impact of being in conditions of sleep deprivation on indicators of the level of reaction and functionality was shown.*

*Data were obtained on the preservation of the indicators of the reaction rate, the functional level of the system and the level of reaction at the same level after taking the drug modafinil at a dose of 200 mg in the evening on the eve of a sleepless night.*

*Taking the drug modafinil did not cause any adverse reactions.*

**Key words:** modafinil, neurodynamic parameters, performance, sleep deprivation.

**М**одафинил – лекарственное средство для лечения нарколепсии. Модафинил также был описан как средство, которое может быть использовано при лечении болезни Паркинсона. В литературе имеются сведения о применении модафинила при лечении гиперсомнии и абструктивного апноэ во сне [1, 2].

В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрирован лекарственный пре-

парат «Модафен» капсулы 100 мг, производства: ГНУ «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси» (регистрационное удостоверение № 21/09/3185 дата регистрации – 30.09.2021, срок действия – 30.09.2026) [3].

Рекомендуемый режим приема препарата: однократно утром в дозе 200 мг. Имеются данные, согласно которым рекомендовано двукратное применение

по 200 мг как более эффективное. Однократный прием модафинила в дозе 400 мг не приводит к существенному повышению его эффективности по сравнению с дозировкой в 200 мг. Во всех случаях суточная дозировка не должна превышать 400 мг [7].

Актуальным является исследование влияния препарата на показатели работоспособности при приеме накануне бессонной ночи.

### Материалы и методы

Проведение исследования было организовано на базе медицинского пункта УО «Белорусская государственная академия авиации» и кафедры клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» с участием 54 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 34 лет, средний возраст составил 21,3 года.

Критерии включения добровольцев в исследование: возраст от 18 до 55 лет; верифицированное состояние «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; масса тела  $\pm 30\%$  от нормальных значений индекса массы тела; уровень артериального давления крови не выше 140 мм ртутного столба (далее – рт. ст.), не ниже 110 мм рт. ст. для систолического и не выше 90 мм рт. ст. и не ниже 70 мм рт. ст. для диастолического; число сердечных сокращений 60–85 ударов в 1 минуту; нормальное положение электрической оси сердца на ЭКГ, синусовый

ритм; информированное согласие подчиняться требованиям протокола по режиму питания и приему лекарственного средства.

Исследование проводилось по схеме проспективного, открытого, однокрупного, несравнительного исследования оценки эффективности лекарственного средства модафинил для коррекции психофизиологической работоспособности в условиях депривации сна. Дизайн исследования представлен в таблица 1.

Лекарственные средства назначались испытуемым однократно вечером по 2 капсулы препарата «Модафен» или 2 капсулы плацебо. Продолжительность испытания для каждого субъекта исследования составляла 3 дня.

При первом визите доброволец подписывал «Информированное согласие» в двух экземплярах. После чего выполнялось предварительное обследование: получение демографических данных, сбор анамнеза, первичную оценку приемлемости добровольцев для испытаний. Клиническое обследование включало анализ общего состояния добровольца, определение частоты пульса, температуры тела, систолического и диастолического артериального давления в положении сидя.

Если доброволец отвечал критериям включения, то он включался в группу для проведения испытания.

Проводилось психофизиологическое тестирование – выполнение теста простой зрительно-моторной реакции (далее – ПЗМР).

Таблица 1. Дизайн исследования

| Наименование действия                           | Визит (осмотр) – день |        |        |        |
|-------------------------------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|
|                                                 | Скрининг              | 1 день | 2 день | 3 день |
| Получение информированного согласия добровольца | X                     |        |        |        |
| Демографические данные, анамнез                 | X                     |        |        |        |
| Критерии включения/невключения                  | X                     |        |        |        |
| Критерии исключения/прекращения                 |                       | X      | X      |        |
| Рандомизация                                    | X                     |        |        |        |
| Измерение артериального давления и пульса       | X                     | X      | X      | X      |
| Выполнение психофизиологических тестов          |                       | X      | X      |        |
| Приема препарата либо плацебо                   |                       | X      |        |        |

Далее доброволец самостоятельно в присутствии врача исследователя вынимал вслепую из барабана бирку с написанной на ней буквой группы участия. Значение вытянутой бирки добровольцу не сообщалось. Вытянувшие бирку с буквой «А» включались в первую группу испытуемых принимавших плацебо, а вытянувшие бирку с буквой «В» во вторую группу принимавших препарат модафинил.

Во время второго визита (вечером в интервале между 17:00 и 19:00 часами в 1-й день) добровольцы получали соответствующее средство: 1-я группа добровольцев – плацебо; 2-я группа добровольцев – модафинил 200 мг внутрь. Под контролем врача-исследователя добровольцы проглатывали соответствующие капсулы однократно внутрь в положении сидя с  $150 \pm 2$  мл питьевой воды. О получении и приеме ставили подпись в индивидуальной регистрационной карте добровольца. Им запрещалось спать после приема препарата и до следующего визита к врачу-исследователю.

При третьем визите (утром следующего дня) проводилось психофизиологического тестирования и физикальный осмотр.

Во время четвертого визита (третий день) выполнялся физикальный осмотр и оценка безопасности приема препарата.

Во время участия в исследовании добровольцы были обеспечены 3-х разовым питанием (в рамках диеты Б), исключая кофеин-содержащие напитки и продукты (кофе, какао, шоколад), фруктовые соки.

Оценка безопасности применения лекарственного средства проводилась при каждом визите добровольца и его физикальном осмотре.

Для диагностики нейродинамических показателей работоспособности использовалась методика ПЗМР. Диагностику проводили на сертифицированном оборудовании ООО «Нейрософт» – компьютерном комплексе «НС-Психотест». Обследуемому последовательно предъявлялось 70 сигналов световых сигналов красного цвета. При по-

явлении сигнала обследуемый должен был как можно быстрее нажать на кнопку, стараясь при этом не допускать ошибок (ошибками считаются преждевременное нажатие кнопки и пропуск сигнала). Обследуемый держит зрительно-моторный джойстик ведущей рукой, поместив большой палец на кнопку, находящуюся на поверхности джойстика [2, 5].

Для анализа свойств и состояний ЦНС использовали скорость сенсомоторной реакции (СР) и критерии Т. Д. Лоскутовой: функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР), уровень функциональных возможностей (УФВ) [4–6].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения SPSS-15.

### Результаты и обсуждение

Сформированные в результате случайного лототрона (рандомизации) группы проверили на однородность по возрастному составу. Возрастные характеристики групп представлены на рисунке 1.

Средний возраст испытуемых в первой группе составил 21,5 лет, во второй группе – 21,2 года. Сопоставимость групп по возрасту проверялась с использованием *U*-критерия Манна-Уитни (непараметрический критерий для 2-х независимых выборок). В результате расчетов значение асимптотической значимости (*p*) равно 0,568. Таким образом, при уровне значимости 0,05 гипотеза о различии возраста добровольцев в группах 1 и 2 не подтверждается. Группы однородны по возрасту.

Также проведена проверка сопоставимости групп по основным параметрам нейродинамических показателей.

Полученные результаты и итоги расчетов представлены в таблице 2 по следующим параметрам СР, ФУС, УР и УФВ.

Сравнение групп по показателям работоспособности с использованием *U*-критерия Манна-Уитни при уровне значимости 0,05 не подтвердило гипотез о различиях

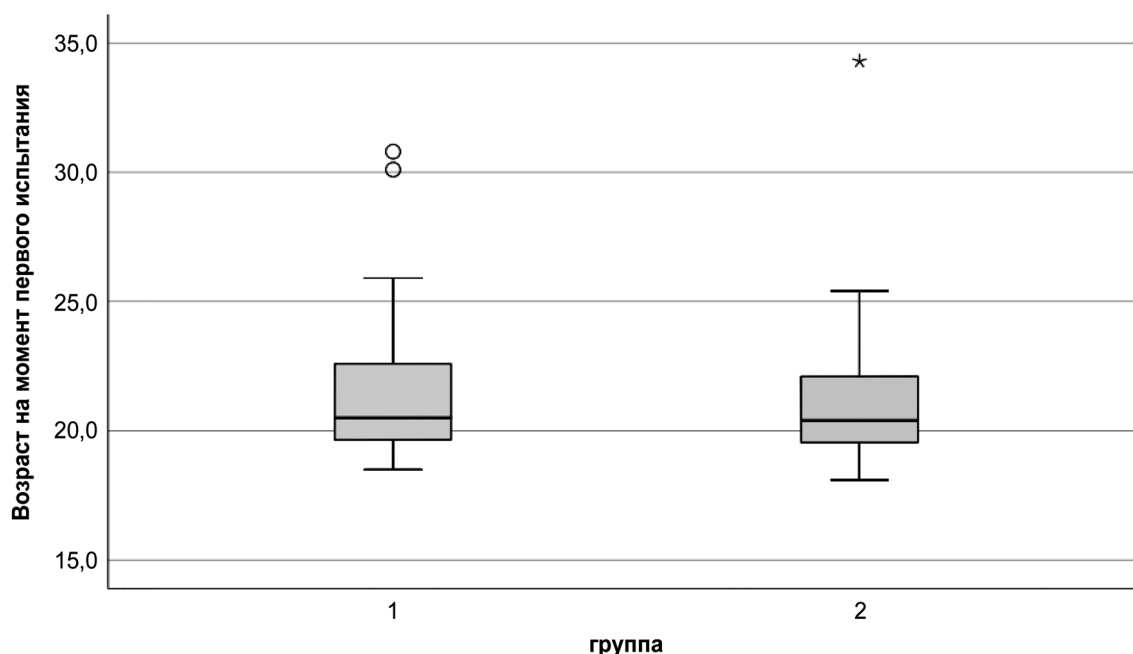


Рисунок 1. Характеристика групп испытуемых по возрасту

Таблица 2. Значения нейродинамических показателей при измерении после полноценного отдыха ( $P_{25}$  /  $Me$  /  $P_{75}$ )

|     | 1-я группа (плацебо)<br>$N = 27$ | 2-я группа (модафинил)<br>$N = 27$ |
|-----|----------------------------------|------------------------------------|
| ФУС | 4,21 / 4,55 / 4,76               | 4,37 / 4,59 / 4,76                 |
| УР  | 1,65 / 1,96 / 2,29               | 1,76 / 2,06 / 2,33                 |
| УФВ | 3,24 / 3,64 / 3,91               | 3,54 / 3,68 / 3,97                 |
| СР  | 202 / 219 / 230                  | 197 / 213 / 220                    |

в группах 1 и 2 ни по одному из анализируемых показателей. Значения критерия и асимптотическая значимость ( $p$ ) представлены в таблице 3. В условиях полноценного сна обе группы сопоставимы по данным нейродинамических показателей.

Оценка наличия «сдвига» (а при его наличии направленность сдвига) нейродинамических показателей после пребывания испытуемых в условиях депривации сна проводилась с использованием непараметрический  $T$ -критерий знаковых рангов Вилкоксона.

Таблица 3. Значения теста Манна-Уитни при сравнении параметров работоспособности 1-й и 2-й групп на фоне полноценного сна

|                              | Оценка по скорости реакции (СР) | Оценка по ФУС | Оценка по УР | Оценка по УФВ |
|------------------------------|---------------------------------|---------------|--------------|---------------|
| $U$ Манна-Уитни              | 277,5                           | 302,0         | 330,0        | 310,5         |
| Асимп. знач. (двухсторонняя) | 0,132                           | 0,280         | 0,551        | 0,350         |

Оценка нейродинамических показателей в первой группе показала увеличение значения скорости реакции, что говорит об ухудшении функционального состояния нервной системы, и уменьшение средних значений по остальным нейродинамическим показателям (таблица 4).

Таблица 4. Средние значения нейродинамических показателей в группе добровольцев принимавших плацебо в условиях полноценного сна (замер 1) и после пребывания в условиях депривации сна (замер 2)

| Оцениваемый показатель | Замер 1 | Замер 2 |
|------------------------|---------|---------|
| Скорость реакции, мс   | 218,0   | 221,7   |
| ФУС                    | 4,502   | 4,390   |
| УР                     | 1,983   | 1,768   |
| УФВ                    | 3,616   | 3,376   |

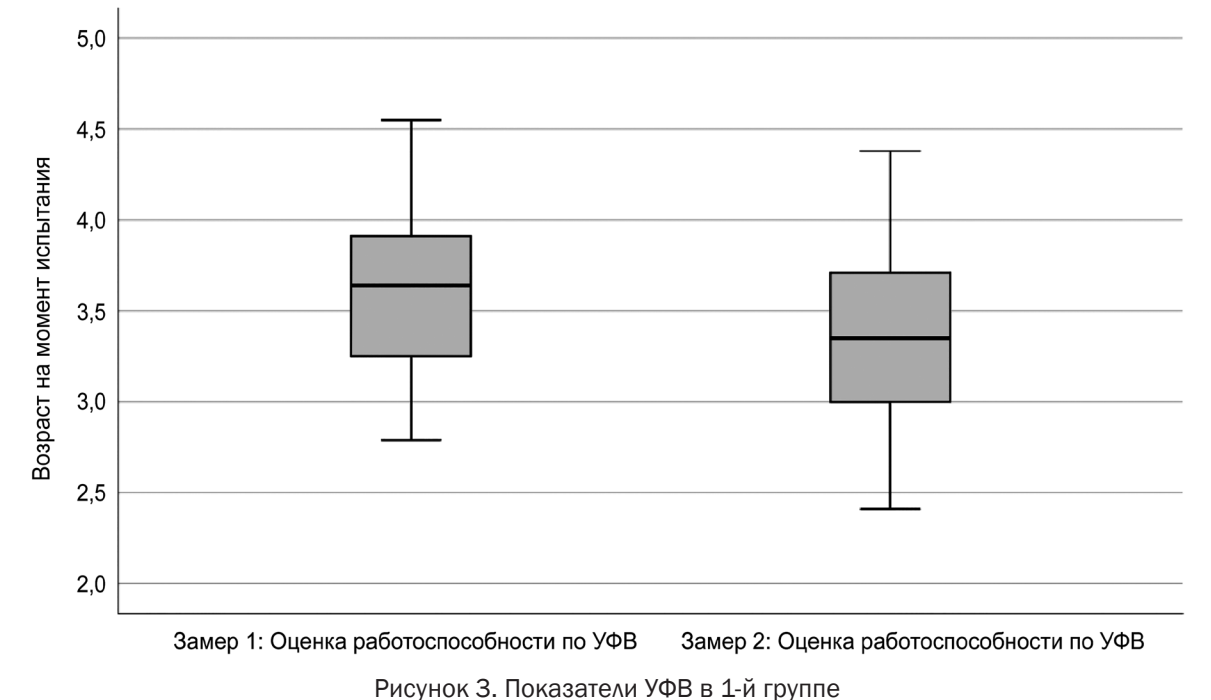
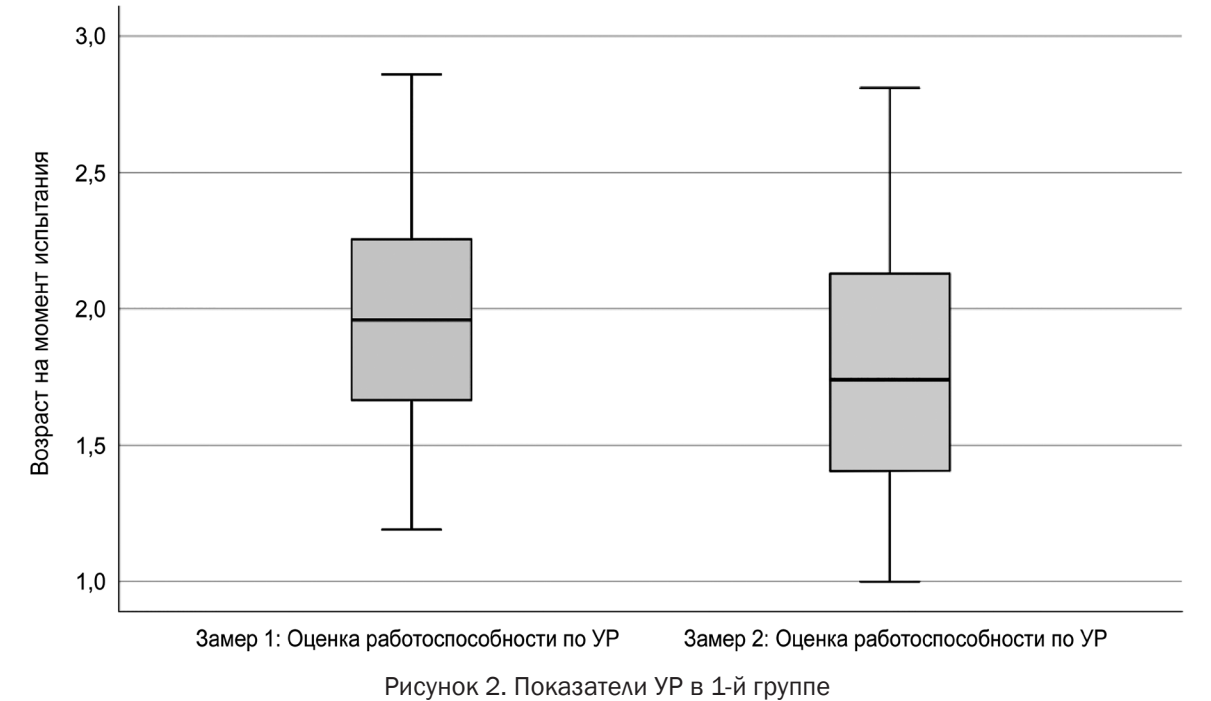
При этом статистически значимые ухудшения показателей наблюдались в значениях УР и УФВ. Значения  $Z$   $T$ -критерия Вилкоксона и асимптотическая значимость ( $p$ )

Таблица 5. Значения T-критерия Вилкоксона в 1-й группе при сравнении нейродинамических показателей на фоне полноценного сна и после пребывания в условиях депривации сна

| Параметр                     | Оценка по скорости реакции | Оценка по ФУС | Оценка по УР | Оценка по УФВ |
|------------------------------|----------------------------|---------------|--------------|---------------|
| Z                            | -0,517                     | -1,622        | -2,078       | -2,222        |
| Асимп. знач. (двухсторонняя) | 0,605                      | 0,105         | 0,038        | 0,026         |

по каждому показателю представлены в таблице 5.

Показатели значений нейродинамических параметров в условиях полноценного сна (замер 1) и после пребывания в условиях депривации сна (замер 2) в группе добровольцев, принимавших плацебо (первая группа) представлены на рисунках 2, 3.



При оценке сдвига нейродинамических показателей во второй группе (прием препарата модафинила) отмечается некоторое снижение скорости реакции (СР), а по остальным показателям (ФУС, УР и УФВ) фиксируется незначительное улучшение. Показатели нейродинамических параметров в условиях полноценного сна (замер 1) и после пребывания в условиях депривации сна (замер 2) во второй группе представлены в таблице 6.

**Таблица 6. Значения средних значений нейродинамических показателей в группе добровольцев принимавших модафинил в условиях полноценного сна (замер 1) и после пребывания в условиях депривации сна (замер 2)**

| Оцениваемый показатель | Замер 1 | Замер 2 |
|------------------------|---------|---------|
| Скорость реакции, мс   | 210,8   | 213,9   |
| ФУС                    | 4,620   | 4,674   |
| УР                     | 2,070   | 2,116   |
| УФВ                    | 3,728   | 3,777   |

Зарегистрированные сдвиги ни по одному из нейродинамических показателей не имеет статистически значимого уровня при уровне значимости 0,05. Значения Z T-критерия Вилкоксона и асимптотическая значимость (p) по каждому показателю представлены в таблице 7.

**Таблица 7. Значения T-теста Вилкоксона во 2-й группе при сравнении нейродинамических показателей на фоне полноценного сна и после пребывания в условиях депривации сна**

| Параметр                     | Оценка по скорости реакции | Оценка по ФУС | Оценка по УР | Оценка по УФВ |
|------------------------------|----------------------------|---------------|--------------|---------------|
| Z                            | -1,158                     | -0,841        | -0,505       | -0,420        |
| Асимп. знач. (двухсторонняя) | 0,247                      | 0,400         | 0,614        | 0,674         |

**Таблица 9. Значения теста Манна-Уитни U при сравнении нейродинамических показателей в 1-й и 2-й группах на фоне пребывания в условиях депривации сна**

| Параметр                     | Оценка по скорости реакции | Оценка по ФУС | Оценка по УР | Оценка по УФВ |
|------------------------------|----------------------------|---------------|--------------|---------------|
| U Манна-Уитни                | 276,500                    | 212,500       | 220,500      | 211,000       |
| Асимп. знач. (двухсторонняя) | 0,128                      | 0,009         | 0,013        | 0,008         |

Как видно из представленных данных в группе добровольцев, принимавших плацебо, произошло ухудшение нейродинамических показаний, в то время как в группе добровольцев, принимавших модафинил существенных изменений этих показателей не наблюдалось. Пребывание в условиях депривации сна при условии приема накануне препарата модафинил позволило нивелировать негативное влияние бессонной ночи на нейродинамические показатели.

Для оценки степени влияния препарата на показатели работоспособности в условиях депривации сна произведена оценка различий между группами. Средние значения нейродинамических показателей обеих групп после пребывания в условиях депривации сна представлены в таблице 8.

**Таблица 8. Средние значения нейродинамических показателей при измерении после пребывания в условиях депривации сна**

| Параметр | 1-я группа (плацебо) | 2-я группа (модафинил) |
|----------|----------------------|------------------------|
| ФУС      | 4,390                | 4,674                  |
| УР       | 1,768                | 2,116                  |
| УФВ      | 3,376                | 3,777                  |
| СР       | 221,7                | 213,9                  |

Статистический анализ показал, что в группе добровольцев принимавших модафинил после пребывания в условиях депривации сна нейродинамические параметры работоспособности ФУС, УР и УФВ статистически выше по сравнению с группой добровольцев принимавших плацебо (см. таблицу 9).

## Выводы

Пребывание в условиях депривации сна приводит к ухудшению нейродинамических показателей уровень реакции и уровень функциональных возможностей ( $\alpha = 0,05$ ).

Прием препарата модафинил в дозе 200 мг вечером (между 19.00 и 20.00 часами) позволяет сохранить уровни нейродинамических показателей СР (скорость реакции), ФУС (функциональный уровень системы), УР (уровень реакции), УФВ (уровень функциональных возможностей) на прежнем уровне ( $\alpha = 0,05$ ).

При сравнении показателей работоспособности групп принимавших модафинил и плацебо значения показателей ФУС (функциональный уровень системы), УР (уровень реакции), УФВ (уровень функциональных возможностей) выше в группе принимавших модафинил ( $\alpha < 0,05$ ).

За время проведения исследования не было зарегистрировано каких-либо нежелательных реакций.

Выявленные эффекты позволяют рекомендовать прием препарата модафинил здоровым людям с целью поддержания работоспособности в условиях депривации сна.

## Литература

1. Högl, B., Saletu M., Brandauer E. et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a doubleblind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial // Sleep. – 2002. – Vol. 25. – P. 62–66.
2. McClellan, K. J., Spencer C. M. Modafinil: A Review of its Pharmacology and Clinical Efficacy in the Management of Narcolepsy // CNS Drugs. – 1998. – №9(4). – P.311–24. – doi:10.2165/00023210-199809040-00006. PMID: 27521015.
3. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 10.01.2023.
4. Щербаклова, А. Э., Попова М. А., Чистова В. В. Функциональное состояние центральной нервной системы и физиологические реакции на стресс у педагогов с признаками эмоционального выгорания (на примере преподавателей педагогического ВУЗа) // Журнал медико-биологических исследований. – 2020. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnoe-sostoyanie-tsentralnoy-nervnoy-sistemy-i-fiziologicheskie-reaktsii-na-stress-u-pedagogov-s-priznakami-emotsionalnogo-vygoraniya-na-primere-prepodavatelej-pedagogicheskogo-vuz-a>

nervnoy-sistemy-i-fiziologicheskie-reaktsii-na-stress-u-pedagogov-s-priznakami-emotsionalnogo (дата обращения: 14.06.2023).

5. Лоскутова, Т. Д. Время реакции как психофизиологический метод оценки функционального состояния ЦНС // Нейрофизиологические исследования в экспертизе трудоспособности / под ред. А. М. Зимкиной, В. И. Климовой-Черкасовой. – Л.: Медицина, 1978. – С. 165–194.

6. Блинов, Н. Г. Практикум по психофизиологической диагностике / Н. Г. Блинов, Л. Н. Игишева, Ю. А. Литвинова, А. И. Федоров // учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. – М.: ВЛАДОС, 2000. – 128 с.

7. Robertson, P. Jr., Hellriegel E. T. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil // Clin Pharmacokinet. – 2003. – Vol. 42 (2). – P. 123–37.

## References

1. Högl, B., Saletu M., Brandauer E. et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a doubleblind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial // Sleep. – 2002. – Vol. 25. – P. 62–66.
2. McClellan, K. J., Spencer C. M. Modafinil: A Review of its Pharmacology and Clinical Efficacy in the Management of Narcolepsy // CNS Drugs. – 1998. – №9(4). – P.311–24. – doi:10.2165/00023210-199809040-00006. PMID: 27521015.
3. Reestry UP «Centr ekspertiz i ispytaniy v zdoravooxranenii» [Electronic resource]. – Access of mode: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Access of date: 10.01.2023.
4. Shcherbakova, A. E., Popova M. A., Chistova V. V. Funkcional'noe sostoyanie central'noj nervnoj sistemy i fiziologicheskie reakcii na stress u pedagogov s priznakami emotsional'nogo vygoraniya (na primere prepodavatelej pedagogicheskogo VUZa) // Zhurnal medikobiologicheskikh issledovanij. – 2020. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnoe-sostoyanie-tsentralnoy-nervnoy-sistemy-i-fiziologicheskie-reaktsii-na-stress-u-pedagogov-s-priznakami-emotsionalnogo-data-obrashcheniya-14-06-2023>
5. Loskutova, T. D. Vremya reakcii kak psihofiziologicheskij metod ocenki funkcional'nogo sostoyaniya CNS // Nejrofiziologicheskie issledovaniya v ekspertize trudospobnosti / pod red. A. M. Zimkinoy i V. I. Klimovoj-Cherkasovoj. – L.: Medicina, 1978. – S. 165–194.
6. Blinov, N. G. Praktikum po psihofiziologicheskoy diagnostike / N. G. Blinov, L. N. Igisheva, Yu. A. Litvinova, A. I. Fedorov // Ucheb. posobie dlya stud. vyssh. ucheb. zavedenij. – M.: VLADOS, 2000. – 128 s.
7. Robertson, P. Jr., Hellriegel E. T. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil // Clin Pharmacokinet. – 2003. – Vol. 42 (2). – P. 123–37.

Поступила 02.08.2023 г.

Д. Н. Садовский<sup>1</sup>, Д. Ю. Ефимов<sup>1</sup>, Е. А. Назарова<sup>1</sup>,  
Е. А. Примакова<sup>1</sup>, А. А. Сыманович<sup>1</sup>, Е. Г. Петровская<sup>1</sup>,  
А. М. Федорук<sup>1</sup>, Д. А. Федорук<sup>1</sup>, С. Н. Рябцева<sup>2</sup>,  
С. И. Кривенко<sup>1</sup>, А. Е. Щерба<sup>1</sup>, О. О. Руммо<sup>1</sup>

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАШИННОЙ ПЕРФУЗИИ ПРИ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗАЦИИ НЕПРИГОДНОЙ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ СОЗДАНИЯ БЕСКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,  
трансплантологии и гематологии»<sup>1</sup>  
ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси»<sup>2</sup>

В настоящее время единственным методом, позволяющим заместить все функции печени, является органная трансплантация. Ввиду нехватки донорских органов, для временного замещения различных функций печени разрабатываются различные модели биоискусственной печени. Децеллюляризация непригодной для трансплантации печени от умершего донора является актуальной темой исследования. Приведены данные о технических особенностях подготовки печени к процессу децеллюляризации. Описан алгоритм получения бесклеточного матрикса печени человека и процесс проведения децеллюляризации с помощью устройства для динамической консервации донорских органов с последующей оценкой методом электронной микроскопии.

**Ключевые слова:** децеллюляризация печени, машинная перфузия, «скаффолд» печени человека.

D. N. Sadowski, D. Y. Efimov, E. A. Nazarova, E. A. Primakova,  
A. A. Simanovich, E. G. Petrovskaya, D. A. Fedoruk, A. M. Fedoruk,  
S. N. Rjabceva, S. I. Krivenko, A. E. Shcherba, O. O. Rummo

## MACHINE PERFUSION FOR DECELLULARIZATION OF UNSUITABLE FOR TRANSPLANTATION HUMAN LIVER

Currently, the only method that can replace all the liver functions is organ transplantation. Due to the donor organs shortage, various bioartificial liver models are being developed. Decellularization of a liver unsuitable for transplantation from a deceased donor is a challenging topic of research. Data on the technical features of the preparation of the liver for the process of decellularization are given. An algorithm for obtaining a cell-free matrix of the human liver and the process of decellularization using a device for dynamic conservation of donor organs with subsequent evaluation by electron microscopy are described.

**Key words:** decellularization of the liver, machine perfusion, human liver scaffold.

Печень человека является уникаль-  
ным жизненно необходимым орга-  
ном, одновременно обеспечивающим син-

тетическую, метаболическую и детоксика-  
ционную функции. Именно комплексность  
функционирования печени человека как

органа создает значительные трудности для создания технологий по ее замещению у пациентов с печеночной недостаточностью [4, 5, 10]. Нарушение синтетической функции печени приводит к нарастанию коагулопатии, отсутствию детоксикационной функции к прогрессирующей энцефалопатии, повреждению нейронов, повышению внутричерепного давления и отеку головного мозга. Всё перечисленное обуславливает высокие цифры летальности пациентов с острой печеночной недостаточностью, достигающие 40–80 % [8]. Ключевым аспектом в лечении данной группы пациентов является невозможность протезирования всех функций печени (метаболической, детоксикационной, синтетической). На данный момент единственным методом, позволяющим адекватно заместить все функции печени, является органная трансплантация.

В мире параллельно с развитием органной трансплантации происходит разработка экстракорпоральных технологий «искусственной печени».

В настоящий момент в международных исследованиях особое внимание уделяется получению внеклеточного матрикса печени человека, который может быть повторно заселён клеточной культурой гепатоцитов. Каждый из трёх компонентов – каркас или «скаффолд», клетки, биохимические характеристики – имеют ключевое значение для функционирования конструкции [7].

Печень человека является уникальным жизненно необходимым органом, одновременно обеспечивающим синтетическую, метаболическую и детоксикационную функции. Именно комплексность функционирования печени человека как органа создает значительные трудности для создания технологий по ее замещению у пациентов с печеночной недостаточностью. Существует ряд вариантов экстракорпоральной биоискусственной печени, в которой бы сочетались культура клеток гепатоцитов и вне-

клеточный матрикс (в виде микросфер, наноприбрил, гидрогелей). Однако их клиническое применение ограничено [3, 6, 9, 11].

В настоящее время применяются различные методики машинной перфузии трансплантата печени и показаны определённые преимущества этого метода по сравнению со статической холодовой ишемией [2]. В связи с этим использование машинной перфузии для децеллюляризации непригодной для трансплантации печени является актуальной темой исследования.

**Цель работы.** Выполнить децеллюляризацию непригодной к трансплантации донорской печени от умершего донора для получения аллогенного скаффолда с использованием машинной перфузии.

### Материал и методы

При принятии решения о непригодности донорской печени для трансплантации во время выполнения операции по забору органов у умершего донора, печеночный графт эксплантируется по стандартной методике, упаковывается в пакеты (три стерильных пакета) с консервирующим раствором и помещается в термоизоляционный контейнер со льдом для сохранения в условиях статического холода. На операции «back-table» выполняется поэтапное разделение печени на правую долю и левый латеральный сектор (сегменты 2 и 3) с поэтапным клипированием и перевязкой сосудов, прошиванием желчных протоков, канюлируются долевыми печеночными артериями и ветви воротной вены. Для перфузии через воротную вену использовалась канюля для перфузии органов при эксплантации производства ПУП «ФреБор», имеющая двухпросветную и перфорированную структуру [1]. Для перфузии через печеночную артерию использовалась муфта инъекционная системы инфузионной ПР-01 однократного применения производства ПУП «ФреБор». В дальнейшем децеллюляризация осуществляется согласно разрабо-

танному алгоритму: печень промывается физиологическим раствором натрия хлорида 0,9 % в объеме 2 литра, после этого орган помещается в холодильную камеру с температурой  $-18-22^{\circ}\text{C}$ . После размораживания органа выполняется краевая биопсия (2 участка) для контрольного гистологического исследования. Затем печень помещается в резервуар устройства для машинной перфузии с подключением канюль к перфузионному контуру универсальной перфузионной системы.

Для децеллюризации печени от умершего донора использовалось устройство для динамической консервации органов, разработанное в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» совместно с ЗАО «СоларЛС» (рисунок 1). Устройство универсальное, используется для динамической консервации и перфузии печени, почек, поджелудочной железы в различных условиях.

Перфузия осуществляется с помощью насосов перистальтического типа с максимальным давлением в перфузионной линии печеночной артерии не более 120 мм рт. ст. Перфузия донорского органа сначала осуществляется дистиллированной водой в объеме 40–50 литров до изменения цвета эфлюента, затем орган перфузируется 10 литрами раствора 4 % «Тритон-Х» на протяжении 2 часов периодическим изменением с положения органа 1 раз в час при комнатной температуре. После орган промывается дистиллированной водой в объеме 50 литров с последующим помещением в холодильную камеру на 7 суток в специальном контейнере с дистиллированной водой, которая ежедневно обновляется. По истечении указанного времени, орган перфузируется раствором, содержащим ДНК-азу, кальция хлорид и магния хлорид, при температуре  $37-38^{\circ}\text{C}$  на протяжении 6–8 часов. По окончании процесса



Рисунок 1. Вид устройства для динамической консервации донорских органов

децеллюляризации печени человека выполняется биопсия для последующего гистологического анализа. В исследовании использовались 2 фрагмента донорской печени – 2 левых латеральных сектора.

Для электронной микроскопии взяты 6 участков печени: 3 контрольных и 3 опытных, до проведения децеллюляризации и после ее выполнения, соответственно. Образцы печени фиксировались в течение 24–48 часов при +4 °C в 2,5 % растворе глutarового альдегида, разбавленном в фосфатном буфере. Далее промывали буферным раствором трижды в течение 60 минут при +4 °C. Постфиксация 2 % тетроксидом осмия проводилась в течение не менее двух часов при +4 °C в защищенном от света месте. Затем образцы дегидратировали в двух порциях 96 °C этилового спирта и двух сменах ацетона и затем заключали в смесь эпоксидных смол. Полимеризацию блоков проводили в термостате при 37 °C в течение 2 суток и при 56 °C в течение 4 суток. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм изготавливали на ультрамикротоме RTPC PowerTome (RMC Bockeler, США).

Исследование одобрено на заседании независимого этического комитета ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» от 11.02.2022 № 1.

### Результаты и обсуждение

После выполнения децеллюляризации непригодной для трансплантации донорской печени (двух фрагментов) с использованием машинной перфузии, получен скаффолд мягко-эластичной консистенции с неповрежденной капсулой, элементы сосудов и стромы в паренхиме контурируются на разной глубине от капсулы, паренхима имела оливковый цвет, артерии и вены левого латерального сектора упругие и эластичные, без повреждений. Результат децеллюляризации отражен на рисунках 2, 3.



Рисунок 2. Вид донорской печени (левый латеральный сектор) после разделения ее на операции «back-table» на сегменты 2–3 до децеллюляризации с канюлей для перфузии в ветви воротной вены



Рисунок 3. Вид сегментов 2–3 печени человека после децеллюляризации с использованием устройства для динамической консервации донорских органов

При электронной микроскопии получены следующие данные. Печеночная ткань контрольного образца характеризовалась сохранной ультраструктурой: гепатоциты формировали печеночные балки и желчные протоки, были разделены синусоидными капиллярами (рисунок 4).

В опытных образцах ткань печени была представлена соединительным каркасом

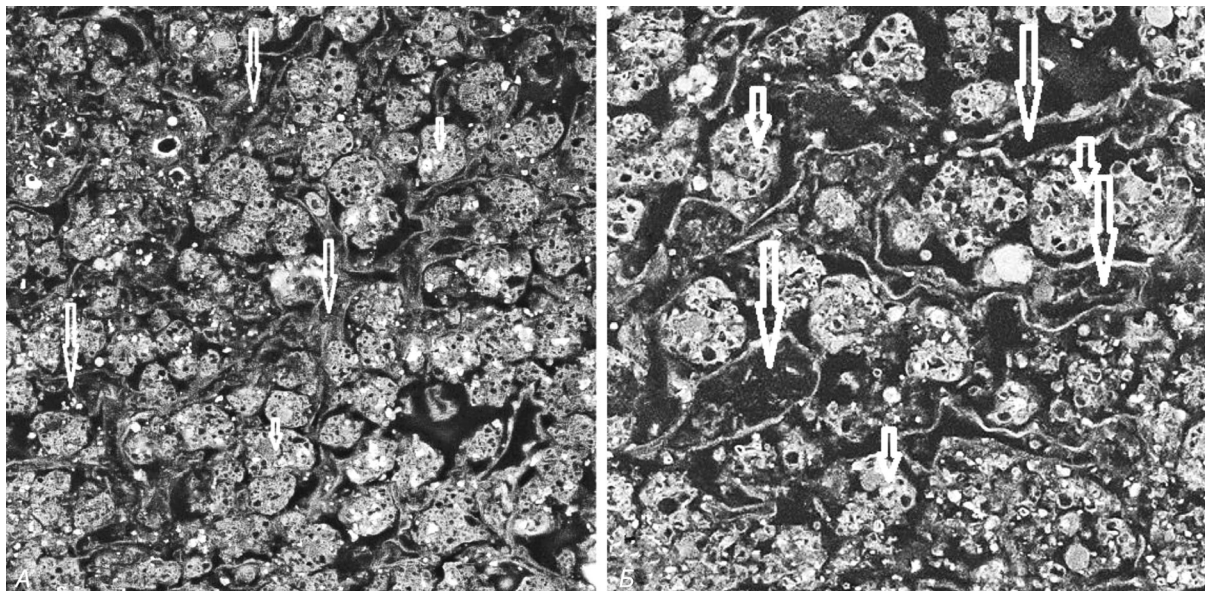


Рисунок 4. Ультраструктурная характеристика ткани печени контрольного образца: гепатоциты (короткие стрелки) печени контрольного образца разделены синусоидными капиллярами (длинные стрелки), увеличение  $\times 1000,0$  (А),  $\times 2500,0$  (Б), SEM (BSE), электроннограмма

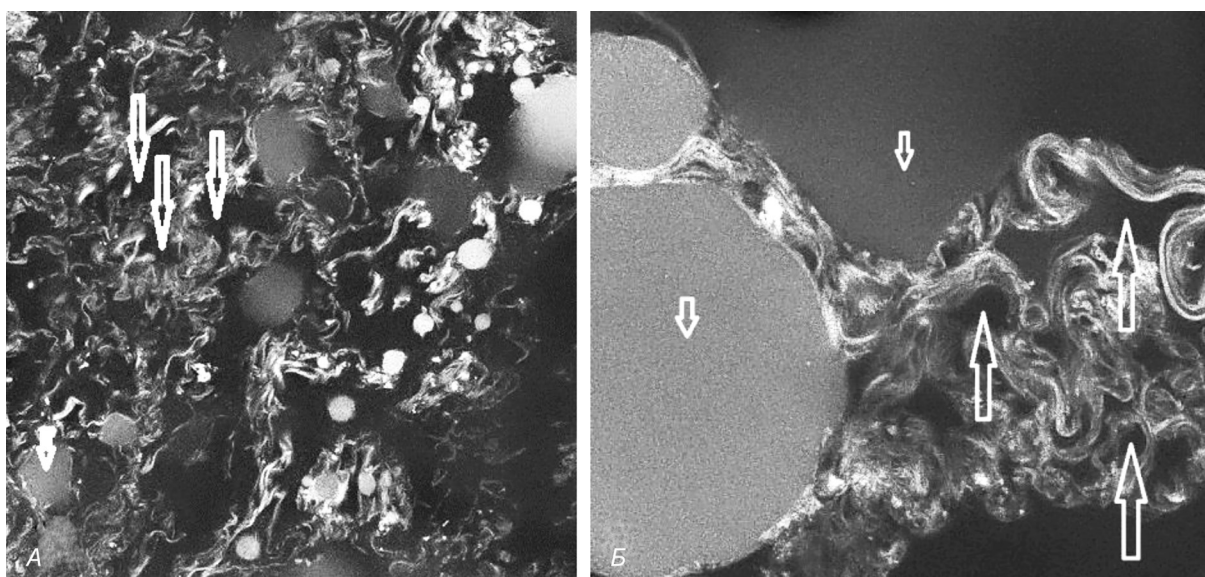


Рисунок 5. Ультраструктурная характеристика ткани печени опытного образца: клетки не определяются, между соединительнотканными волокнами выявлены белково-жировые капли (короткая стрелка), соединительнотканная строма печени формирует полости в виде сотов-подобных структур (длинные стрелки), увеличение  $\times 1000,0$  (А),  $\times 3500,0$  (Б), SEM (BSE), электроннограмма

с белково-жировыми каплями (рисунок 5, А). Тонкие волокна соединительной ткани синусоидов печени переплетались друг с другом, формируя структуры напоминающие соты неправильной формы и размеров (рисунок 5, Б).

Таким образом, опытный образец печени после процесса децеллюляризации

с использованием устройства для динамической консервации донорских органов представлен соединительнотканым каркасом без клеточного компонента ткани печени.

На основе разработанного алгоритма децеллюляризации донорской печени непригодной к трансплантации проведена

машинная перфузия двух фрагментов печени (левый латеральный сектор), получены скаффолды оптимальных характеристик. Положительной характеристикой разработанного алгоритма с применением машинной перфузии при помощи устройства для динамической консервации донорских органов явилась возможность получения скаффолда без использования дополнительных вспомогательных устройств и в минимальный временной промежуток. Методом электронной микроскопии выполнена оценка в динамике и объективизирована эффективность процесса децеллюляризации с применением машинной перфузии. Так, на рисунках 4–5 показано оптимальное состояние скаффолда, который был представлен соединительнотканым каркасом без клеточного компонента ткани печени, что является положительным результатом и потенциалом для последующего заселения культурой клеток гепатоцитов.

Таким образом, поиск методов лечения пациентов с острой печеночной недостаточностью путем разработки и создания экстракорпоральных методов, включающих в себя биоинженерную печень, является важной медицинской научной задачей, решение которой позволит оптимизировать применение современных трансплантационных технологий, снизить госпитальную летальность и повысить выживаемость пациентов с данной патологией. Непригодные для трансплантации и невосребованные в клинической практике печеночные графты от умерших доноров являются оптимальным ресурсом для создания аллогенного децеллюляризованного внеклеточного матрикса печени человека, имеющего значительный потенциал для использования в качестве скаффолда для целей тканевой инженерии или регенеративной медицины. Разработан алгоритм децеллюляризации печени человека с применением машинной перфузии, позволяющий в ми-

нимальный временной промежуток получить бесклеточный матрикс оптимальных характеристик.

### Литература

1. *Канюля для перфузии органа при эксплантации*: пат. 18199 Респ. Беларусь, МПК А61М31/00 / Д. Н. Садовский, О. В. Калачик; дата публ.: 30.04.2014.
2. Федорук, А. М. Перфузионное кондиционирование аллогraftов печени и почек / А. М. Федорук // *Новости хирургии*. – 2018. – № 2. – С. 215–225.
3. Badylak, S. F. et al. Whole-organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three-dimensional matrix scaffolds // *Annual Review of Biomedical Engineering*. – 2011. – Vol. 13. – P. 27–53.
4. Baptista, P. M. et al. The use of whole organ decellularization for the generation of a vascularized liver organoid // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53. – P. 604–617.
5. Crapo, P. M. An overview of tissue and whole organ decellularization processes / M. P. Crapo, W. T. Gilbert, F. S. Badylak // *Biomaterials*. – 2011. – Vol. 32. – P. 3233–43.
6. Eshmuminov, D. et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week // *Nature biotechnology*. – 2020. – Vol. 38 (2). – P. 189–198.
7. Griffith, L. G. Tissue engineering – current challenges and expanding opportunities / L. G. Griffith, G. Naughton // *Science*. – 2002. – Vol. 295. – P. 1009–1014.
8. Shah, N. J. Acute Liver Failure / N. J. Shah, A. Royer, J. Savio // *StatPearls Publishing*. – 2021.
9. Rimland, C. A. et al. Regional differences in human biliary tissues and corresponding *in vitro* derived organoids // *Hepatology*. – 2020. – P. 247–267.
10. Willemse, J. et al. From organoids to organs: Bioengineering liver grafts from hepatic stem cells and matrix // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 31. – P. 151–159.
11. Willemse, J. et al. Scaffolds obtained from decellularized human extrahepatic bile ducts support organoids to establish functional biliary tissue in a dish // *Biotechnology and Bioengineering*. – 2021. – Vol. 118 (2). – P. 836–851.

### References

1. *Kanyulya dlya perfuzii organa pri eksplantacii*: pat. 18199 Resp. Belarus', МПК А61М31/00 / D. N. Sadovskij, O. V. Kalachik; data publ.: 30.04.2014.

2. Fedoruk, A. M. Perfuzionnoe kondicionirovanie allograftov pecheni i pochek / A. M. Fedoruk // *Novosti hirurgii*. – 2018. – № 2. – S. 215–225.
3. Badylak, S. F. et al. Whole-organ tissue engineering: decellularization and recellularization of three-dimensional matrix scaffolds // *Annual Review of Biomedical Engineering*. – 2011. – Vol. 13. – P. 27–53.
4. Baptista, P. M. et al. The use of whole organ decellularization for the generation of a vascularized liver organoid // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53. – P. 604–617.
5. Crapo, P. M. An overview of tissue and whole organ decellularization processes / M. P. Crapo, W. T. Gilbert, F. S. Badylak // *Biomaterials*. – 2011. – Vol. 32. – P. 3233–43.
6. Eshmuminov, D. et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week // *Nature biotechnology*. – 2020. – Vol. 38 (2). – P. 189–198.
7. Griffith, L. G. Tissue engineering – current challenges and expanding opportunities / L. G. Griffith, G. Naughton // *Science*. – 2002. – Vol. 295. – P. 1009–1014.
8. Shah, N. J. Acute Liver Failure / N. J. Shah, A. Royer, J. Savio // *StatPearls Publishing*. – 2021.
9. Rimland, C. A. et al. Regional differences in human biliary tissues and corresponding *in vitro* derived organoids // *Hepatology*. – 2020. – P. 247–267.
10. Willemse, J. et al. From organoids to organs: Bioengineering liver grafts from hepatic stem cells and matrix // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2017, – Vol. 31. – P. 151–159.
11. Willemse, J. et al. Scaffolds obtained from decellularized human extrahepatic bile ducts support organoids to establish functional biliary tissue in a dish // *Biotechnology and Bioengineering*. – 2021. – Vol. 118 (2). – P. 836–851.

Поступила 18.09.2023 г.

В. Н. Сидоренко<sup>1</sup>, В. А. Шостак<sup>2</sup>,  
С. М. Зимин<sup>1</sup>, И. С. Кухта<sup>2</sup>, Д. Э. Кашицкий<sup>2</sup>,  
В. А. Рутковский<sup>2</sup>, Е. Н. Кириллова<sup>1</sup>, А. Б. Левина<sup>2</sup>,  
К. О. Курилович<sup>1</sup>

## ИНДУЦИРОВАННЫЕ РОДЫ: ИСХОД ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
УЗ «5 городская клиническая больница», г. Минск<sup>2</sup>

Индукцированные роды по данным ВОЗ составляют до 25 % от всех родов в мире, что обуславливает актуальность указанной проблемы в современном акушерстве. В настоящее время возрастает интерес к расширению показаний и методов пре- и/или индукции. В ходе исследования проведен анализ индуцированных родов в УЗ «5-я Городская клиническая больница» за 2021–2022 гг. Определены наиболее часто используемые методы индукции, их преимущества и недостатки, а также сроки и исходы для матери и плода после индукции родов. В результате анализа стало ясно, что индукция родов в Республике Беларусь, как и во всем мире, применяется все чаще. Основными показаниями к индукции родов явился срок беременности более 287 дней, экстрагенитальная патология и осложнения беременности. Неэффективность индукции обусловлена, по-видимому, сочетанием особенностей строения шейки матки, сенситизации матки к утеротоникам, состоянием кальциево-магниевого обмена, что требует проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** беременность, преиндукция, индукция, индуцированные роды.

V. N. Sidorenko, V. A. Schostak, S. M. Zimin,  
I. S. Kuhta, D. E. Kashitskij, V. A. Rutkovskiy,  
E. N. Kirillova, A. B. Levina, K. O. Kurilovich

## INDUCED LABOR: OUTCOME FOR MOTHER AND FETUS

According to the WHO data, induced labor accounts for up to 25 % of all labors in the world, which makes this problem relevant in modern obstetrics. There is currently increasing interest in expanding indications and methods for pre- and/or induction. In the course of the study, an analysis of induced labor in the 5th City Clinical Hospital for 2021–2022 was carried out. The most commonly used methods of induction, their advantages and disadvantages, as well as the timing and outcomes for the mother and fetus after induction of labor were determined. As a result of the analysis, it became clear that the induction of labor in the Republic of Belarus, as well as throughout the world, is being used more and more often. The main indications for labor induction were more than 287 days of pregnancy, extragenital pathology and pregnancy complications. The ineffectiveness of induction is apparently due to a combination of structural features of the cervix, uterine sensitization to uterotonics, and the state of calcium-magnesium metabolism, which requires further research.

**Key words:** pregnancy, preinduction, induction, induced labor.

**И**ндукция родов (ИР) – это инициирование сокращений матки (миометрия) путем механической или фармакологической стимуляции матки с целью родоразрешения через естественные родовые пути. Индукция родов состоит из преиндукции («созревание» шейки матки) и непосредственно индукции (инициирования сокращений миометрия) [1]. Благоприятным исходом ИР является родоразрешения через естественные родовые пути без неблагоприятных последствий для матери и плода.

Потребность в индукции родов возросла в последние годы с расширением возможностей дородового наблюдения, высокой частотой экстрагенитальной патологии, постоянно растущим процентом кесаревого сечения. С другой стороны, современная медицинская наука и фармацевтическая промышленность внедряет новые фармакологические и нефармакологические средства для преиндукции и ИР, что позволяет нам безопасно и эффективно её использовать в ежедневной практике врача акушера-гинеколога. Во многих странах 25 % срочных родов являются индуцированными [11], так, например, показатель индукции родов у женщин в США за 2018 год составил 37,8 % [7]. В Республике Беларусь частота ИР в 2020 году составила 9,4 % [3], при этом количество их ежегодно растёт. В связи с увеличением количества ИР, продолжаются поиски новых эффективных и безопасных методов как преиндукции родов, так и самой индукции, совершенствуются показания для них.

Традиционным методом оценки зрелости шейки матки является система, описанная Бишопом, известная как шкала Бишоп [8]. В настоящее время известны два клинических фактора, значение которых в запуске, течении и исходе родов неоспоримо – зрелость шейки матки (ШМ) и сокращения миометрия. Созревание ШМ предшествует схваткам и длится в течение

двух-трех недель перед родами. За созреванием ШМ следуют сокращения миометрия. Поэтому, моделируя физиологический процесс родов, важно стремиться к тому, чтобы созревание ШМ предшествовало сокращениям миометрия [2].

ИР должна проводиться только при наличии четких медицинских показаний, когда ожидаемый положительный эффект превосходит потенциальные риски [11]. Показания к ИР можно сформулировать следующим образом: преждевременный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит, гибель плода, преэклампсия умеренной степени и другие гипертензивные состояния, сахарный диабет, заболевания почек, хронические заболевания легких, резус-сенсibilизация и гемолитическая болезнь плода, задержка роста плода, а также срок гестации более 287 дней [5,7].

Широко распространено мнение, что ИР увеличивает риск кесарева сечения. Однако в данном случае решение принимается не между индукцией родов и самопроизвольными родами, а между индукцией и выжидательной тактикой ведения, которая приводит к пролонгированию беременности и может не завершиться самопроизвольными родами [10]. В данный момент показанием к КС согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» является неэффективность родовозбуждения утеротониками и родостимуляции в течение 3-х часов, однако эти критерии неэффективности не определены [13].

Методы преиндукции и ИР делятся на два типа: механические и фармакологические. Механические методы включают отслоение плодных оболочек в области нижнего полюса плодного пузыря, амниотомию, палочки ламинарий и баллонные катетеры. К фармакологическим средствам ИР относятся: мифепристон, динопростон, мизопростол и окситоцин. Механические

методы с меньшей вероятностью приведут к гиперстимуляции матки, чем простагландин E<sub>2</sub>, но их применение может быть связано с повышенным риском инфицирования.

По сравнению с вагинальным простагландином E<sub>2</sub>, амниотомия увеличивает количество введенного после нее окситоцина. Окситоцин с амниотомией более эффективны, чем только амниотомия, для достижения вагинальных родов в течение 24 часов. Однако с данной комбинацией связаны большее количество послеродовых кровотечений и меньшее удовлетворение матери, чем при использовании вагинальных простагландинов [6]. Однако по данным Баева О. Р., цервикальный дилатационный катетер не уступает по эффективности влажной форме динопростона в отношении частоты родов через естественные родовые пути и операций кесарева сечения [2].

В последние годы использование динопростона вышло на первый план, несмотря на существующие проблемы из-за трудностей с условиями хранения, дороговизны и повышенным риском гиперстимуляции матки [7, 12]. Однако динопростон достоверно чаще, чем плацебо, способствует увеличению частоты родов, начинающихся в течение 24 часов после его применения, и снижению частоты операций КС у женщин с интактной маткой. Согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (2018), динопростон назначается для преиндукции родов в доношенном сроке беременности [2]. Мизопростол всегда был актуален, так как он прост в применении и недорог, может использоваться при послеродовом кровотечении и имеет более высокую частоту естественных родов, чем динопростон. В то же время основной побочный эффект мизопростола – риск гиперстимуляции [7]. Окситоцин является наибо-

лее распространенным препаратом для ИР, однако его использование возможно только при нарушении целостности плодного пузыря и при зрелой ШМ.

Мифепристон хорошо зарекомендовал себя как препарат для проведения преиндукции родов. Систематический обзор D. Harangama и J. P. Neilson (2009) показал, что мифепристон в отличие от плацебо достоверно способствует созреванию шейки матки и началу родов в течение 48 часов после его приема, снижая частоту применения окситоцина и операции кесарева сечения [8], что может быть обусловлено свойством препарата сенситизировать миометрий к утеротоникам как эндогенного, так и экзогенного происхождения.

Комбинированный подход с использованием интрацервикального баллонного катетера и вагинального мизопростола приводит к сокращению времени преиндукции родов, снижению доз мизопростола и увеличению числа родов, происходящих в течение 24 часов, без увеличения осложнений в родах [9]. Изучается также действие релаксина, гиалуронидазы. В одном небольшом исследовании гиалуронидаза уменьшила потребность в увеличении дозы окситоцина и в операции кесарева сечения [6].

Альтернативные методы индукции родов включают касторовое масло, к которому в последнее время возрос интерес, иглоукалывание, стимуляцию сосков, половой акт, гомеопатию и гипнотическую релаксацию. Роль всех этих методов в исходе индукции до конца не ясна, в основном из-за недостаточного уровня доказательств, что требует проведения дальнейших исследований [7].

Кокрейновский обзор литературных источников по индуцированным родам определил наиболее клинически важные их преимущества и недостатки. Они включали следующие пять основных неблагоприятных исходов, которые считались наи-

более важными с клинической точки зрения: вагинальные роды, не произошедшие в течение 24 часов (или периода, указанного авторами), гиперстимуляция матки с изменениями частоты сердечных сокращений плода (ЧССП), кесарево сечение, серьезная неонатальная заболеваемость или перинатальная смерть (например, судороги, асфиксия при рождении, неонатальная энцефалопатия, инвалидность в детстве), серьезная материнская заболеваемость или смерть (например разрыв матки, госпитализация в отделение интенсивной терапии, сепсис).

Вторичные исходы включали неблагоприятную для родов или неизмененную ШМ через 12 или 24 часа, необходимость увеличения дозы окситоцина, гиперстимуляцию матки без изменений ЧССП, эпидуральную анальгезию, инструментальное вагинальное родоразрешение, оценку по шкале Апгар менее 7 баллов на пятой минуте, госпитализацию новорожденных в отделение интенсивной терапии, побочные явления у матери, включая тошноту, рвоту, диарею и др. Другие вторичные исходы включали послеродовое кровотечение, серьезные осложнения у матери, инфекции у матери, включая хориоамнионит и эндометрит, и неонатальные инфекции, включая менингит, пневмонию, сепсис и др. [6]

Индукцированные роды, по некоторым исследованиям, достоверно чаще вызывают кровотечения, увеличивают частоту возникновения аномалий родовой деятельности, увеличивают время пребывания новорожденного в стационаре, ухудшают неврологический статус новорожденных [5].

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность индуцированных родов для матери и плода.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй родов родильного дома УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска (УЗ «5-я ГКБ») за 2021–2022 года. Для ана-

лиза отбирались истории родов, в которых использовались различные методы пре- и/или индукции родов. Данные обработаны в Microsoft Excel 2013.

Всего за 2 года в родильном доме УЗ «5-я ГКБ» проведено 9472 родов, из них 5513 (58,2 %) в 2021 году и 3959 (41,8 %) в 2022. ИР составляют 12,3 % от общего числа родов, их количество равно 1163, при этом отмечается относительный прирост ИР в 2022 году (517 родов или 13,1 %) на 12,0 % в сравнении с 2021 (646, что составляет 11,7 %).

### Результаты и обсуждение

Наиболее частыми показаниями для ИР являлись:

- срок беременности 287 дней и более;
- наличие экстрагенитальной патологии (хроническая артериальная гипертензия (АГ), обострение хронического пиелонефрита, патология центральной и периферической нервной системы (при отсутствии показаний для оперативного родоразрешения), сахарный диабет);
- осложнения данной беременности: преэклампсия умеренной степени, гестационная АГ, гестационный сахарный диабет, хроническая фетоплацентарная недостаточность, задержка роста пода.

Среди методов пре- и/или индукции применялись: отслоение плодного пузыря, интрацервикальное введение катетера Фолея или палочек ламинарий, амниотомия в сочетании с последующей инфузией утеротоников, вагинальный гель динопростона, цервикальный препидил-гель, таблетки мифепристона.

Преиндукция в 2022 году проводилась у 298 (57,6 %) женщин от всех ИР. Для преиндукции у беременных чаще всего использовали мифепристон (56,7 % пациенток), катетер Фолея (18,5 %), простин-гель (14,8 %), препидил-гель (5,0 %) и ламинарии (5,0 %). Преиндукция в 2021 году применялась у 317 пациенток (49 %).

Амниотомия с последующей инфузией утеротоников является самым распространенным методом индукции. На нее приходится 50,7 % (590) всех ИР. В 333 (28,6 %) случаях использовался вагинальный простагландин E<sub>2</sub>-гель. Частота перорального приема таблеток Мифепристона – 216, или 18,6 %. Препидил-гель применялся реже всего – только в 24 случаях (4,6 %).

Один из важных моментов индукции родов – срок, на котором она проводится. В рекомендациях ВОЗ по ИР 2014 года показанием к ней является срок беременности 41 неделя и более [11–13]. Однако некоторые исследования указывают на более благоприятный исход индукции в сроке 39–40 недель [3], что также связано с увеличением числа экстрагенитальной патологии у женщин и тяжелыми их проявлениями на более поздних сроках.

В нашем исследовании индукция проводилась в сроках до 38 недели, 38–40 недель, 40–41 недели и 41 и более недели. Наиболее часто индуцированные роды проводились в сроке 41 и более недели, что соответствует рекомендациям ВОЗ 2014 г. и Клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (2018), – 765 родов, что составляет 65,8 % от ИР. В сроке 40–41 неделя было индуцировано 205 (17,6 %) родов. В 149 (12,8 %) случаях роды были индуцированы в сроке 38–40 недель. И только у 44 (3,4 %) рожениц ИР производилась в сроке менее 38 недель. Можно отметить также, что ИР в сроке 38–40 недель стала чаще в 2022 году (14,9 %), чем в 2021 году (11,2 %) по поводу преэклампсии умеренной степени, гестационной и хронической АГ.

Благоприятным исходом ИР являются роды через естественные родовые пути. Так как существуют мнения, что ИР чаще приводит к кесареву сечению, которое не является целевым исходом индукции, важно оценивать количество ИР, закон-

чившихся КС. В нашем случае КС было произведено в 146 (12,6 %) случаях ИР, при этом в 2021 году количество КС составило 86 (13,3 %), а в 2022 – 60 (11,6 %). Однако только двое родов (0,17 %) за 2 года закончились КС по показаниям неэффективности индукции (одни роды в 2021 году – 0,15 % и один роды в 2022 году – 0,19 %). Причинами, которые привели к КС во время индукции, были: аномалия родовой деятельности (2021 г. – 57 (66,28 % от КС), 2022 г. – 31 (51,67 % от КС)), гипоксия плода (2021 г. – 28 (32,56 % от КС), 2022 г. – 28 (46,67 % от КС)).

В 2022 году в 20 (3,87 %) случаях роды закончились применением вакуум-экстракции (ВЭ). В 2021 году ВЭ использовалась в 17 случаях (2,63 %). На первом месте показанием стала вторичная слабость родовой деятельности и слабость потуг – 12 родов в 2021 г. и 12 в 2022 г., второй по частоте причиной стала гипоксия плода – 5 случаев в 2021 г. и 7 случаев в 2022 г. и только в одном случае в 2021 г. ВЭ выполнена при сочетании обоих показаний. Акушерские щипцы в 2021–2022 году не применялись.

Если проанализировать частоту оперативного родоразрешения (ВЭ и КС) в роддоме УЗ «5-я ГКБ» обращает на себя внимание снижение частоты оперативного родоразрешения при проведении дифференцированного подхода к проведению ИР. Так, в 2021 году общий уровень оперативного родоразрешения составил 22,50 %, при ИР – 15,90 %, в 2022 году – 22,0 % и 15,47 % соответственно. Эти данные свидетельствуют о наличии резерва для снижения общего количества оперативного родоразрешения акушерских стационаров Республики Беларусь в целом.

Таким образом, в более чем 84 % индукция заканчивается вагинальными родами.

Самое грозное осложнение со стороны новорожденных – асфиксия. В 2021 году отмечена асфиксия умеренной степени

у 4-х (0,62 %) новорожденных, общее количество детей, родившихся в состоянии асфиксии в 2021 году составило 64 случая (1,16 %). В 2022 году асфиксия новорожденных умеренной степени на 1-й минуте отмечена в 5 случаях (0,97 %), а 2-е (0,39 %) новорожденных родились с тяжелой асфиксией, общее же количество случаев асфиксии в 2022 году составило 32 (0,81 %). Таким образом, в 2021 г. частота асфиксий при ИР

составила 0,62 %, что в 1,81 раз меньше чем частота асфиксий от всего количества родов, а в 2022г. частота асфиксий составила 1,36, что в 1,68 раз больше чем количество асфиксий относительно всех родов.

ИР проводились согласно алгоритму «Преиндукция и индукция родов при доношенной беременности», разработанному и внедренному родильном доме УЗ «5-я ГКБ» (рисунок 1).

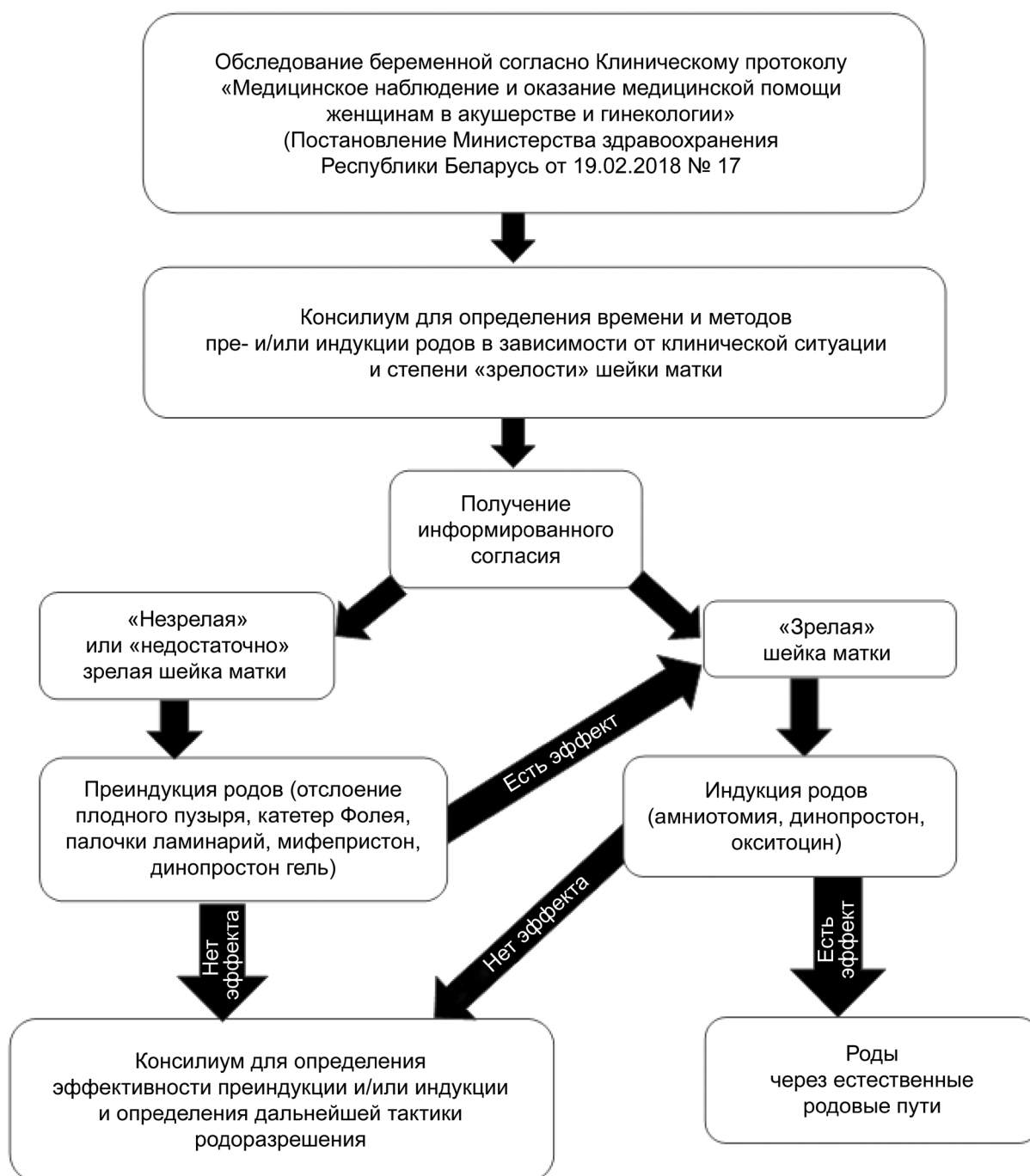


Рисунок 1. Алгоритм «Преиндукция и индукция родов при доношенной беременности»

### Выводы

1. Индукция родов занимает важное место в современном акушерстве и с каждым годом частота ее применения растет во всем мире, в том числе и в Республике Беларусь.

2. Определяющим моментом в выборе метода пре и/или индукции является степень зрелости шейки матки, что позволяет дифференцировать тактику индукции родов.

3. Основным показанием к индукции родов явился срок беременности более 287 дней, на втором месте были экстрагенитальная патология, на третьем – осложнения беременности.

4. Увеличилась частота применения преиндукции, особенно с использованием мифепристона.

5. Наиболее частым методом индукции оказалась амниотомия с последующим введением утеротоников.

6. Активное использование современных методов пре и/или индукции родов позволило снизить частоту оперативного родоразрешения с 22,0 % до 15,5 % в 2022 году, что может являться резервом для снижения частоты оперативного родоразрешения в Республике Беларусь в целом.

Сохраняющаяся частота оперативного родоразрешения (15,5 %), которая может быть интерпретирована как неэффективность пре и/или индукции родов, может быть обусловлена, по-видимому, не только избранным методом пре и/или индукции, но и структурно-морфологическими особенностями миометрия, степенью его сенситизации к утеротоникам, а также биохимическими особенностями организма беременной, в том числе кальций-магниевым обменом, что требует дальнейшего изучения.

### Литература

1. Акушерство: учебное пособие / Ю. К. Малевич, Е. И. Барановская, Г. И. Герасимович [и др.]; под ред. Ю. К. Малевича. – Минск: Беларусь, 2017. – 511 с.

2. Баев, О. Р. Эффективная фармакотерапия // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 40–44.

3. Васильев, С. А. Индукция родов: определение вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / С. А. Васильев; БГМУ. – Минск, 2022. – 24 с.

4. Гурьев, Д. Л., Охупкин М. Б., Гурьева Д. Д., Кабанов И. В., Гурьева М. С., Нидерштрат Л. Н., Сорокина Т. А. // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – № 1. – С. 9–15.

5. Новикова, О. Н., О. А. Соломатина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 2. – С. 31–35.

6. Mozurkewich, E. L., Chilimigras J. L., Berman D. R., Perni U. C., Romero V. C., King V. J., Keeton K. L. // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2011. – № 84. – P. 1–19.

7. Ozbasli, E., Canturk M., Ganime Aygun E., Ozaltin S., Gungor M. // BioMed Research International. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1–9.

8. Pfützenreuter, G. R., Cavalieri J. C., Oliveira Fragoso A. P., Da Corregio K. S., Freitas P. F., Junior A. T. // RBGO. – 2019. – Vol. 41, № 6. – P. 363–370.

9. Priyadarshini, A., Jaiswar S., Singh A., Singh S. // Journal of Comparative Effectiveness Research. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 55–59.

10. Saccone, G., Corte L. D., Maruotti G. M., Quist-Nelson J., Raffone A., De Vivo V., Esposito G., Zullo F., Berghella V. // AOGS. – 2019. – Vol. 98, № 8. – P. 958–966.

11. WHO recommendations for induction of labour // WHO. – 2014. – 40 p.

12. Малевич, Ю. К., Шостак В. А. «Применение простагландинов для индукции родов», метод. Рекомендации, г. Минск, 2009 г.

13. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии». – Минск, 2018.

### References

1. Akusherstvo: uchebnoe posobie / Yu. K. Malevich, E. I. Baranovskaya, G. I. Gerasimovich [et al.]; pod red. Yu. K. Malevicha. – Minsk: Belarus', 2017. – 511 s.

2. Baev, O. R. Effektivnaya farmakoterapiya // Akusherstvo i ginekologiya. – 2021. – № 3. – S. 40–44.

3. Vasil'ev, S. A. Indukciya rodov: opredelenie veroyatnosti razvitiya akusherskih i perinatal'nyh oslozhnenij: avtoreferat dis. na soiskanie uchenoj stepeni kand. med. nauk: 14.01.01 / S. A. Vasil'ev // BGMU. – Minsk, 2022. – 24 s.

4. Gur'ev, D. L., Ohapkin M. B., Gur'eva D. D., Kabanov I. V., Gur'eva M. S., Nidershtrat L. N., Sorokina T. A. // RMZH. Mat' i ditya. – 2020. – № 1. – S. 9–15.

5. Novikova, O. N., Solomatina O. A. // *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. – 2018. – № 2. – S. 31–35.
6. Mozurkewich, E. L., Chilimigras J. L., Berman D. R., Perni U. C., Romero V. C., King V. J., Keeton K. L. // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2011. – № 84. – P. 1–19.
7. Ozbasli, E., Canturk M., Ganime Aygun E., Ozaltin S., Gungor M. // *BioMed Research International*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1–9.
8. Pfützenreuter, G. R., Cavaliere J. C., Oliveira Fragoso A. P., Da Corregio K. S., Freitas P. F., Junior A. T. // *RBGO*. – 2019. – Vol. 41, № 6. – P. 363–370.
9. Priyadarshini, A., Jaiswar S., Singh A., Singh S. // *Journal of Comparative Effectiveness Research*. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 55–59.
10. Saccone, G., Corte L. D., Maruotti G. M., Quist-Nelson J., Raffone A., De Vivo V., Esposito G., Zullo F., Berghella V. // *AOGS*. – 2019. – Vol. 98, № 8. – P. 958–966.
11. WHO recommendations for induction of labour // WHO. – 2014. – 40 p.
12. Malevich, Yu. K., V. A. SHostak «Primenenie prostaglandinov dlya indukcii rodov», metod. Rekomendacii, g. Minsk, 2009 g.
13. *Klinicheskij protokol «Medicinskoe nablyudenie i okazanie medicinskoj pomoshchi zhenshchinam v akusherstve i ginekologii»*. – Minsk, 2018.

Поступила 30.08.2023 г.

В. П. Сокол, И. А. Верес, О. А. Пересада,  
А. Н. Барсуков, Т. В. Зновец

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВОЙ СУБИНВОЛЮЦИИ МАТКИ

Белорусская медицинская академия последипломного образования  
УЗ «3-я ГКБ имени Е. В. Клумова»

Цель исследования — изучение клинической эффективности комплексного лечения послеродовой субинволюции матки с внутриматочным диализом раствора левофлоксацина путем оценки корреляционных взаимосвязей между размером полости матки, уровнем норадреналина и холинэстеразы в сыворотке крови родильниц. Обследовано 35 родильниц с ПСМ (средний возраст  $26,1 \pm 2,2$ ), находившихся в физиологическом послеродовом отделении УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова» г. Минска. Контрольную группу составили 19 родильниц с физиологическим послеродовым периодом (средний возраст  $24,5 \pm 2,1$ ). В основную группу включены 17 пациентов, которые получали медикаментозную терапию в соответствии с протоколом лечения в комплексе с внутриматочным диализом раствора левофлоксацина в объеме 20 мл, разведенного в 20 мл растворителя хлоргексидина, с помощью шприца в полость матки струйно 1 раз в сутки в течение 3–5-х дней. Дополнительно назначали процедуры ПеМП на низ живота в области проекции матки с 1-х суток после родов ежедневно 1 раз в день. Группу сравнения составили 18 пациентов, получавших только медикаментозное лечение (внутримышечное введение раствора окситоцина по 5 МЕ через 12 часов, внутривенное введение раствора цефотаксима внутривенно по 1 г через 8 часов) в течение 5 дней. Полученные результаты убедительно демонстрируют снижение уровня норадреналина и увеличение активности холинэстеразы в сыворотке крови родильниц при развитии послеродовой субинволюции матки, что ассоциировано с увеличением размеров маточной полости. После комплексной терапии родильниц с применением внутриматочного диализа раствором левофлоксацина произошло уменьшение размера полости матки в 2,82 раза, в то время как при традиционной терапии — в 1,34 раза.

**Ключевые слова:** послеродовая субинволюция матки, лечение, родильницы, левофлоксацин, диализ полости матки.

V. P. Sokol, I. A. Veres, O. A. Peresada, A. N. Barsukov,  
T. V. Znovets

## EVALUATION OF THE EFFICACY OF COMPLEX TREATMENT OF POSTPARTUM UTERINE SUBINVOLUTION

The aim of the study was to study the clinical effectiveness of the complex treatment of postpartum subinvolution of the uterus with intrauterine dialysis of levofloxacin solution by assessing the correlation between the size of the uterine cavity, the level of norepinephrine and cholinesterase in the blood serum of puerperas. We examined 35 puerperas with SCI (mean age  $26.1 \pm 2.2$ ) who were in the physiological postpartum department of the ME "3rd City Clinical Hospital named after E. V. Klumova, Minsk. The control group consisted of 19 puerperas with a physiological postpartum period (mean age  $24.5 \pm 2.1$ ). The main group included 17 patients who received drug therapy in accordance with the treat-

*ment protocol in combination with intrauterine dialysis of a solution of levofloxacin in a volume of 20 ml, diluted in 20 ml of chlorhexidine solvent, using a syringe into the uterine cavity bolus 1 time per day for 3–5 days. In addition, AMF procedures were prescribed for the lower abdomen in the area of the projection of the uterus from the 1st day after childbirth every day 1 time per day. The comparison group consisted of 18 patients who received only drug treatment (intramuscular injection of a solution of oxytocin at 5 IU after 12 hours, intravenous administration of a solution of cefotaxime intravenously at a dose of 1 g after 8 hours) for 5 days. The results obtained convincingly demonstrate a decrease in the level of norepinephrine and an increase in the activity of cholinesterase in the blood serum of puerperas with the development of postpartum subinvolution of the uterus, which is associated with an increase in the size of the uterine cavity.*

**Key words:** *postpartum uterine subinvolution, treatment, puerperas, levofloxacin, uterine cavity dialysis.*

В структуре акушерской заболеваемости продолжает лидировать послеродовая субинволюция матки (ПСМ), что обуславливает медицинскую и социальную значимость дальнейшего совершенствования методов лечения этой патологии. Необходимо отметить, что ПСМ является одним из частых проявлений вторично-инфекционного гипотонического послеродового эндометрита (ВИГПЭ), возникающего вследствие нарушения сократительной функции матки в родах и ее гипотонии в послеродовом периоде [1]. Длительная гипотония матки, расширение ее полости на фоне нарушенной сократительной способности миометрия способствуют формированию застойных процессов с последующим развитием воспалительного процесса, возникающего, как правило, вследствие активации условно-патогенной флоры нижних половых путей или сопутствующей инфекционно-воспалительной урогенитальной патологии [2].

Применение лекарственных средств, нивелирующих воспалительные явления в полости матки, является патогенетически обоснованным при патологических процессах, в частности при ПСМ и эндометрите [4].

Наше внимание привлек фармакопейный препарат левофлоксацин, производитель РБ, который является антибиотиком фторхинолонового ряда – каждый флакон (100 мл) содержит 5 мг/мл препарата. Препарат обладает бактерицидным широким

противомикробным спектром действия, подавляет синтез ДНК микроорганизмов. Он эффективен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микробов. Препарат широко применяется при лечении воспалительных заболеваний в гинекологии, инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей.

Переменное магнитное поле (ПеМП) оказывает противовоспалительное, противоотечное, противоболевое действие, усиливает сократительную функцию гладких миоцитов [2].

**Цель исследования** – изучение клинической эффективности комплексного лечения послеродовой субинволюции матки с внутриматочным диализом раствора левофлоксацина путем оценки корреляционных взаимосвязей между размером полости матки, уровнем норадреналина и холинэстеразы в сыворотке крови родильниц.

### Материалы и методы

Обследовано 35 родильниц с ПСМ (средний возраст  $26,1 \pm 2,2$ ), находившихся в физиологическом послеродовом отделении УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клунова» г. Минска. На обследуемых заводили формализованную карту болезни, в которой регистрировали данные анамнеза, объективного клинического обследования, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Контрольную группу составили 19 родильниц

с физиологическим послеродовым периодом (средний возраст  $24,5 \pm 2,1$ ).

Для исключения субъективного подхода в назначении лечения формирование групп исследования осуществляли рандомизированно методом конвертов с указанием алгоритма лечения, половина рекомендаций для основной группы, половина – для группы сравнения. Конверт выбирался случайно после осмотра пациентки.

В основную группу включены 17 пациентов, которые получали медикаментозную терапию в соответствии с протоколом лечения в комплексе с внутриматочным диализом раствора левофлоксацина в объеме 20 мл, разведенного в 20 мл растворителя хлоргексидина, с помощью шприца в полость матки струйно 1 раз в сутки в течение 3–5-х дней. Дополнительно назначали процедуры ПеМП на низ живота в области проекции матки с 1-х суток после родов ежедневно 1 раз в день. Группу сравнения составили 18 пациентов, получавших только медикаментозное лечение (внутримышечное введение раствора окситоцина по 5 МЕ через 12 часов, внутривенное введение раствора цефотаксима внутривенно по 1 г через 8 часов) в течение 5 дней. Критериями остановки проведения внутриматочного диализа считали: отсутствие жалоб, нормализацию характера лохий, уменьшение размеров матки и ее полости до общепринятых нормативных значений, формирование внутреннего зева.

Биохимические показатели в сыворотке крови родильниц определяли до начала лечения и после терапии. Определение концентрации сывороточной холинэстеразы (ХЭ) кинетическим методом проводили на биохимическом анализаторе «Clima», Испания. Исследование содержания норадреналина (NoA) в сыворотке осуществляли иммуноферментным методом на анализаторе «Витязь Ф300» (Республика Беларусь) с использованием наборов реагентов «Human Noradrenalin ELISA Kit», Bioassay Technology

Laboratory. Инструментальное обследование включало трансвагинальное и трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) с целью выявления субинволюции. В послеродовом периоде, в первые сутки, проводился посев из цервикального канала с целью оценки наличия патогенной микрофлоры. По результатам первичных посевов оценивалась степень обсемененности.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 12.6. Проверку числовых значений на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Переменные, имеющие нормальное распределение, выражали как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $\text{Mean} \pm \text{Sd}$ ), анализ между группами проводили с помощью  $t$ -критерия и однофакторного дисперсионного анализа. Характер связи между явлениями оценивали путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Достоверными считались различия между сравниваемыми группами при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Проведенный анализ заболеваний у родильниц сравниваемых групп показал, что наиболее часто встречались кольпит – у 62,8 %, патология щитовидной железы – у 17,4 %, ожирение – у 14,3 %. Во время беременности выявлено многоводие – у 11,4 %, анемия легкой степени – у 45,7 %. Наиболее частым осложнением родов было слабость родовой деятельности (14,2 %), нарушение отделения последа (5,7 %).

Следует отметить, что выраженность во всех проявлениях ПСМ у пациенток в двух группах до лечения была сопоставима и не имела значимых различий. У всех родильниц отмечались жалобы на тянущие боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей в различной степени выраженности. При вагинальном

исследовании у всех родильниц определялась замедленная инволюция матки, ее чувствительность при пальпации, проходимость цервикального канала составила 2–3 см на всем протяжении. В периферической крови отмечался уровень лейкоцитов в пределах  $11,4 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево – до  $7,3 \pm 0,2 \%$  и увеличение СОЭ до  $30,1 \pm 6,2$  мм/час и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) свыше 1,9 единиц. По результатам первичных посевов пациентки обеих групп были сопоставимы: в основной группе значительный рост условно-патогенной микрофлоры определялся в 9 (53,0 %), умеренный – в 5 (29,4 %), незначительный – в 3 (17,6 %); в группе сравнения значительный рост определялся в 10 (55,6 %), умеренный – в 5 (27,7 %), незначительный – в 3 (16,7 %); при этом в 34,3 % случаев высевался *Enterococcus faecalis*, в 22,8 % – *Enterococcus faecium*, в 42,9 % – *Escherichia coli*. В основной группе моноинфекция встречалась в 88,2 % случаев, в группе сравнения – в 83,3 %. Ультразвуковыми критериями ПСМ явилось увеличение переднезаднего размера матки и ее объема по сравнению с показателями здоровых родильниц и формирование патологически расширенной полости до  $17,1 \pm 0,7$  мм ( $p = 0,002$ ), в основной группе и до  $17,0 \pm 0,6$  мм ( $p = 0,002$ ) в группе сравнения (таблица 1, рисунок 1).

Изучение клинической эффективности терапии у родильниц основной группы позволило сделать вывод о том, что проведение орошения полости матки левофлоксацином способствовало улучшению субъективной симптоматики по таким параметрам как жалобы на боли внизу живота, патологические кровянистые выделения из половых путей. У родильниц двух групп наблюдалась следующая динамика клинической картины заболевания под влиянием терапии. При изначально сопоставимом уровне лейкоцитов влиянием проведенного лечения этот показатель снизился до  $5,2 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  в основной группе ( $p = 0,01$ ), тогда как в группе сравнения – всего лишь до  $9,4 \pm 2,1$  ( $p = 0,02$ ). Уровень снижения палочкоядерных нейтрофилов в основной группе составил  $3,1 \pm 0,6 \%$ , в группе сравнения –  $5,2 \pm 1,1 \%$  ( $p = 0,02$ ); уровень ЛИИ в основной группе снизился до 0,8 единиц, в группе сравнения – до 1,5 единицы, что свидетельствует о более высокой эффективности комплексного лечения с включением внутриматочного орошения полости матки раствором левофлоксацина и процедур ПемП на сократительную активность матки.

До лечения в основной и сравниваемой группах активность ХЭ в сыворотке была повышена более чем в 1,6 раза по сравнению со здоровыми родильницами: значение ХЭ в основной группе составило  $3395,2 \pm 321,1$  Ед/л ( $p = 0,032$ ), в группе

Таблица 1. Размеры полости матки у родильниц в динамике лечения (Mean  $\pm$  Sd)

| Группы                   | Контрольная группа<br>(n = 19) | Основная группа (n = 17)                           |                                                                    | Группа сравнения (n = 18)     |                                                |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|
|                          | 3–7-е сутки                    | 3-е сутки                                          | 6-е сутки                                                          | 3-е сутки                     | 6-е сутки                                      |
| Размер полости матки, мм | $5,2 \pm 0,8$                  | $17,2 \pm 0,7$<br>$p = 0,002$<br>$p_1 - \text{НЗ}$ | $6,1 \pm 0,4$<br>$p - \text{НЗ}$<br>$p_1 = 0,044$<br>$p_2 = 0,002$ | $17,9 \pm 0,6$<br>$p = 0,002$ | $13,4 \pm 0,5$<br>$p = 0,033$<br>$p_2 = 0,049$ |

Примечание.  $p$  – статистически значимая разница между данными основной/сравниваемой групп и контрольной группы;  $p_1$  – статистически значимая разница между данными основной группы и группы сравнения в соответствующие сроки наблюдения;  $p_2$  – статистически значимая разница между данными основной группы/группы сравнения на 3-е и 7-е сутки наблюдения; НЗ – различия между группами статистически незначимы.



Рисунок 1. Ультразвуковая картина у родильницы с ПСМ (расширение полости до 25,8 мм) на 3-е сутки после родов

сравнения –  $3403,2 \pm 344,8$  Ед/л ( $p = 0,032$ ). Так, уровень НоА у родильниц основной группы был снижен по сравнению с параметрами контрольной группы в 1,44 раза ( $p = 0,034$ ), в группе сравнения – в 1,43 ( $p = 0,033$ ). Анализ полученных данных свидетельствует о достоверном снижении концентрации медиаторов симпатического и парасимпатического отделов ВНС при нарушении сократительной функции матки. По-видимому, основными причинами формирования застойного геморрагического послеродового экссудата полости матки явились нарушение сократительной функции миометрия, а также значительный рост микробной обсемененности. На рисунках 2 и 3 представлен результат корреляционного анализа взаимосвязи между размером полости матки и уровнем НоА и ХЭ в сыворотке крови у родильниц с ПСМ до лечения.

Выявлена сильная обратная зависимость между содержанием НоА и размером маточной полости ( $r = -0,70$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 2), а также выраженная прямая зависимость между активностью ХЭ и раз-

мером маточной полости ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ) (рисунок 3).

Так, ослабляющее влияние повышенной ХЭ на тонус маточной мускулатуры реализуется посредством снижения содержания ацетилхолина в синаптических структурах миометрия, который оказывает стимулирующее влияние на мышечный тонус матки. В то же время, наблюдается снижение тонизирующего влияния НоА на рецепторный аппарат миометрия, что обуславливает формирование и прогрессирующее увеличение патологической полости в матке.

Полученные нами результаты впервые убедительно демонстрируют снижение уровня НоА и увеличение активности ХЭ в сыворотке крови родильниц при развитии ПСМ, что ассоциировано с увеличением размеров маточной полости.

В таблице 1 представлена динамика размеров полости матки по данным сонографии матки у родильниц с ПСМ под влиянием терапии.

На 3-е сутки наблюдения величина полости матки в основной и группе сравнения

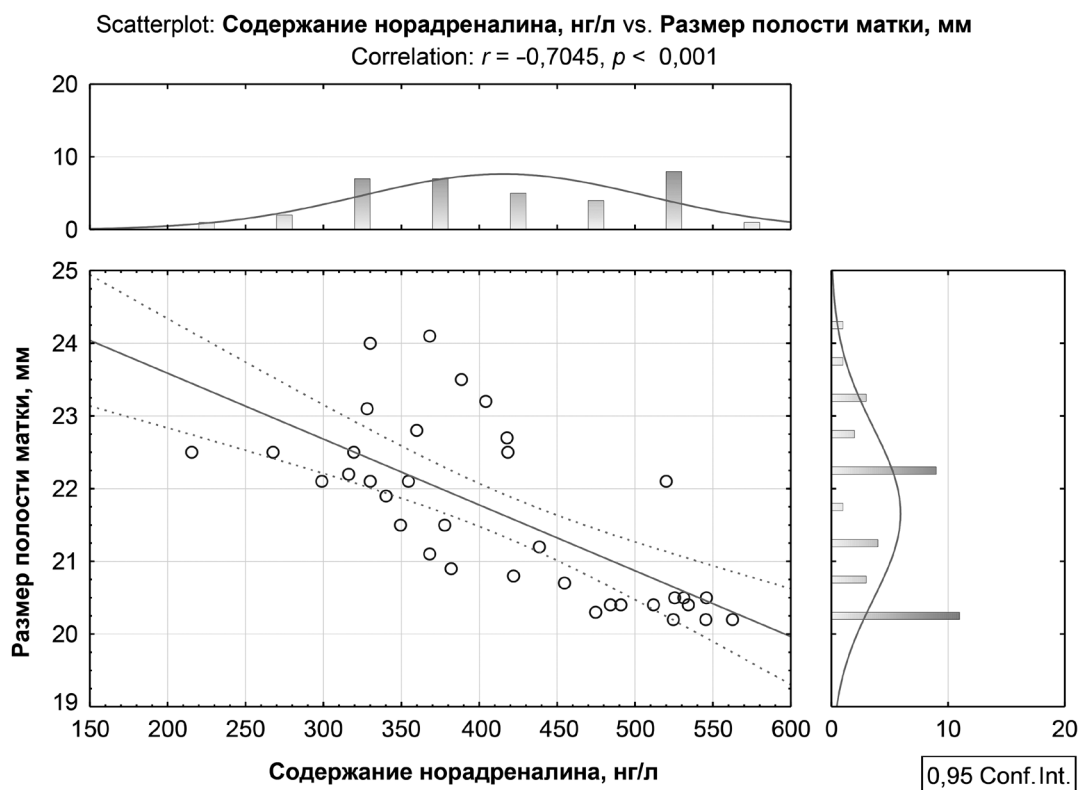


Рисунок 2. Корреляционная зависимость между содержанием норадреналина и размером полости матки у рожениц с ПСМ до лечения (коэффициент корреляции  $r = -0,70$ ;  $p < 0,001$ ; 95 % доверительный интервал)

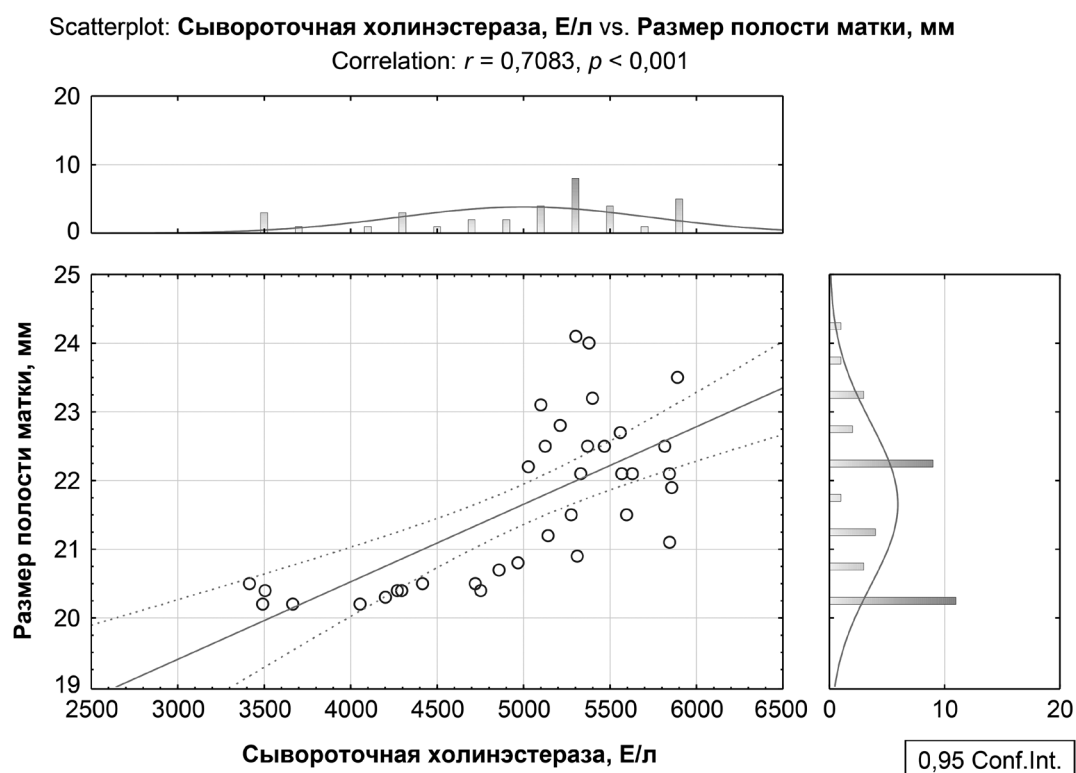


Рисунок 3. Корреляционная зависимость между активностью сывороточной холинэстеразы и размером полости матки у рожениц с ПСМ до лечения (коэффициент корреляции  $r = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ; 95 % доверительный интервал)

значимо отличалась от контрольных значений ( $17,2 \pm 0,7$  и  $17,9 \pm 0,6$  мм соответственно;  $p = 0,002$ ) и против  $5,2 \pm 0,8$  мм, что является прямым подтверждением нарушения сократительной функции матки у родильниц с ПСМ. Также в эти сроки наблюдения у родильниц сохранялась тенденция к увеличению переднезаднего размера матки на фоне значительного и умеренного роста условно-патогенной флоры из цервикального канала, что свидетельствовало о персистенции застойного послеродового экссудата в полости и сниженной сократительной активности матки.

Спустя 3–4 суток комплексного лечения, включающего внутриматочное орошение раствором левофлоксацина и процедур ПеМП, в основной группе наблюдалась нормализация размеров полости матки и достоверное их уменьшение в 2,82 раза в сравнении с исходными значениями ( $p_2 = 0,002$ ), так и с данными в группе сравнения ( $p_1 = 0,044$ ). У пациенток, получавших только унифицированную терапию, размеры полости матки снизились по сравнению с исходной величиной в 1,34 раза ( $p_2 = 0,049$ ), однако их уровень превышал таковой в контрольной группе.

Так, на 6-е сутки после родов у 3-х из родильниц группы сравнения диагностировали инфицированную ПСМ, что обусловило проведение дополнительной терапии в виде кюретажа полости матки, смены антибиотиков, и как следствие, удлинение продолжительности пребывания в стационаре до 9–10 суток после родов. Остальные 17 родильниц основной группы были выписаны из стационара, по данным катмнеза послеродовых осложнений у них не выявлено.

После лечения значение ХЭ в основной группе составило  $2468,3 \pm 251,1$  Ед/л и приблизилось к параметрам здоровых родильниц, в группе сравнения –  $3006,7 \pm 305,4$  Ед/л. Таким образом, произошло снижение уровня ХЭ у родильниц

основной группы по сравнению с параметрами до лечения в 1,34 раза ( $p = 0,033$ ), в группе сравнения – в 1,1 ( $p = 0,048$ ). Следовательно, лечение ПСМ, сопровождающейся гипотонией и застойными явлениями в полости матки, должно быть направлено на повышение контрактильной способности миометрия, а также внутриматочного орошения растворами, оказывающих санитизирующее влияние на микробное содержимое полости.

В результате проведенных исследований установлено, что под влиянием комплексной терапии снижается частота осложненного течения послеродового периода с развитием инфицированной ПСМ в сравнении с группой пациенток с унифицированной терапией.

### Выводы

1. Разработан способ лечения субинволюции матки у родильниц путем проведения внутриматочного диализа раствора левофлоксацина 1 раз в сутки в течение 3–5-х дней.

2. Установлены следующие критерии эффективности комплексной терапии родильниц с применением внутриматочного диализа раствором левофлоксацина: значимое уменьшение размера полости матки в 2,82 раза ( $p_2 = 0,002$ ), в то время как при традиционной терапии – в 1,34 раза ( $p_2 = 0,049$ , а также снижение уровня ХЭ у родильниц основной группы в 1,34 раза ( $p = 0,033$ ), в группе сравнения – в 1,1 ( $p = 0,048$ ).

3. Выявлена сильная обратная зависимость между содержанием НоА и размером маточной полости ( $r = -0,70$ ;  $p < 0,001$ ), а также выраженная прямая зависимость между активностью ХЭ и размером маточной полости ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,001$ ), что обуславливает ослабляющее влияние на мышечный тонус матки и способствует прогрессирующему увеличению патологической полости в матке.

## Литература

1. Верес, И. А. Анализ клинических проявлений послеродовой субинволюции матки как предстатии гипотонического послеродового эндометрита / И. А. Верес // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 5. – С. 84–90.
2. Верес, И. А. Применение переменного магнитного поля для профилактики послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада, Н. С. Саватеева, И. М. Гологутская // Мед. журн. – 2017. – № 2. – С. 68–73.
3. Положительное решение о выдаче патента на изобретение РБ по заявке № а 20210092 от 24.12.2021 г. «Средство для лечения акушерской раны, осложненной гипотонией матки»; авторы: И. А. Верес, В. П. Сокол.
4. Тирская, Ю. И. Профилактика послеродового эндометрита у родильниц с различной степенью инфекционного риска с применением аппликационной формы сорбента / Ю. И. Тирская [и др.] // Рос. мед. журн. – 2015. – № 3. – С. 36–42.

## References

1. Veres, I. A. Analiz klinicheskikh proyavlenij poslerodovoj subinvolyucii matki kak predstadii gipotonicheskogo poslerodovogo endometrita / I. A. Veres // Ros. vestn. akushera-ginekologa. – 2020. – Vol. 20, № 5. – S. 84–90.
2. Veres, I. A. Primenenie peremennogo magnitnogo polya dlya profilaktiki poslerodovogo endometrita / I. A. Veres, O. A. Peresada, N. S. Savateeva, I. M. Gologutskaya // Med. zhurn. – 2017. – № 2. – S. 68–73.
3. *Polozhitel'noe reshenie o vydache patenta na izobretenie RB po zayavke № а 20210092 ot 24.12.2021 g. «Sredstvo dlya lecheniya akusherskoj rany, oslozhnennoj gipotoniej matki»;* avtory: I. A. Veres, V. P. Sokol.
4. Tirskaya, Yu. I. Profilaktika poslerodovogo endometrita u rodil'nic s razlichnoj stepen'yu infekcionnogo riska s primeneniem applikacionnoj formy sorbenta / Yu. I. Tirskaya [et al.] // Ros. med. zhurn. – 2015. – № 3. – S. 36–42.

Поступила 28.07.2023 г.

О. Н. Петровская<sup>1</sup>, М. И. Римжа<sup>1</sup>, Л. В. Золотухина<sup>2</sup>

## ЧАСТОТА ВЫПОЛНЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ПРОЦЕДУР У ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГАМИ, ТРАВМИРОВАННЫХ В СОСТОЯНИИ ОПЬЯНЕНИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи  
г. Минска»<sup>2</sup>

По результатам анализа 322 медицинских карт взрослых пациентов (старше 18 лет) с ожогами, поступивших для стационарного лечения в состоянии опьянения (алкогольного и/или наркотического), и 1377 – в трезвом виде, установлено, что в совокупности диагностических и лечебных процедур у пациентов анализируемых групп преобладают рентгенологические обследования (21,5–23,8 %) и первичная хирургическая обработка ран (20,2–37,5 %). У травмированных в состоянии опьянения чаще выполнялись катетеризация центральных вен (в 3,9 раза) и мочевого пузыря (в 3,6), интубация трахеи (в 3,9), бронхоскопия (в 4,7), фиброгастродуоденоскопия (в 7,2), трахеотомия (в 9,3), некрэктомия и дермопластика (в 1,7 раза), причем кратность данных вмешательств была большей из-за более обширных и глубоких поражений, чем среди травмированных в трезвом виде. Первичная хирургическая обработка меньшему количеству госпитализированных в состоянии опьянения носит объективный характер из-за более частого наступления у данного контингента пострадавших неблагоприятного исхода в первые сутки госпитализации. Между частотой выполнения некрэктомии и дермопластики отмечена прямая корреляционная зависимость ( $r_{xy} = 0,99$ ), свидетельствующая о высокой сопряженности указанных врачебных вмешательств.

**Ключевые слова:** ожоги, опьянение, медицинские процедуры.

O. N. Petrovskaya, M. I. Rimzha, L. V. Zolotukhina

## FREQUENCY OF MEDICAL PROCEDURES IN PATIENTS WITH BURN INJURED WHEN DRUNK

Based on the results of the analysis of 322 medical records of adult patients (over 18 years of age) with burns admitted for inpatient treatment in a state of intoxication (alcohol and/or drugs), and 1377 in a sober state, it was found that in the aggregate of diagnostic and therapeutic procedures in patients analyzed groups, X-ray examinations prevail (21.5–23.8 %) and primary surgical treatment of wounds (20.2–37.5 %). Injured in a state of intoxication, catheterization of the central veins (3.9 times) and bladder (3.6 times), tracheal intubation (3.9 times), bronchoscopy (4.7 times), fibrogastroduodenoscopy (7.2 times), tracheotomy (in 9.3), necrectomy and dermoplasty (in 1.7 times), and the multiplicity of these interventions was greater due to more extensive and deep lesions than among those injured in a sober state. Primary surgical treatment of a smaller number of those hospitalized in a state of intoxication is objective due to the more frequent occurrence of an unfavorable outcome in this contingent of victims on the first day of hospitalization. Between the frequency of necrectomy and dermoplasty, there was a direct correlation of a high degree ( $r_{xy} = 0.99$ ), indicating a high contingency of these medical interventions.

**Key words:** burns, intoxication, medical procedures.

Госпитализированным пациентам выполнялся комплекс инструментальных диагностических исследований (рентгеноскопия, фиброгастродуоденоскопия) и лечебных процедур (некрэктомия, дермопластика, ампутация и др.). Рентгенологические исследования необходимы для оценки патологических изменений как в легочной ткани, так и для выявления участков некроза в костях при глубоких ожогах мягких тканей [4, 12, 15]. Бронхоскопия позволяет диагностировать распространенность и глубину повреждения продуктами горения трахеи и бронхов, а также проводить их медикаментозную санацию [11, 14]. Трахеотомия является неотъемлемой врачебной процедурой при оказании помощи, особенно пациентам с термоингаляционной травмой [3, 13, 16]. Удаление нежизнеспособных тканей наружных покровов (некрэктомия) проводится при первичной и вторичной хирургической обработке ран (далее ПХО и ВХО), являясь предшествующим этапом дермопластики [5, 9]. При обширных ожогах и невозможности доступа к периферическим кровеносным сосудам, показана катетеризация центральных вен [8, 13]. Практически всем лицам, находящимся на длительном постельном режиме, требуется катетеризация мочевого пузыря. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) позволяет диагностировать кровотечения из острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта, встречающихся с частотой от 10 до 43 % [1, 2, 6, 7]. Следовательно, лицам с ожоговой травмой в процессе лечения в условиях стационара выполняется ряд диагностических и лечебных вмешательств, частота проведения которых у пострадавших в состоянии опьянения в сравнении с травмированными в трезвом виде, представляет несомненную научную и практическую значимость, что и стало основанием для выполнения данного исследования.

**Цель исследования:** определить структуру и частоту выполнения отдельных диагностических и лечебных медицинских про-

цедур у госпитализированных пациентов, получивших травму в состоянии опьянения, в сравнении с пострадавшими в трезвом виде.

### Материал и методы

Основу исследования составил сравнительный анализ двух групп взрослых лиц (18 лет и старше), находившихся на стационарном лечении по поводу ожогов в специализированном отделении учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска. Наличие опьянения диагностировано при поступлении травмированных в стационар путем забора биологических субстратов (кровь, моча) с дальнейшим определением в них наличия этилового спирта и/или психоактивных веществ. В первую группу вошли 322 травмированных в состоянии опьянения (290 – алкогольного, 22 – наркотического, 10 – сочетанного), во вторую – 1377 пострадавших в трезвом виде. В ходе исследования сравнивали структуру и частоту выполнения диагностических исследований (рентгеноскопия, фиброгастродуоденоскопия) и проводимых с лечебной целью (первичная хирургическая обработка раны, вторичная хирургическая обработка раны, некрэктомия, дермопластика, ампутация, катетеризация центральных вен, катетеризация мочевого пузыря, трахеотомия, интубация трахеи). Статистическая обработка полученных данных включала расчёт и сравнение значений относительных показателей ( $p$ ) с ошибками выборки ( $Sp$ ) по  $t$ -критерию Стьюдента при уровне значимости  $P < 0,05$ , а также значений коэффициента линейной корреляции ( $r_{xy}$ ).

### Результаты и обсуждение

У 322 пациентов, госпитализированных в состоянии опьянения, (первая группа) выполнено 1104 процедур, а у 1377, поступивших в трезвом состоянии, (вторая группа) – 2852, что в отношении на одного пациента составило, соответственно, 1:3,4 и 1:2,1.

При сравнении удельного веса медицинских манипуляций установлено, что в ходе лечения лиц первой группы доля трахеотомий была большей в 5,5 раза, фиброгастроуденоскопии (ФГДС) – в 3,8 раза, бронхоскопий – в 2,8 раза катетеризаций центральных вен – в 2,4, интубаций трахеи – в 2,3, катетеризаций мочевого пузыря в 2,2 раза. У пациентов без опьянения, наоборот, статистически значимо большим был удельный вес первичной и вторичной хирургической обработки ран в 1,9 и 2,1 раза соответственно. Доли рентгенологических обследований, а также выполненных некрэктомий, дермопластик, ампутаций у пострадавших обеих групп существенно не отличались (таблица 1).

Учитывая, что структура отдельных манипуляций, рассчитанная от общего числа, не свидетельствует о распространенности выполненных процедур, было определено количество последних применительно к конкретным объемам выборочных совокупностей пациентов. При сравнении полученных интенсивных величин установлено, что у поступивших в стационар в состоянии опьянения статистически значимо чаще выполнялись 9 медицинских процедур из 12, в том числе: рентгеноскопий в 1,5 раза,

бронхоскопий – в 4,7, ФГДС – в 7,2, некрэктомий – в 1,7, дермопластик – в 1,7, интубаций трахеи – в 3,9, трахеотомий – в 9,3, катетеризаций мочевого пузыря – в 3,6, катетеризаций центральных вен – в 3,9 раза. Исключение составили более частое (в 1,1 раза) выполнение ПХО ран у пациентов без опьянения, а также одинаковая частота выполнения ВХО ран и ампутаций у пациентов обеих групп (таблица 2).

Имевшее место статистически значимо менее частое в 1,1 раза выполнение ПХО ран у пациентов с опьянением ( $69,3 \pm 2,6 \%$ ) обусловлено тем, что у ряда лиц, несмотря на оказанную медицинскую помощь не удалось восстановить жизненные показатели организма для последующей операции по удалению нежизнеспособных тканей. В частности, из 145 лиц первой группы, изначально госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации, у 14 ( $9,7 \pm 2,5 \%$ ) неблагоприятный исход наступил в течение первых суток, а из 171 пациента без опьянения – у 4 ( $2,3 \pm 1,1 \%$ ),  $P < 0,001$ . Если бы указанные выше 14 пациентов первой группы и 4 – второй, продолжили лечение, то количество ПХО ран было бы осуществлено у 237 и 1074 пострадавших соответственно, а полученные

Таблица 1. Доля (абс. и  $p \pm Sp \%$ ) отдельных процедур у пациентов, травмированных в состоянии опьянения и без опьянения

| Медицинская процедура         | Количество процедур у пациентов, травмированных в состоянии |               |                   |                   | P      |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|--------|
|                               | опьянения                                                   | без опьянения | опьянения         | без опьянения     |        |
|                               | абс.                                                        |               | p ± Sp %          |                   |        |
| Рентгеноскопия                | 237                                                         | 680           | 21,5 ± 1,2        | 23,8 ± 0,8        | >0,05  |
| Бронхоскопия                  | 96                                                          | 87            | <b>8,7 ± 0,8</b>  | 3,1 ± 0,3         | <0,001 |
| ФГДС                          | 21                                                          | 13            | <b>1,9 ± 0,4</b>  | 0,5 ± 0,1         | <0,01  |
| ПХО                           | 223                                                         | 1070          | 20,2 ± 1,2        | <b>37,5 ± 0,9</b> | <0,001 |
| ВХО                           | 21                                                          | 113           | 1,9 ± 0,4         | <b>3,9 ± 0,4</b>  | <0,001 |
| Некрэктомия                   | 128                                                         | 317           | 11,6 ± 0,9        | 11,1 ± 0,6        | >0,05  |
| Дермопластика                 | 105                                                         | 263           | 9,5 ± 0,9         | 9,2 ± 0,5         | >0,05  |
| Катетеризация мочевого пузыря | 124                                                         | 147           | <b>11,2 ± 0,9</b> | 5,2 ± 0,4         | <0,001 |
| Катетеризация центральных вен | 93                                                          | 101           | <b>8,4 ± 0,8</b>  | 3,5 ± 0,3         | <0,001 |
| Интубация трахеи              | 39                                                          | 42            | <b>3,5 ± 0,6</b>  | 1,5 ± 0,2         | <0,001 |
| Трахеотомия                   | 12                                                          | 6             | <b>1,1 ± 0,3</b>  | 0,2 ± 0,1         | <0,01  |
| Ампутация                     | 5                                                           | 13            | 0,5 ± 0,2         | 0,5 ± 0,1         | >0,05  |
| Всего:                        | 1104                                                        | 2852          | 100.0             | 100.0             |        |

Таблица 2. Частота (абс. и  $p \pm Sp$  %) отдельных процедур у пациентов, травмированных в состоянии опьянения и без опьянения

| Медицинская процедура         | Количество процедур у пациентов, травмированных в состоянии |               |                   |                   | P      |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|--------|
|                               | опьянения                                                   | без опьянения | опьянения         | без опьянения     |        |
|                               | абс.                                                        |               | p ± Sp %          |                   |        |
| Рентгеноскопия                | 237                                                         | 680           | <b>73,6 ± 2,5</b> | 49,4 ± 1,3        | <0,001 |
| Бронхоскопия                  | 96                                                          | 87            | <b>29,8 ± 2,5</b> | 6,3 ± 0,7         | <0,001 |
| ФГДС                          | 21                                                          | 13            | <b>6,5 ± 1,4</b>  | 0,9 ± 0,3         | <0,001 |
| ПХО                           | 223                                                         | 1070          | 69,3 ± 2,6        | <b>77,7 ± 1,1</b> | <0,001 |
| ВХО                           | 21                                                          | 113           | 6,5 ± 1,4         | 8,2 ± 0,7         | >0,05  |
| Некрэктомия                   | 128                                                         | 317           | <b>39,8 ± 2,7</b> | 23,0 ± 1,1        | <0,001 |
| Дермопластика                 | 105                                                         | 263           | <b>32,6 ± 2,6</b> | 19,1 ± 1,1        | <0,001 |
| Катетеризация мочевого пузыря | 124                                                         | 147           | <b>38,5 ± 2,7</b> | 10,7 ± 0,8        | <0,001 |
| Катетеризация центральных вен | 93                                                          | 101           | <b>28,9 ± 2,5</b> | 7,3 ± 0,7         | <0,001 |
| Интубация трахеи              | 39                                                          | 42            | <b>12,1 ± 1,8</b> | 3,1 ± 0,5         | <0,001 |
| Трахеотомия                   | 12                                                          | 6             | <b>3,7 ± 1,1</b>  | 0,4 ± 0,2         | <0,001 |
| Ампутация                     | 5                                                           | 13            | 1,6 ± 0,7         | 0,9 ± 0,3         | >0,05  |
| Всего:                        | 1104                                                        | 2852          | 100,0             | 100,0             |        |

относительные показатели  $73,6 \pm 2,5$  % и  $78,0 \pm 1,1$  % не имели бы статистически значимых различий ( $P > 0,05$ ).

В сравниваемых группах травмированных различия касались не только частоты, но и кратности выполнения отдельных медицинских вмешательств. В частности, из 128 некрэктомий у лиц с опьянением у 76 человек ( $59,4 \pm 4,3$  %) хирургическое вмешательство выполнено однократно, в то время как из 317 трезвых у 253 ( $79,8 \pm 2,3$  % ( $P < 0,001$ ), т. е. во второй группе большему числу пациентов было достаточно однократного вмешательства.

Аналогичная закономерность отмечена и при частоте проводимых дермопластик: из 105 трансплантаций кожи у пациентов первой группы операция проведена однократно у 56 человек ( $54,3 \pm 4,9$  %), а из 263 пострадавших второй группы – у 201 ( $76,4 \pm 2,6$  %), т. е. у травмированных в трезвом состоянии в 1,6 раза чаще было достаточно одной трансплантации ( $P < 0,001$ ).

Рентгенологический исследованиям пациентам, поступившим в стационар в состоянии опьянения, проведено 237, в том числе 180 однократных, а лицам без опьянения, соответственно, 680 и 607, что в относи-

тельных показателях составило  $75,9 \pm 2,8$  % и  $89,3 \pm 1,2$  % ( $P < 0,001$ ). Таким образом, практически каждому 4-му ( $24,1 \pm 2,8$  %) с отягощенным анамнезом в виде наличия опьянения на момент травмирования потребовалось от 2 и более дополнительных диагностических исследований.

Продолжительность ежедневных в течение более 8 суток инфузий через катетеры, установленные в центральные вены, получили 47 пациентов из 322 в первой группе ( $14,5 \pm 2,0$  %), а среди трезвых лиц – 49 из 1377 ( $3,6 \pm 0,5$  %), т. е. в первой группе было в 4,0 раза больше пострадавших, нуждавшихся в столь продолжительном введении препаратов.

Для максимального сохранения жизнеспособных тканей у пациентов с глубокими и обширными ожогами оптимальным является поэтапное проведение некрэктомии с одномоментной кожной пластикой [5, 9]. Для оценки причинно-следственной зависимости между указанными лечебными медицинскими процедурами был рассчитан коэффициент линейной корреляции. Полученное значение ( $r_{xy} = 0,99$  при числе степеней свободы 4 и критическом значении 0,81 при  $P < 0,05$ ) свидетельствует о высокой степени прямой статистической

зависимости между указанными процедурами. Столь же высокая степень установлена и применительно к отдельным группам пациентов: у лиц, травмированных в состоянии опьянения  $r_{xy} = 0,98$ , а у лиц, получивших ожог в трезвом состоянии  $r_{xy} = 0,99$ .

Более частое выполнение диагностических и лечебных процедур у пострадавших в состоянии опьянения связано с более обширными и глубокими ранами. Проведенными нами ранее исследованиями установлено, что среди травмированных в состоянии опьянения оказалось в 2,5 раза больше лиц с ожогами площадью, превышающей 11 % от поверхности тела; в 1,9 раза – с термической деструкцией тканей III степени и в 1,8 раза – IV степени. К тому же, в патологический процесс чаще вовлекались такие топографические участки тела, как: волосистая часть головы (в 2 раза), области спины (в 1,8 раза), области промежности (в 1,5 раза) и в 5,6 раза – дыхательные пути. Также у лиц данной группы в 4,0 раза чаще диагностирована пневмония, септицемия и бактериурия [10].

Таким образом, среди пациентов, травмированных в состоянии опьянения чаще и с большей кратностью выполнялись диагностические и лечебные процедуры вследствие более тяжелых клинических проявлений патологического процесса в виде обширных и глубоких термических поражений.

## Выводы

1. В структуре диагностических и лечебных процедур у пациентов с ожогами, травмированных как в состоянии опьянения, так и в трезвом виде, преобладают рентгенологические обследования (21,5–23,8 %) и первичная хирургическая обработка ран (20,2–37,5 %).

2. У травмированных в состоянии опьянения чаще выполнялись катетеризация центральных вен (в 3,9 раза) и мочевого пузыря (в 3,6), интубация трахеи (в 3,9),

## В помощь практикующему врачу

бронхоскопия (в 4,7), фиброгастродуоденоскопия (в 7,2), трахеотомия (в 9,3), некрэктомия и дермопластика (в 1,7 раза), причем кратность данных вмешательств была большей из-за более обширных и глубоких поражений, чем у травмированных в трезвом виде.

3. Первичная хирургическая обработка меньшему количеству госпитализированных в состоянии опьянения носит объективный характер из-за более частого наступления у данного контингента пострадавших неблагоприятного исхода в первые сутки госпитализации.

4. Между частотой выполнения некрэктомии и дермопластики отмечена прямая корреляционная зависимость высокой степени ( $r_{xy} = 0,99$ ), свидетельствующая о высокой сопряженности указанных врачебных вмешательств.

## Литература

1. Абдурахманов, М. М. Изучение частоты кровотечений из острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта в разные периоды ожоговой болезни [Электронный ресурс] / М. М. Абдурахманов, Ф. О. Темиров, З. Х. Куватов, С. М. Сандов // Комбустиология. – 2021. – № 65-66. – URL: <http://combustiology.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot/1> (дата обращения 24.05.2023).
2. Ахмедов, А. И., Фаязов А. Д. Прогнозирование развития острого гастродуоденального осложнения у тяжело обожженных [Электронный ресурс] // Комбустиология. – 2022. – № 67-68. – URL: <http://combustiology.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot/> (дата обращения 24.05.2023).
3. Ахмедов, М. Г. Показания к трахеостомии у больных с термоингаляционной травмой [Электронный ресурс] / М. Г. Ахмедов, Ю. А. Джамалудинов, Д. М. Ахмедов // Комбустиология. – 2017. – № 59-60. – URL: <http://combustiology.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 11.08.2023).
4. Береснева, Э. А., Барина М. В. Возможности и значение рентгенологического метода выявления пневмонии при изолированной ингаляционной травме // Термические поражения и их последствия: сборник научных трудов V съезда комбустиологов России. – М., 2017. – С. 75.
5. Бесчастнов, В. В. Современные подходы к техническим аспектам свободной аутодермоплас-

тики / В. В. Бесчастнов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – № 1. – С. 59–69.

6. Бобровников, А. Э, Крутиков М. Г. Анализ эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и кровотечений из них у пострадавших с ожогами [Электронный ресурс] // Комбустиология. – 2016. – № 56-57. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 24.05.2023).

7. Даминов, Ф. А. Желудочно-кишечные кровотечения у обожженных [Электронный ресурс] / Ф. А. Даминов, Х. К. Карабаев, К. Р. Тагаев [и др.] // Комбустиология. – 2017. – № 59-60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 11.08.2023).

8. Калентьева, Л. А., Фролов А. П., Чашина А. В. Профилактика тромбгеморрагических осложнений при ожоговой болезни // Комбустиология [Электронный ресурс]. – 2017. – № 59-60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 24.05.2023).

9. Панютин, Д. А., Кошадзе Т. К. Хирургическое лечение глубоких ожоговых ран // Комбустиология [Электронный ресурс] – 2017. – № 59-60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 24.05.2023).

10. Петровская, О. Н., Римжа М. И., Золотухина Л. В. Эпидемиологические особенности ожогов у лиц, травмированных в состоянии опьянения // Военная медицина. – 2018. – № 3. – С. 66–71.

11. Ташкинов, Н. В. Значение диагностической фибробронхоскопии при термоингаляционных поражениях у больных с тяжелой ожоговой травмой / Н. В. Ташкинов, Л. А. Мухамедова, А. Н. Тупикин, Н. В. Гараева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 36–38.

12. Шакиров, Б. М. Рентгенологическая картина костно-суставного аппарата при последствиях ожога стопы [Электронный ресурс] // Комбустиология. – 2017. – № 59-60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 24.05.2023).

13. Юрова, Ю. В., Крылов П. К. Современные проблемы гемотрансфузий в лечении пациентов с термической травмой [Электронный ресурс] // Комбустиология. – 2017. – № 59-60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (дата обращения 24.05.2023).

15. Kollef, M. N. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1396–1405.

16. Latt, M. J., Connell D. J. The plain chest radiograph after acute smoke inhalation // Clin. Radiol. – 1988. – Vol. 39, № 1. – P. 33–37.

17. Onishi, S. Indications of early intubation for patients with inhalation injury / S. Onishi, A. Osuka, Y. Kuroki, M. Ueyama // Acute Med. Surg. – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 278–285.

## References

1. Abduraxmanov, M. M. Izuchenie chastoty krovotечenij iz ostry`x e`rozij i yazv zheludochno-kishechnogo trakta v razny`e periody` ozhogovoj bolezni [Electronic resource] / M. M. Abduraxmanov, F. O. Temirov, Z. X. Kuvatov, S. M. Sandov // Kombustiologiya. – 2021. – № 65-66. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot/1> (data obrashheniya 24.05.2023).

2. Axmedov, M. G. Pokazaniya k traxeostomii u bol`ny`x s termoingalyacionnoj travmoj / M. G. Axmedov, Yu. A. Dzhamaludinov, D. M. Axmedov [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2017. – № 59-60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 11.08.2023).

4. Beresneva, E. A., Barinova M. V. Vozmozhnosti i znachenie rentgenologicheskogo metoda vy`yavleniya pnevmonii pri izolirovannoj ingalyacionnoj travme // Termicheskie porazheniya i ix posledstviya: sbornik nauchny`x trudov V s`ezda kombustilogov Rossii. – M., 2017. – S. 75.

5. Beschastnov, V. V. Sovremennye podhody` k texnicheskim aspektam svobodnoj autodermaplastiki / V. V. Beschastnov [et al.] // Vestnik e`ksperimental`noj i klinicheskoy xirurgii. – 2018. – № 1. – S. 59–69.

6. Bobrovnikov, A. E., Krutikov M. G. Analiz e`rozivno-yazvenny`x porazhenij zheludochno-kishechnogo trakta i krovotечenij iz nix u postradavshix s ozhogami [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2016. – № 56-57. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 24.05.2023).

7. Daminov, F. A. Zheludochno-kishechny`e krovotечeniya u obozhzhenny`x [Electronic resource] / F. A. Daminov, X. K. Karabaev, K. R. Tagaev [et al.] // Kombustiologiya. – 2017. – № 59-60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 11.08.2023).

8. Kalent`eva, L. A., Frolov A. P., Chashina A. V. Profilaktika trombogemorragicheskix oslozhenij pri ozhogovoj bolezni [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2017. – № 59-60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 24.05.2023).

9. Panyutin, D. A., Koshadze T. K. Xirurgicheskoe lechenie glubokix ozhogovy`x ran [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2017. – № 59-60. – URL: <http://>

combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/ (data obrashheniya 24.05.2023).

10. Petrovskaya, O. N., Rimzha M. I., Zolotuxina L. V. Èpidemiologicheskie osobennosti ozhogov u licz, travmirovannyx v sostoyanii op`yaneniya // Voennaya medicina. – 2018. – № 3. – S. 66–71.

11. Tashkinov, N. V. Znachenie diagnosticheskoy fibrobronxoskopii pri termoingalyacionnyx porazheniyax u bol`nyx s tyazhelej ozhogovoj travmoj / N. V. Tashkinov, L. A. Muxamedova, A. N. Tupikin, N. V. Garaeva // Dal`nevostochnyj medicinskij zhurnal. – 2013. – № 4. – S. 36–38.

12. Shakirov, B. M. Rentgenologicheskaya kartina kostno-sustavnogo apparata pri posledstviyax ozhoga stopy [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2017. – № 59-60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 24.05.2023).

13. Yurova, Yu. V., Krylov P. K. Sovremennye problemy gemotransfuzij v lechenii pacientov s termicheskoj travmoj [Electronic resource] // Kombustiologiya. – 2017. – № 59-60. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchnyh-rabot-chast-vtoraya-2/> (data obrashheniya 24.05.2023).

15. Kollef, M. N. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1396–1405.

16. Latt, M. J., Connell D. J. The plain chest radiograf after acute smoke inhalation // Clin. Radiol. – 1988. – Vol. 39, № 1. – P. 33–37.

16. Onishi, S. Indications of early intubation for patients with inhalation injury /S. Onishi, A. Osuka, Y. Kuroki, M. Ueyama // Acute Med. Surg. – 2017. – Vol. 4, № 3. – P. 278–285.

Поступила 08.09.2023 г.

А. Г. Белькевич, А. М. Чичко, И. А. Козыро

## КОМПЛЕКС ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Комплекс туберозного склероза (КТС, туберозный склероз, болезнь Бурневилля-Прингла) — это мультиорганный синдром, проявляющийся развитием доброкачественных и злокачественных опухолей с различной локализацией. Основной причиной смерти пациентов с КТС являются прогрессирование субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом в головном мозге и ангиомиолипом в почках, а также развитие специфического поражения легких — лимфангиомиоматоза.*

*Несмотря на то, что ренально-клеточная карцинома встречается относительно редко (только у 2–4 % пациентов с КТС), тем не менее она вносит значительный вклад в показатели летальности. Внепочечные проявления КТС в грудной клетке, брюшной полости и центральной нервной системе помогают в диагностике КТС.*

*В статье представлены данные о патогенезе, клинической картине, диагностических критериях и современных подходах к терапии КТС, а также результаты собственного наблюдения за пациентом с КТС.*

**Ключевые слова:** туберозный склероз, опухоль, диагностические критерии, дети.

A. G. Bialkevich, A. M. Tchitchko, I. A. Kazyra

## TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX: A CLINICAL CASE OF EARLY DIAGNOSIS

*Tuberous sclerosis complex (TSC, tuberous sclerosis, Burneville-Pringle disease) is a multi-organ syndrome manifested by the development of benign and malignant tumours with different localizations. The main cause of death in patients with TSC is the progression of subependymal giant cell astrocytomas in the brain, angomyolipomas in the kidneys and the development of lymphangiomyomatosis.*

*Although renal cell carcinoma is relatively rare (only 2–4 % of patients with TSC), it nevertheless contributes significantly to mortality. Extrarenal manifestations of TSC in the chest, abdomen and central nervous system help in the diagnosis of TSC.*

*The paper presents the data on the pathogenesis, clinical picture, diagnostic criteria, current approaches to therapy and results of our own observation of patient with TSC.*

**Key words:** tuberous sclerosis, tumour, diagnostic criteria, children.

Первое описание комплекса туберозного склероза (КТС) датируется 1835 г., когда Р. Ф. О. Rayer в своем атласе изобразил молодого человека с поражением кожи, характерным для данного заболевания. В 1862 г. F. von Recklinghausen представил сообщение о результатах патологоанатомического исследования умершего младенца, у которого имелось множе-

ство опухолей сердца, классифицированных как «миоматозные». Кроме того, он обнаружил изменения в головном мозге ребенка и описал их как распространенный склероз. Первый детальный обзор неврологических симптомов и грубой патологии центральной нервной системы (ЦНС) у пациентки с КТС представил D-M. Bourneville в 1880 г. Он установил при аутопсии свое-

образные изменения в мозге (участки гипертрофии и склерозирования борозд с множеством уплотнений, придававших извилинам узловатый вид и напоминавших клубни (туберы)), что дало основание предложить новый термин для названия – «туберозный склероз извилин мозга». F. Balzer и P. Menetrier (1885), J. J. Pringle (1890) описали изменения кожи на лице при КТС и назвали их «congenital adenoma sebaceum» (врожденная аденома сальных желез). В последующие годы многие авторы обращали внимание на мультисистемность поражений при КТС и на различную степень выраженности клинической картины заболевания даже в рамках одной семьи [1].

Заболеваемость КТС во всем мире составляет от 1:6000 до 1:10 000 новорожденных, согласно недавно проведенным исследованиям в Великобритании и Германии с использованием последних диагностических критериев – от 1:5800–6760 до 1:13 520 младенцев [6–8].

Комплекс туберозного склероза – это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся поражением различных органов и систем. Основной причиной КТС являются мутации в одном из двух генов (*TSC1* или *TSC2*), приводящие к дисфункции гамартина или туберина. Эти белки образуют протеиновый комплекс, который помогает регулировать клеточную пролиферацию, ингибируя сигнальный путь mammalian target of rapamycin (mTOR). Соответственно, при КТС происходит постоянная активация mTOR в клетках и тканях [5, 9, 10].

Основные признаки КТС включают опухоли головного мозга, кожи, сердца, легких и почек, судорожный синдром, изменения аутистического спектра и когнитивные нарушения [1, 2–4].

Обновления клинических рекомендаций по диагностике, наблюдению и ведению пациентов с КТС были опубликованы в 1998, 1999 и 2013 гг. С учетом постоянно проводимых клинических исследований, создания и одобрения новых лекарствен-

ных препаратов рабочими группами по КТС в 2021 г. представлены новые рекомендации (Consensus Guidelines for the diagnosis, surveillance and management of TSC) [7, 8].

#### *Обновленные диагностические критерии*

1. *Генетические критерии.* Идентификация патогенных вариантов в *TSC1* или *TSC2* генах важна для своевременного выявления признаков КТС, наблюдения и прогнозирования КТС независимо от клинических данных, поскольку проявления КТС возникают с течением времени в разном возрасте. У 10–15 % пациентов с КТС, имеющих клинические диагностические критерии, не установлены мутации, поэтому отсутствие мутации в *TSC1* или *TSC2* генах не исключает диагноз КТС [7].

2. *Новые клинические критерии* имеют только два изменения по сравнению с предыдущей версией и теперь включают 11 основных и 7 дополнительных признаков (таблица 1) [4, 7].

Наличие 2 основных, 1 основного + 2 дополнительных признаков свидетельствует о высокой вероятности КТС, 1 основного либо 2 дополнительных – возможном диагнозе КТС [7].

Рекомендации по наблюдению и ведению лиц с подозрением на КТС или подтвержденным диагнозом КТС обобщены в таблице 2 (сила рекомендаций 3) [7].

*Дифференциальный диагноз КТС проводится со следующими заболеваниями:*

1. Витилиго.
2. Nevus anemicus.
3. Ваарденбурга синдром.
4. Гипомеланоз Ито.
5. Синдром Луи-Бар.
6. Поликистозная болезнь почек.
7. Эпилепсия [1].

#### *Ведение пациентов с КТС*

Основным моментом по наблюдению пациентов с КТС является обеспечение социальной и психологической поддержки,

Таблица 1. Клинические диагностические критерии комплекса туберозного склероза

| Основные (большие) критерии                                                                           | Дополнительные (малые) критерии        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Гипомеланотические макулы ( $\geq 3$ ), не менее 5 мм в диаметре                                      | Пятна типа «конфетти» на коже          |
| Ангиофибромы ( $\geq 3$ ) или фиброзные бляшки на голове                                              | Дефекты эмали зубов ( $\geq 3$ )       |
| Околоногтевые фибромы ( $\geq 2$ )                                                                    | Фибромы полости рта ( $\geq 2$ )       |
| Участки «шагреновой кожи»                                                                             | Депигментированные пятна сетчатки      |
| Множественные гамартомы сетчатки                                                                      | Множественные кисты почек              |
| Множественные кортикальные узлы и /или радиальные миграционные линии в белом веществе головного мозга | Непочечная гамартома                   |
| Субэпендимальные узлы ( $\geq 2$ )                                                                    | Склеротические поражения костной ткани |
| Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЕГА)                                                  |                                        |
| Рабдомиома сердца                                                                                     |                                        |
| Лимфангиолейомиоматоз (LAM)                                                                           |                                        |
| Ангиомиолипомы ( $\geq 2$ )                                                                           |                                        |

Таблица 2. Клинические рекомендации по проведению диагностического поиска при первичном и динамическом обследовании пациента с КТС

| Органы и системы                                       | Рекомендации при подозрении на КТС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Рекомендации по наблюдению пациентов с КТС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Наследственность                                       | Сбор семейного анамнеза 3 поколений для выявления других членов семьи с риском КТС.<br>Генетическое тестирование и консультирование семьи, когда диагноз КТС находится под вопросом и не может быть подтвержден клинически                                                                                                                        | Генетическое тестирование и семейное консультирование, если оно не проводилось ранее                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ЦНС                                                    | МРТ головного мозга для выявления кортикальных узлов, радиальных миграционных линий и СЕГА.<br>Проведение ЭЭГ в бодрствующем и спящем состоянии. При наличии отклонений от нормы, особенно если присутствуют признаки КТС-ассоциированного нейropsychиатрического расстройства, повторная 8–24-часовая видео-ЭЭГ для оценки судорожной активности | МРТ головного мозга каждые 1–3 года у пациентов без клинических проявлений КТС моложе 25 лет.<br>При увеличении размеров СЕГА и отсутствии симптомов может применяться либо хирургическая резекция, либо ингибиторы mTOR.<br>Проведение ЭЭГ у бессимптомных детей с КТС каждые 6 недель до 12-месячного возраста и каждые 3 месяца до возраста 24 месяцев.<br>Вигабатрин – терапия первой линии при инфантильных судорогах.<br>Эверолимус и каннабидиол одобрены для лечения судорог, связанных с КТС |
| КТС-ассоциированное нейropsychиатрическое расстройство | Комплексная оценка всех потенциальных проявлений КТС-ассоциированного нейropsychиатрического расстройства (расстройства аутистического спектра, языковые нарушения, синдром дефицита внимания/гиперактивности, тревожные расстройства).<br>Обеспечение психологической и социальной поддержки семьям                                              | Ежегодный скрининг на КТС-ассоциированное нейropsychиатрическое расстройство в основные периоды развития: 0–3 года, 3–6 лет, 6–9 лет, 12–16 лет, 18–25 лет и по мере необходимости в последующем.<br>Индивидуальная образовательная программа                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Органы и системы        | Рекомендации при подозрении на КТС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Рекомендации по наблюдению пациентов с КТС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Почки                   | МРТ брюшной полости для оценки наличия ангиомиолипомы и кист. Проведение скрининга на артериальную гипертензию. Оценка функционального состояния почек с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определения протеинурии                                                                                                                                                                                                                                                     | МРТ брюшной полости для оценки прогрессирования ангиомиолипомы и кистозной болезни почек каждые 1–3 года. Оценка функционального состояния почек не реже 1 раза в год. При бессимптомной ангиомиолипоме более 3 см рекомендуется использовать ингибиторы mTOR                                                                                                                                              |
| Легкие                  | Уточнение жалоб, свидетельствующих о заболеваниях соединительной ткани, желчевыводящих путей и дыхательной системы (одышка, кашель, спонтанный пневмоторакс) у всех взрослых пациентов с КТС. Выполнение КТ грудной клетки всем женщинам и мужчинам с клиническими симптомами, начиная с 18 лет и старше. Оценка функций внешнего дыхания (ФВД) и проведение 6-минутного теста с ходьбой у пациентов с признаками кистозной болезни легких, соответствующей ЛАМ по КТ грудной клетки | Для пациентов с признаками кистозного заболевания легких, соответствующего ЛАМ по результатам КТ грудной клетки, интервалы между повторными исследованиями определяются индивидуально. Оценка ФВД не реже 1 раза в год у пациентов с признаками ЛАМ на КТ грудной клетки, чаще при быстром прогрессировании. Вакцинация соответственно возрасту, а также против гриппа, опоясывающего герпеса, пневмококка |
| Сердце                  | Эхокардиография (Эхо-КГ) плода для выявления рабдомиомы пренатально. Эхо-КГ детям в возрасте до 3 лет. Электрокардиография (ЭКГ) в любом возрасте для выявления нарушений проводимости                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Эхо-КГ каждые 1–3 года у детей с рабдомиомой сердца. ЭКГ каждые 3–5 лет для мониторинга нарушений проводимости                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Кожа                    | Детальный дерматологический осмотр                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Лечение показано при увеличении размеров и количества образований, болевом синдроме или кровотечении. При плоских или минимально возвышающихся элементах местно ингибиторы mTOR. По показаниям хирургическое лечение                                                                                                                                                                                       |
| Зубы                    | Детальный стоматологический осмотр                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Осмотр каждые 6 месяцев. Панорамный рентгеновский снимок для оценки развития зубов, при наличии асимметрии или задержки нормального прорезывания зубов                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Глаза                   | Офтальмологическое обследование, включая расширенную фундоскопию, для оценки состояния сетчатки (астроцитарная гамартома и ахроматическое пятно) и полей зрения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ежегодное офтальмологическое обследование. Ингибиторы mTOR для лечения проблемных астроцитарных гамартром сетчатки                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Другие органы и системы | Аневризмы, полипы желудочно-кишечного тракта, костные кисты и эндокринопатии (нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы) могут быть при КТС, поэтому обследования при наличии симптомов                                                                                                                                                                                                                                                                                          | При обнаружении патологии по МРТ наблюдение у профильных специалистов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

помощь в обучении и последующем трудоустройстве. Важное дополнение к этому разделу – использование для лечения ингибиторов mTOR (эверолимус и сиролимус), которые одобрены многими регулирующими органами по всему миру [1, 3, 7, 9].

В 2010 г. эверолимус был разрешен Управлением по контролю за лекарствами США для терапии СЕГА. Сегодня эверолимус одобрен во многих странах мира для лечения СЕГА, почечной ангиомиолипомы и/или парциальной эпилепсии, связанной с КТС. Сиролимус был впервые одобрен для терапии ЛАМ в Японии в 2014 г., а год спустя и в США. Механизм действия эверолимуса заключается в связывании с внутриклеточным белком FK506, что, в свою очередь, блокирует киназу mTOR. Кроме того, ингибиторы mTOR оказывают тормозящее влияние на фактор роста сосудистого эндотелия, тем самым препятствуя аномальному ангиогенезу. Использование этих лекарств на ранних этапах лечения снижает риск судорог. К дополнительному лечению относят назначение противосудорожных и противоаритмических препаратов, а также лекарственных средств, влияющих на ЦНС [7, 9].

При нарушении функции органов из-за сдавления опухолью показано хирургическое ее удаление. Данный метод помогает контролировать судороги, вызванные новообразованиями головного мозга и не отвечающие на противосудорожную терапию. Хирургическое лечение, такое как дермабразия или лазерное удаление, могут улучшить внешний вид при кожных новообразованиях [1, 7, 9].

#### *Клинический случай*

Мальчик Д., 02.12.2021 г. р. (11 мес.) поступает в отделение анестезиологии и реанимации 2-й городской детской клинической больницы г. Минска 29.11.2022 (21:05) в крайне тяжелом состоянии, обусловленном нарушением сознания.

**Анамнез заболевания:** ребенок заболел неделю назад, когда появилась заложенность носа, слизистое отделяемое из глаз и носа. Мальчик осмотрен врачом-педиатром, рекомендовано обильное питье, туалет носа 0,9 % NaCl, оксиметазолин 0,025 % по 1 капле в каждый носовой ход 2–3 раза в день. Температура тела не повышалась, аппетит был сохранен. С 26.11.2022 родители отметили ухудшение состояния: ребенок беспокойно спал ночью, снизился аппетит. Со слов мамы, при ползании в последние 2 недели малыш качал головой, наклонял и прижимал ее к подбородку. 29.11.2022 в 19.00 появилась трехкратная с интервалом в 15 минут рвота, выраженная слабость и заторможенность, по поводу чего была вызвана скорая медицинская помощь (СМП). Врачом СМП определена глюкоза крови (14 ммоль/л). С диагнозом: Гипергликемическое состояние, сахарный диабет впервые выявленный? ребенок госпитализирован во 2-ю ГКБ.

Состояние ребенка при поступлении крайне тяжелое, обусловленное нарушением сознания (сопор, оценка по шкале Глазго 8–9 баллов). Ребенок не отвечает на болевые раздражители, глаза открыты, зрачки на свет реагируют, отмечается мышечная атония. Не температурит, тенденция к гипотермии ( $T - 35,8^{\circ}\text{C}$ ). Менингеальных симптомов, очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы чистые, бледные, конечности холодные на ощупь. Дыхание везикулярное, поверхностное, проводится с обеих сторон, хрипов нет. ЧД – 20 в минуту (брадипноэ). Тоны сердца, ритмичные, приглушены. ЧСС – 134 в минуту. АД – 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Диурез сохранен. С учетом полученных данных кислотно-основного состояния (КОС) ( $\text{pH} - 7,04$ ;  $\text{pCO}_2 - 94,4$  мм рт. ст.;  $\text{pO}_2 - 186,3$  мм рт. ст.;  $\text{HCO}_3 - 18,3$  ммоль/л;  $\text{BE} - -7,7$  ммоль/л) ребенок экстренно заинтубирован и пере-

веден на ИВЛ. С учетом анамнеза, данных объективного осмотра, полученных лабораторных данных выставлен диагноз: Кома неясного генеза. В плане обследования: анализ мочи на медикаментозный скрининг в токсикологическую лабораторию, консультация невролога, рентгенограмма органов грудной клетки (от 29.11.2022 – снижение пневматизации правого легочного поля).

Ребенок осмотрен неврологом 29.11.2022: нейротоксический синдром. Рекомендовано проведение люмбальной пункции и компьютерной томографии головного мозга (КТ ГМ).

КТ ГМ от 30.11.2022 (02:03): в базальных ядрах с обеих сторон, в белом веществе обоих полушарий ГМ определяются ассиметричные разновеликие гиперинтенсивные участки кальцификации ориентировочными размерами от 3 до 10 мм. Срединные структуры не смещены. Кортикарные борозды больших полушарий и мозжечка развиты нормально. Костно-травматических изменений не выявлено. Заключение: ассиметричные участки кальцификации в больших полушариях ГМ с обеих сторон. Токсическое? метаболическое? поражение ГМ (рисунок 1).

30.11.2022 проведен консилиум с участием сотрудников 1-й кафедры детских болезней, детских инфекционных болезней БГМУ, детской анестезиологии и реанима-

тологии БелМАПО, где были уточнены данные анамнеза жизни и наследственного анамнеза.

**Анамнез жизни:** мальчик от 1 беременности 1 родов (плановое кесарево сечение) в сроке 276 дней. Вес при рождении – 3190 грамм, длина – 50 см, окружность головы – 34 см, груди – 33 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: угроза прерывания в 21 неделю. Ребенок выписан из роддома на 5 сутки с диагнозом: Физиологическая желтуха. Токсическая эритема. Группа здоровья II. Группа риска по реализации ВУИ.

На протяжении первого года жизни мальчик ежемесячно наблюдался в поликлинике по месту жительства. Вакцинация проводилась согласно Национальному календарю прививок. Из проведенного обследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ) и ЭКГ (от 05.01.2022), нейросонография (от 26.01.2022 и 14.03.2022) – без особенностей. Эхо-КГ от 17.05.2022: открытое овальное окно. Дополнительная хорда левого желудочка. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) от 13.05.2022: без патологии. Невролог от 01.2022 и 09.2022: данных за очаговую патологию не выявлено. Консультация генетика от 14.02.2022: рекомендовано динамическое наблюдение педиат-

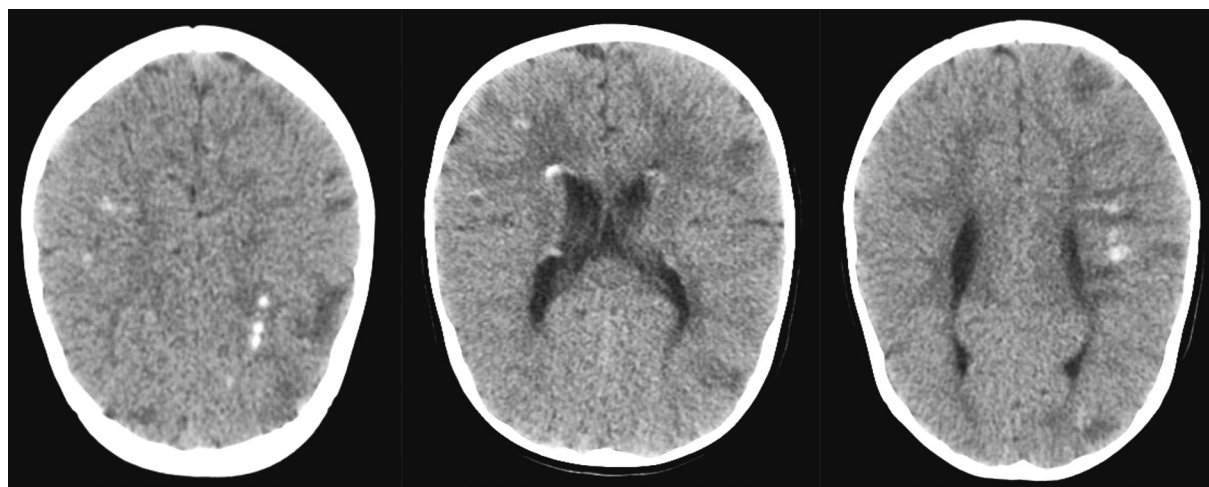


Рисунок 1. Рентгеновская компьютерная томография головного мозга ребенка Д.

ром, неврологом, офтальмологом и Эхо-КГ по месту жительства.

**Наследственный анамнез:** мама ребенка с 16 лет наблюдается с диагнозом Туберозный склероз с поражением легких, костей, почек, ГМ и кожи и трехкратно (2010, 11.2014 и 12.2014) оперирована по поводу астроцитомы ГМ. Необходимо отметить, что с раннего детства у нее были характерные для КТС изменения на коже (ангиофибромы на лице, депигментированные пятна на коже туловища, подкожные фиброматозные узелки), в возрасте 16 лет появились приступы судорог и обморочные состояния. Консультирована генетиком в 16 лет, генетическое тестирование не проведено.

Из особенностей при осмотре ребенка во время консилиума 30.11.2022: кожные покровы чистые, бледно-розовые, в области передней брюшной стенки слева имеются 2 пятна депигментации размерами 2,5\*0,5 см и 0,3\*0,2 см.

Масса тела – 11,7 кг (от 0 до +2 SDS), длина – 79 см (от 0 до +2 SDS)

ОАК от 30.11.2022: гемоглобин – 99 г/л, эритроциты –  $3,66 \cdot 10^{12}/л$ , моноциты – 12 %, нейтрофилы – 66 % (палочкоядерные – 2 %, сегментоядерные – 64 %), остальные показатели без особенностей.

ОАМ от 30.11.2022: в пределах референтных значений.

КОС от 30.11.2022: pH – 7,43;  $pCO_2$  – 32,2 мм рт. ст.;  $pO_2$  – 63,9 мм рт. ст.;  $HCO_3$  – 22,2 ммоль/л; BE – –2,7 ммоль/л.

БАК от 29.11 и 30.11.2022: С-реактивный белок 10,3 и 14,5 мг/л соответственно, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, натрий, калий, кальций ионизированный, хлор – в пределах возрастной нормы.

Прокальцитонин от 29.11.2022: менее 0,05 нг/мл.

Исследование ликвора от 30.11.2022: белок – 0,46 г/л (при норме до 0,5 г/л).

УЗИ ОБП от 30.11.2022: минимальное увеличение размеров печени по сравнению

с возрастными нормами. Минимальные диффузные изменения в паренхиме обеих почек.

ЭКГ от 30.11.2022: ритм синусовый. ЧСС – 126 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Зарегистрированы предсердные экстрасистолы.

Эхо-КГ от 30.11.2022: без особенностей.

Невролог от 30.11.2022: нейротоксический синдром.

На основании анамнеза заболевания и жизни, отягощенной наследственностью, данных лабораторно-инструментальных методов предположен диагноз: Нарушение сознания неясного генеза от 29.11.2022. Энцефалит? Комплекс туберозного склероза? Нейротоксический синдром с выраженным брадипноэ. Анемия легкой степени. ОРИ: острый риноконъюнктивит.

Рекомендовано:

1. МРТ ГМ + ствола.

2. Повторить люмбальную пункцию в динамике.

3. Кровь и ликвор на TORCH методом ПЦР/ИФА.

4. Кровь на ВИЧ методом ИФА.

5. Ацикловир 15 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно до получения 2-х отрицательных результатов на ВПГ 1,2 типа.

6. Цефотаксим 50 мг/кг/сут внутривенно.

7. Консультация генетика.

8. Наблюдение невролога в динамике.

01.12.2022 ребенку проведена МРТ ГМ с контрастным усилением: в обоих полушариях ГМ субкортикально определяются различных размеров очаги повышенного сигнала с симптомом «дорожки к боковому желудочку». У переднего рога левого бокового желудочка определяется образование размером 0,8\*0,4 см. Образование интенсивно накапливает контрастное вещество. Субэпендимально у боковых желудочков определяются мелкие образования, не накапливающие контрастное вещество. Заключение: МР-картина туберозного склероза. МР-признаки СЕГА в левом полушарии ГМ (рисунок 2).

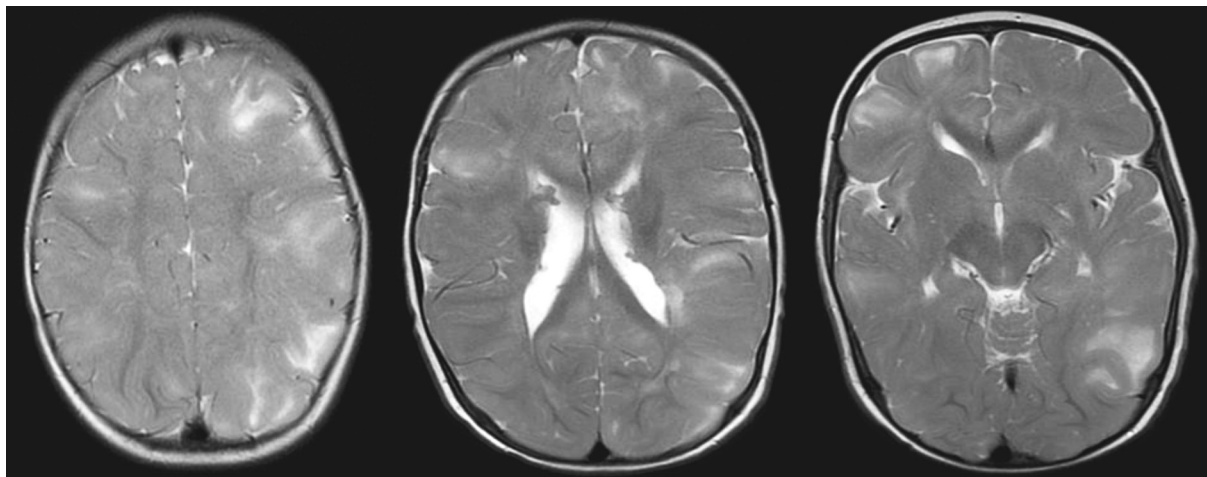


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента Д.

Нейрохирург от 02.12.2022: пациент в нейрохирургическом лечении в настоящее время не нуждается. Рекомендовано наблюдение невролога по месту жительства.

Генетик от 02.12.2022: туберозный склероз. Рекомендовано наблюдение невролога, Эхо-КГ, УЗИ ОБП 1 раз в год.

С учетом полученных данных МРТ ГМ, заключения нейрохирурга и генетика выставлен заключительный клинический диагноз:

основной: комплекс туберозного склероза (Q85.1). СЕГА в левом полушарии ГМ;

сопутствующий: нейротоксический синдром на фоне основного заболевания с выраженными нарушениями сознания и брадикардией. Анемия легкой степени. ОРИ: острый риноконъюнктивит.

За время нахождения ребенка во 2-й ГКБ с 29.11 по 06.12.2022 отмечается нормализация лабораторных показателей. Ребенок активный, позитивно реагирует на осмотр, играет, с поддержкой садится и встает. Сознание ясное, судорог не было, очаговых и менингеальных симптомов нет. Отмечается блефароспазм справа. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовые, в области передней брюшной стенки слева имеются 2 пятна депигментации размерами 2,5\*0,5 см и 0,3\*0,2 см. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД – 24 в минуту. Тоны

сердца громкие, ритмичные. ЧСС – 122 в минуту. Живот мягкий, доступен пальпации. Мочится самостоятельно, диурез достаточный. Стул без особенностей.

Для дальнейшего наблюдения по основному заболеванию 06.12.2022 ребенок переведен в неврологическое отделение УЗ «3-я ГКБ».

Представленный клинический случай демонстрирует возможность ранней диагностики комплекса туберозного склероза. Подробный наследственный анамнез, правильная интерпретация клинических данных, возможность проведения нескольких инструментальных методов в комплексе, мультидисциплинарный подход способствуют своевременной постановке диагноза, назначению терапии и разработке мероприятий по динамическому наблюдению пациентов.

### Литература

1. Дорофеева, М. Ю. Туберозный склероз. Диагностика и лечение // М. Ю. Дорофеева. – М.: Адапс, 2017. – 292 с.
2. Amorim, B. D. B., Azulay D., Ramos-E-Silva M. Tuberous Sclerosis // Skinmed. – 2021. – Vol. 19(3). – P. 179–185.
3. Curatolo, P., Specchio N., Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy // Lancet Neurol. – 2022. – Vol. 21(9). – P. 843–856. – doi: 10.1016/S1474-4422(22)00213-7.
4. Glutig, K., Husain R., Renz D., John-Kroegel U., Mentzel H.-J. Tuberous sclerosis complex // Radiologie

(Heidelb). – 2022. – Vol. 62(12). – P. 1058–1066. – doi: 10.1007/s00117-022-01053-z. Epub 2022 Aug 9.

5. Gupta, S., Kang H. C., Faria S. C., Choyke P. L., Kundra V. Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Renal and Extrarenal Imaging // Acad Radiol. – 2022. – Vol. 29(3). – P. 439–449. – doi: 10.1016/j.acra.2020.12.019.

6. Islam, M. P. Tuberous Sclerosis Complex // Semin Pediatr Neurol. – 2021. – Vol. 37. – doi: 10.1016/j.spen.2021.100875. Epub 2021 Feb 11.

7. Northrup, H., Aronow M. E Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations // Pediatr Neurol. – 2021. – Vol. 123. – P. 50–69. – doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011. Epub 2021 Jul 24.

8. Portocarrero, L. K. L., Quental K. N. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria // An Bras Dermatol. – 2018. – Vol. 93 (3). – P. 323–331. – doi: 10.1590/abd1806-4841.20186972.

9. Salussolia, C. L., Klonowska K., Kwiatkowski D. J., Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex // Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2019. – Vol. 20. – P. 217–240. – doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015354. Epub 2019 Apr 24.

10. Touraine, R., Hauet Q., Harzallah I., Baruteau A.-E. Tuberous Sclerosis Complex: Genetic counselling and perinatal follow-up // Arch Pediatr. – 2022. – Vol. 29(5S). – P. 5S3–5S7. – doi: 10.1016/S0929-693X(22)00283-4.

## References

1. Dorofeeva, M. Yu. Tuberoznyj skleroz. Diagnostika i lechenie // M. Yu. Dorofeeva. – M.: Adare, 2017. – 292 c.

2. Amorim, B. D. B., Azulay D., Ramos-E-Silva M. Tuberous Sclerosis // Skinmed. – 2021. – Vol. 19 (3). – P. 179–185.

3. Curatolo, P., Specchio N., Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy // Lancet Neurol. – 2022. – Vol. 21 (9). – P. 843–856. – doi: 10.1016/S1474-4422(22)00213-7.

4. Glutig, K., Husain R., Renz D., John-Kroegel U., Mentzel H.-J. Tuberous sclerosis complex // Radiologie (Heidelb). – 2022. – Vol. 62(12). – P. 1058–1066. doi: 10.1007/s00117-022-01053-z. Epub 2022 Aug 9.

5. Gupta, S., Kang H. C., Faria S. C., Choyke P. L., Kundra V. Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Renal and Extrarenal Imaging // Acad Radiol. – 2022. – Vol. 29(3). – P. 439–449. – doi: 10.1016/j.acra.2020.12.019.

6. Islam, M. P. Tuberous Sclerosis Complex // Semin Pediatr Neurol. – 2021. – Vol. 37. – doi: 10.1016/j.spen.2021.100875. Epub 2021 Feb 11.

7. Northrup, H., Aronow M. E. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations // Pediatr Neurol. – 2021. – Vol. 123. – P. 50–69. – doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011. Epub 2021 Jul 24.

8. Portocarrero, L. K. L., Quental K. N. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria // An Bras Dermatol. – 2018. – Vol. 93(3). – P. 323–331. – doi: 10.1590/abd1806-4841.20186972.

9. Salussolia, C. L., Klonowska K., Kwiatkowski D. J., Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex // Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2019. – Vol. 20. – P. 217–240. – doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015354. Epub 2019 Apr 24.

10. Touraine, R., Hauet Q., Harzallah I., Baruteau A.-E. Tuberous Sclerosis Complex: Genetic counselling and perinatal follow-up // Arch Pediatr. – 2022. – Vol. 29(5S). – P. 5S3–5S7. – doi: 10.1016/S0929-693X(22)00283-4.

Поступила 31.05.2023 г.

О. И. Родионова<sup>1</sup>, А. Р. Сакович<sup>1</sup>, Д. М. Курбасова<sup>2</sup>,  
Н. И. Неборская<sup>2</sup>, М. А. Шлапакова<sup>2</sup>

## СЛУЧАЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ НОСОГЛОТКИ (ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА) У РЕБЕНКА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
УЗ «3 городская детская клиническая больница г. Минска»<sup>2</sup>

Симптоматика опухолей носоглотки может быть длительное время скудной и протекать под «маской» иной патологии. Клинические проявления объемного новообразования носоглотки у пациента детского возраста требуют дифференциального-диагностического поиска между гипертрофией глоточной миндалины (аденоидами), а также доброкачественными и злокачественными опухолями носоглотки. Среди опухолей носоглотки в детском и подростковом возрасте, прежде всего, требуется исключить юношескую ангиофибромю основания черепа — хотя и доброкачественное, но быстро прогрессирующее новообразование с высоким риском кровоточивости и склонностью к деструктивному росту. Среди злокачественных новообразований носоглотки у детей встречаются как эпителиальные (недифференцированный рак), так и соединительнотканые опухоли (саркомы, среди которых преобладает рабдомиосаркома), а также экстранодальные формы лимфом (в частности, с поражением лимфоэпителиального глоточного кольца). В статье приведено собственное клиническое наблюдение случая неходжкинской лимфомы (лимфомы Беркитта) носоглотки у ребенка 6 лет, изначально походившее на гипертрофию глоточной миндалины. Однако быстрый рост и склонность к кровоточивости, приведшее к анемизации пациента, поставили перед специалистами ряд дифференциально-диагностических вопросов. Комплексное обследование позволило установить диагноз в короткие сроки.

**Ключевые слова:** опухоль носоглотки, дети, лимфома.

V. Radzionava, A. Sakovich, D. Kurbasava,  
N. Neborskaya, M. Shlapakova

## THE CASE OF THE MALIGNANT NASOPHARYNGEAL TUMOR (BURKITT LYMPHOMA) IN A CHILD

Symptoms of nasopharyngeal tumors may be scanty for a long time and flow under the “mask” of another pathology. Clinical manifestations of neoplasm of the nasopharynx in a pediatric patient require a diagnostic search between hypertrophy of the pharyngeal tonsil (adenoids) as well as benign and malignant nasopharyngeal tumors. Among nasopharyngeal tumors in children and adolescence first of all it is necessary to exclude the juvenile nasopharyngeal angiofibroma. It is a benign but rapidly progressive neoplasm with a high risk of bleeding and a tendency to destructive growth. Among malignant neoplasms of the nasopharynx in children there are both epithelial (undifferentiated carcinoma) and connective tissue tumors (sarcoma, among which rhabdomyosarcoma predominates) as well as extranodal forms of lymphoma (in particular, with lymphoepithelial organs defeat). The article presents our own clinical observation of a case of non-Hodgkin lymphoma (Burkitt lymphoma) of the nasopharynx in a 6-year-old child, which initially looked like hypertrophy of the pharyngeal tonsil. However, the rapid growth and a tendency to bleeding, which led to the anemization of the patient, posed to specialists a number of differential-diagnostic questions. A comprehensive examination made it possible to make a diagnosis in a short time.

**Key words:** nasopharyngeal tumor, children, lymphoma.

**К**линические проявления опухолей носоглотки не специфичны. Могут быть характерны «риногенные» симптомы (затрудненное носовое дыхание, гнусавость, слизисто-гнойные выделения или носовые кровотечения, ихорозный запах выделений из полости носа, патология околоносовых пазух на стороне поражения) и «отогенные» симптомы (тугоухость, шум в ухе, затяжной отит, аутофония). Такая симптоматика у пациента детского возраста требует дифференциального-диагностического поиска между гипертрофией глоточной миндалины (аденоидами), а также доброкачественными и злокачественными опухолями носоглотки [2].

Среди доброкачественных новообразований носоглотки, имеющих подобное проявление, в детско-юношеском возрасте прежде всего следует исключать юношескую ангиофибромю основания черепа – опухоль, состоящую из смеси кровеносных сосудов и фиброзной стромы. Данное новообразование составляет более чем 50–60 % всех доброкачественных новообразований носоглотки. Кровеносные сосуды этой опухоли содержат мало или вообще не имеют гладких мышц или эластических волокон в эндотелии, что определяет ее массивную кровоточивость, нередко – спонтанную. Быстрый деструктивный рост опухоли, высокая склонность к рецидивированию позволяют ее считать «доброкачественным новообразованием со злокачественным течением» [5, 8].

Среди злокачественных новообразований носоглотки у детей встречаются как эпителиальные (недифференцированный рак), так и соединительнотканые (саркомы, среди которых преобладает рабдомиосаркома). Неходжкинская лимфома с поражением лимфоэпителиального глоточного кольца Пирогова-Вальдейера (MALT-лимфома) встречается в 19,4 % случаев среди всех случаев экстранодальных форм неходжкинских лимфом [1, 2, 6].

Приводим собственное клиническое наблюдение случая неходжкинской лимфомы (лимфомы Беркитта) носоглотки с распространением в полость носа и быстрым прогрессированием опухоли.

Пациент Л., 6 лет, 17.12.2022 доставлен в кабинет неотложной ЛОР-помощи З ГДКБ бригадой скорой медицинской помощи в связи с повторяющимся носовым кровотечением. Осмотрен ЛОР-врачом, педиатром, выполнена Р-грамма околоносовых пазух (ОНП). При поступлении: состояние средней степени тяжести, активный. Носовое дыхание не затруднено, слизистая оболочка носа гиперемирована, геморрагическое отделяемое (установлен ватный тампон с аминокaproновой кислотой). В ротоглотке слизистая оболочка умеренно гиперемирована. Другие ЛОР-органы без патологии. На Р-грамме ОНП – субтотальное затемнение верхнечелюстных пазух, снижена прозрачность правой лобной пазухи и нижних отделов левой лобной пазухи и решетчатых лабиринтов, затемнен левый носовой ход в нижних отделах. В ОАК при поступлении лейкоцитоз  $13,27 \times 10^9/\text{л}$ , другие показатели в норме. Свертываемость крови по Сухареву 17.12.2022 г.: начало свертывания 2,15 мин., конец 5,3 мин. Был выставлен диагноз: Острый двусторонний верхнечелюстной, фронтальный синусит. Носовое кровотечение (купировано). Для лечения ребенок госпитализирован в ЛОР-отделение. С лечебно-диагностической целью была выполнена пункция левой верхнечелюстной пазухи (ВЧП), получен слизисто-геморрагический сгусток. Назначено лечение: цефтриаксон внутривенно, оксиметазолин в нос, фрамиазин в нос, аминокaproновая кислота внутривенно капельно.

Из анамнеза стало известно, что около месяца назад перенес ветряную оспу и, возможно, моноклеоз, после чего стало резко ухудшаться носовое дыхание, а около 2 недель назад появились ежедневно кро-

вотечения из носа. С 04.12.2022 г. амбулаторно лечился по поводу острого среднего левостороннего отита, с 13.12.2022 г. – по поводу острого двустороннего верхнечелюстного синусита.

За время лечения в ЛОР-отделении регулярно отмечалось кровотечение из левой половины носа, носовое дыхание не восстанавливалось. При риноскопии в левой половине носа обнаруживались тромботические массы, затруднявшие обзор ее глубоких отделов. При обследовании в динамике (21.12.2022 г.) отмечено повышение СОЭ до 17 мм/ч, другие показатели в норме. Гемостазиограмма в норме.

22.12.2022 г. выполнена КТ лицевого черепа (рисунок 1, 2), заключение: КТ-признаки образования в области носоглотки. Утолщение слизистой оболочки ОНП с наличием жидкостного патологического субстрата в левой ВЧП и полости носа (больше слева). Тотальное снижение пневматизации ячеек левого сосцевидного отростка и левой барабанной полости. Арахноидальная киста левой средней черепной ямки (Galassi II). Рекомендовано КТА лицевого черепа.

23.12.2022 г. выполнена КТ с внутривенным контрастным усилением, заключение: КТ-признаки образования в области носоглотки – более вероятно гипертрофия носоглоточной миндалины, неопластический характер изменений менее вероятен. Утолщение слизистой оболочки ОНП с наличием жидкостного патологического субстрата в левой ВЧП и полости носа (больше слева). Тотальное снижение пневматизации ячеек левого сосцевидного отростка и левой барабанной полости. Арахноидальная киста левой средней черепной ямки (Galassi II).

26.12.2023 г. у пациента наблюдалась рвота кровью на фоне рецидивирующего кровотечения из левой половины носа, повышение температуры тела до 39,5 °С. Осмотрен дежурным врачом, педиатром, выполнено УЗИ органов брюшной полости, ОАК. В ОАК 27.12.2022 г. отмечалась анемия (Hb 98 г/л, эритроцитов  $3,5 \times 10^{12}/л$ , Ht 28,7 %), в лейкоцитарной формуле палочкоядерных лейкоцитов 15 %, лимфоцитов 20 %, моноцитов 13 %, другие показатели в норме. В динамике анемия прогрессировала: 28.12.2022 Hb 87 г/л, эритроцитов

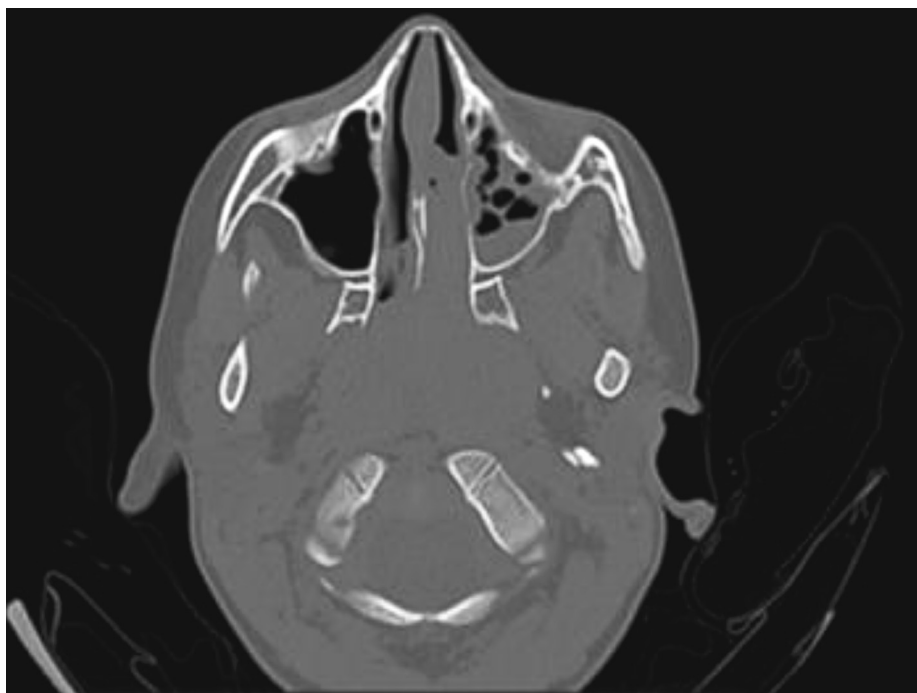


Рисунок 1. КТ лицевого черепа пациента, 22.12.2022 (патологический субстрат в левой ВЧП, полости носа слева, носоглотке)



Рисунок 2. КТ лицевого черепа пациента, 22.12.2022 (патологический субстрат полости носа и носоглотке)

3,14×10<sup>12</sup>/л, Ht 25,9 %, ретикулоцитов 7,8 %), в лейкоцитарной формуле палочкоядерных лейкоцитов 7 %, другие показатели в норме. После дообследования к диагнозу добавлено: ОРИ, ринофарингит. Гипертермия. БЭН легкой степени. Анемия легкой степени, скорее всего постгеморрагическая. Дилатация портальной вены (по УЗИ).

Учитывая признаки рецидивирующего носового кровотечения, наличие объемного образования в носоглотке и полости носа, отсутствие эффекта от консервативного лечения, консилиумом 28.12.2022 г. был выставлен диагноз: Новообразование носоглотки. Гемосинус верхнечелюстной пазухи слева. Гематотимпанум слева. ОРИ, ринофарингит. Гипертермия. БЭН легкой степени. Дилатация портальной вены (по УЗИ). Анемия легкой степени. Рекомендована эндоскопия носоглотки под общей анестезией, биопсия новообразования.

Результаты КТ консультированы также специалистами РНПЦ оториноларингологии и РНПЦ ДОГи.

28.12.2023 г. под эндотрахеальным наркозом выполнена эндоскопия жёстким эн-

доскопом задних отделов полости носа: осмотр затруднён из-за повышенной кровоточивости, задних отделах полости носа визуализируется бледная жёлто-розового цвета «+ – ткань», взята биопсия новообразования из задних отделов полости носа справа. Выполнена эндоскопия носоглотки: обнаружено солидное образование жёлто-розового цвета плотнoэластической консистенции с округлым контуром, при пальпации слегка смещаемое в носоглотке, умеренно кровоточивое (рисунок 3). Под контролем эндоскопа взята биопсия, отмечается повышенная кровоточивость из мест биопсии. С целью гемостаза выполнена задняя и передняя тампонада полости носа. Кровопотеря составила 130 мл.

Дальнейшее лечение пациента осуществлялось в отделении анестезиологии и реанимации. За время наблюдения кровотечения из носа и носоглотки не отмечалось. Показатели красной крови к моменту перевода (30.12.2023 г.) составляли Hb 88 г/л, Ht 25,9 г/л, эритроцитов 3,18×10<sup>12</sup>/л, а также в лейкоцитарной формуле палочкоядерных лейкоцитов 13 %, лимфоцитов 15 %,

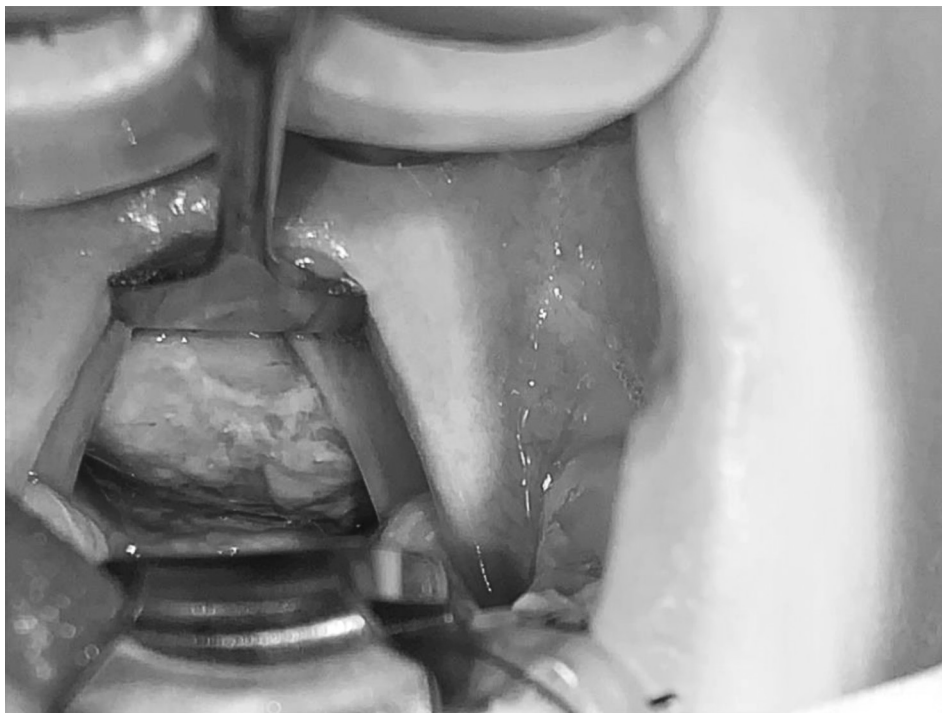


Рисунок 3. Новообразование в носоглотке (мягкое небо оттянуто держателем надгортанника вверх)

другие показатели в норме. 29.12.2023 г. выполнена рентгенограмма органов грудной клетки – патологии не выявлено, а также УЗИ лимфатических узлов – гиперплазия шейных лимфоузлов, паховые и подмышечные не увеличены.

30.12.2022 г. получен результат патоморфологического исследования: злокачественное новообразование, для установления гистогенеза которого необходимо проведение ИГХ-исследования. Также 30.12.2022 получен результат исследования крови на ВЭБ: Ig M – отрицательно, Ig G – положительно.

Учитывая результат гистологического исследования, пациент переведен в РНПЦ ДОГИ. В дальнейшем нами получен уточненный гистологический диагноз – лимфома Беркитта.

Данный случай демонстрирует, как под «маской» гипертрофии аденоидов (довольно широко распространенной среди пациентов данного возраста) развивалось и быстро прогрессировало злокачественное новообразование. Интересным также представляется факт указания в недавнем анамнезе

на, вероятно, перенесённую комбинацию герпес-вирусных заболеваний (ветряная оспа и инфекционный мононуклеоз). Многочисленные литературные источники не оставляют сомнений в онкогенности ВЭБ, его роли в развитии лимфомы Беркитта [3, 4, 7, 9]. Мы не исключаем, что имевшая место вирусная комбинация могла явиться триггером, вызвавшим быстрое прогрессирование злокачественного процесса у пациента за счет выраженной нагрузки на иммунную систему или, возможно, за счет синергизма патогенов.

### Литература

1. Алгоритм диагностики неходжкинских лимфом кольца Пирогова-Вальдейера на амбулаторном этапе / А. Л. Югай [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22740> (дата обращения: 11.05.2023).
2. Злокачественные новообразования носоглотки у детей / О. И. Родионова [и др.] // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (20). – С. 79–82.
3. Изучение роли вируса Эпштейн-Барра у детей и подростков со злокачественными опухолями носоглотки / Н. М. Каримова [и др.] // Журнал

теоретической и клинической медицины. – 2020. – № 4. – С. 207–209.

4. Мамедов, М. К. Лимфома Беркитта и вирус Эпштейна-Барр – первая естественная модель вирус-ассоциированного канцерогенеза у человека / М. К. Мамедов // Биомедицина. – 2018. – № 3. – С. 46–53.

5. Орлова, Ю. Ю. Ювенильная ангиофиброма носоглотки / Ю. Ю. Орлова, Л. В. Лабрусова, А. А. Зайцева // Избранные вопросы оториноларингологии: материалы науч.-практ. конф., Чебоксары, 21 марта 2021 г. / ФГБОУ ВО «Чебоксарский государственный университет имени И. Н. Ульянова». – Чебоксары, 2021. – Т. 2. – С. 64–70.

6. Особенности диагностики злокачественного новообразования глотки / Г. Ю. Царапкин [и др.] // Голова и шея. Российский журнал. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 77–85.

7. Современные представления о вирусе Эпштейна-Барр и его роли в развитии злокачественных процессов / Д. А. Хланта [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 3. – С. 148–154.

8. Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа / Краснов А. С. [и др.] // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 185–197.

9. Crawford, D. H. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2001. – Vol. 356 (1408). – P. 461–73. – doi: 10.1098/rstb.2000.0783. PMID: 11313005; PMCID: PMC1088438.

## References

1. *Algoritm diagnostiki nekhodzhinskih limfom kol'ca Pirogova-Val'dejera na ambulatornom etape* / A. L. Yugaj [et al.] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – 2015. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22740> (data obrashcheniya: 11.05.2023).

2. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya nosoglotki u detej* / V. I. Radzionava [et al.] // *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. – 2015. – № 3 (20). – S. 79–82.

3. *Izuchenie roli virusa Epshtejn-Barra u detej i podrostkov so zlokachestvennymi opuholyami nosoglotki* / N. M. Karimova [et al.] // *Zhurnal teoreticheskoj i klinicheskoj mediciny*. – 2020. – № 4. – S. 207–209.

4. *Mamedov, M. K. Limfoma Berkitta i virus Epshtejna-Barr – pervaya estestvennaya model' virus-associirovannogo kancerogeneza u cheloveka* / M. K. Mamedov // *Biomedicina*. – 2018. – № 3. – S. 46–53.

5. *Orlova, Yu. Yu. Yuvenil'naya angiofibroma nosoglotki* / Yu. Yu. Orlova, L. V. Labrusova, A. A. Zajceva // *Izbrannye voprosy otorinolaringologii: materialy nauch.-prakt. konf., Cheboksary, 21 marta 2021 g.* / FGBOU VO «Cheboksarskij gosudarstvennyj universitet imeni I. N. Ul'yanova». – Cheboksary, 2021. – Т. 2. – S. 64–70.

6. *Osobennosti diagnostiki zlokachestvennogo novoobrazovaniya glotki* / G. Yu. Carapkin [et al.] // *Golova i sheya. Rossijskij zhurnal*. – 2021. – Vol. 9, № 4. – S. 77–85.

7. *Sovremennye predstavleniya o viruse Epshtejna-Barr i ego roli v razvitii zlokachestvennyh processov* / D. A. Hlanta [et al.] // *RMZH. Medicinskoe obozrenie*. – 2020. – Vol. 4, № 3. – S. 148–154.

8. *Yuvenil'naya angiofibroma nosoglotki i osnovaniya cherepa* / A. S. Krasnov [et al.] // *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii*. – 2020. – Vol. 19, № 4. – S. 185–197.

9. *Crawford, D. H. Biology and disease associations of Epstein-Barr virus* // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. – 2001. – Vol. 356 (1408). – P. 461–73. – doi: 10.1098/rstb.2000.0783. PMID: 11313005; PMCID: PMC1088438.

Поступила 29.05.2023 г.



## Николай Николаевич ЧУР

*(К 75-летию со дня рождения)*

*19 августа 2023 года исполнилось 75 лет со дня рождения профессора кафедры хирургии и трансплантологии Николая Николаевича ЧУРА.*

Родился в г. Вилейке Минской области 19 августа 1948 года в семье рабочего. В 1966 году закончил среднюю школу с медалью. После окончания Витебского государственного медицинского института в 1972 году был распределен хирургом Поставской ЦРБ Витебской области. В 1975 году принят на работу ангиохирургом Минской областной клинической больницы. В период с 1983 по 1993 год работал главным хирургом Минской области, а с 1989 года одновременно и в должности заведующего гнойным хирургическим отделением УЗ МОКБ. За время работы в качестве главного хирурга Минской области проявились большие организаторские и научные способности: существенно улучшились основные показатели деятельности хирургических стационаров и поликлиник; во всех стационарах области были открыты реанимационные отделения с необходимым обеспечением кадрами; в ряде районов внедрены и поставлены на поток целый ряд хирургических вмешательств, таких как геморройэктомия, флебэктомия и другие. В 1989 году была присвоена высшая квалификационная категория по хирургии.

Работая заведующим гнойным хирургическим отделением Минской областной клинической больницы, в 1993 году был принят по совместительству ассистентом кафедры хирургии БелГИУВ. С этой кафедрой связан профессиональный и научный рост от ассистента до профессора. В феврале 2006 года принят на должность про-

фессора кафедры хирургии БелМАПО, а в январе 2007 года присвоено ученое звание профессора по клинической медицине. С марта 2011 года работал профессором 1-й кафедры хирургических болезней УО «БГМУ», а с 1 сентября 2022 в связи с переименованием на кафедре «Хирургии и трансплантологии».

За время трудовой деятельности 16 раз проходил курсы специализации и усовершенствования, последние из них в 2023 году.

В 1992 году под руководством профессора Гришина И. Н. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «О выборе рационального хирургического лечения прободных пилородуоденальных язв», которая коренным образом изменила хирургическую тактику лечения перфоративных язв в Республике Беларусь, когда за основу было взято не ушивание, а иссечение язвенного дефекта в сочетании со стволовой ваготомией. Без отрыва от основного места работы была подготовлена, а в 1999 году успешно защищена докторская диссертация на тему «Синдром диабетической стопы. Патогенез, клиника и лечение». Этой работой было создано целое направление в Республике Беларусь при лечении больных с осложнениями сахарного диабета, образованы целые школы передового опыта по предупреждению и лечению синдрома диабетической стопы.

Чур Н. Н. постоянно совершенствует профессиональные знания, много читает спе-

циальной отечественной и иностранной литературы, внедряет приобретенные знания в практику. Является автором и соавтором 318 печатных работ, из них пяти монографий: «Синдром диабетической стопы», «Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюксная гастроэзофагальная болезнь», «Трофические язвы нижних конечностей» и другие. Подготовил двоих кандидатов медицинских наук. По его инициативе принято 25 рационализаторских предложений, получено 6 патентов на изобретение методов оперативного лечения хирургических больных и медицинского инструментария.

Принимал активное участие в работе съездов хирургов СССР и Республики Беларусь, конгрессов, пленумов, конференций РБ, СНГ, а также дальнего зарубежья, где часто выступал с докладами, сообщениями. Является активным участником организации службы «Диабетическая стопа» в Республике Беларусь, занимается разработкой проблемы лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей при хронической венозной недостаточности с применением лазерных технологий.

Поощрялся множеством грамот министерства здравоохранения РБ, Минского облисполкома, Минской областной клинической больницы, ГУ БелМАПО, УО БГМУ и других ведомств. Награжден знаком имени Н. И. Пирогова, имеет звание: «Отличник

здравоохранения РБ», член президиума правления хирургического общества Республики Беларусь, активный член Ассоциации хирургов им. Н. И. Пирогова стран СНГ.

Профессор Н. Н. Чур – прекрасный хирург, педагог, читает лекции для врачей и студентов, на высоком уровне проводит практические занятия со студентами БГМУ, руководит научными исследованиями.

Личные качества Николая Николаевича – высочайший профессионализм, доброта и отзывчивость, готовность в любую минуту прийти на помощь коллегам, высокая эрудиция, врачебная и житейская мудрость, прекрасное чувство юмора – все это сыскало высокий авторитет среди врачей, коллег, научного сообщества, студентов.

Николай Николаевич – примерный семьянин – в 2022 году отметил 50-летие совместной жизни с супругой. Имеет двоих детей и шестерых внуков. Сын – Сергей Николаевич – хирург высшей категории, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии БГМУ; дочь – Ольга Николаевна – трудится медицинской сестрой.

**Вся медицинская общественность, руководство БГМУ и сотрудники кафедры хирургии и трансплантологии сердечно поздравляют Николая Николаевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, хирургической удачи, дальнейших творческих успехов, благополучия.**