



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

№ 1 (87)/2024 Январь — март

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

Подписано в печать

с готовых

диапозитивов

05.01.2024 г.

Бумага офсетная

Гарнитура

FranklinGothicBook

Печать офсетная

Формат 60 × 84¹/₈.

Усл. печ. л. 18,6

Тираж 440 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,
2024

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

А. В. Бабкин, А. А. Кандыбо, А. Н. Мазуренко, И. В. Кандыбо, А. О. Кноте, Т. А. Матюшова Преимущества стратегии малоинвазивной торакоэндоскопической хирургии при оперативных вмешательствах на грудном отделе позвоночника.....	4
А. В. Бойко Перспективы первичной профилактики болезни Паркинсона.....	13
И. Я. Гуцалюк, М. Л. Доценко Клинические особенности острой цитомегаловирусной инфекции, сопровождающейся тромботическими осложнениями, у иммунокомпетентных пациентов.....	22
А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич, В. П. Василевский, В. А. Дайнович Роль полиморфизма генов фолатного цикла в развитии атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа	33
Н. А. Роговой, С. А. Алексеев, Д. В. Кресс, С. С. Калинин, У. А. Шитикова, А. В. Лудчик, Д. С. Алексеев Использование препаратов гиалуроновой кислоты для стимуляции регенерации при развитии трофических нарушений у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.....	42
Н. А. Шульга, В. И. Курченкова Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	49

Оригинальные научные публикации

Б. М. Базаров, Т. В. Каханович Липома височной области.....	60
С. А. Гребень Дифференциальная диагностика речевых нарушений у детей с аутизмом и специфическими расстройствами речи и языка	68
А. В. Копытов, Е. В. Волох, К. И. Павлов, А. В. Гиндюк Клинико-гигиеническая характеристика агрессивных и враждебных реакций детей и подростков с гиперактивностью	74
Т. С. Милош Альтернативная коррекция климактерических симптомов у женщин при естественной или хирургической менопаузе	83

А. В. Полянская, О. А. Паторская, Э. Поваляев, Л. Фаел Изменение липидного профиля плазмы крови, параметров холтеровского мониторирования и эхокардиографии у пациентов с ишемической болезнью сердца и гипотиреозом	91
О. И. Родионова, А. Р. Сакович, Д. А. Шумовская Редкий случай аномалии развития наружного уха: удвоение наружного слухового прохода	97
А. Н. Стожаров, В. В. Хрусталева, О. В. Дунай Патология эндокринной системы среди женщин, облученных во время беременности за счет инкорпорации щитовидной железой радиоактивного йода.....	103
Н. В. Строгая Влияние применения метотрексата на состояние миелопоэза и тромбоцитопоза у детей с идиопатическим артритом	111
В. Я. Хрыщанович, Н. А. Роговой, Н. Я. Скобелева, О. В. Красько Перинатальные исходы у женщин с варикозной болезнью в условиях пандемии COVID-19.....	118
О. Шахин, М. А. Герасименко, В. Э. Чирак Функциональная оценка результатов проксимальной сегментарной резекции малоберцовой кости при остеоартрозе медиального отдела коленного сустава.....	128

Случай из практики

А. Ф. Крот, И. А. Хрущ, С. Н. Шубина Физиотерапия и рефлексотерапия при лечении расстройств аутистического спектра	135
--	-----

В помощь практикующему врачу

Э. В. Вист, А. В. Бойко, М. М. Селицкий Первичная профилактика деменции	139
И. А. Хрущ, А. Ф. Крот, С. Н. Шубина Дифференцированный подход в оказании помощи детям с расстройствами аутистического спектра	149

Юбилей

Александр Александрович АРТИШЕВСКИЙ (К 90-летию со дня рождения).....	153
Геннадий Георгиевич КОНДРАТЕНКО (К 75-летию со дня рождения)	156

IN THE ISSUE

A. V. Babkin, A. A. Kandybo, A. N. Mazurenko, I. V. Kandybo, A. O. Knote, T. A. Matushova ADVANTAGES OF THE STRATEGY OF MINIMALLY INVASIVE THORACOENDOSCOPY IN SURGICAL INTERVENTION ON THE THORATICAL SPINE.....	4	T. S. Milosh ALTERNATIVE CORRECTION OF CLIMACTERIC SYMPTOMS IN WOMEN AT NATURAL OR SURGICAL MENOPAUSE	83
A. V. Boika PROSPECTS FOR PRIMARY PREVENTION OF PARKINSON'S DISEASES.....	13	A. V. Polyanskaya, O. A. Patorskaya, E. Povalyaev, L. Fael CHANGES IN THE BLOOD PLASMA LIPID PROFILE, HOLTER MONITORING PARAMETERS AND ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND HYPOTHYROIDISM	91
I. Hutsaliuk, M. Dotsenko CLINICAL FEATURES OF ACUTE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ACCOMPANIED BY THROMBOTIC COMPLICATIONS IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS...	23	V. Radzionava, A. Sakovich, D. Shumouskaya A RARE CASE OF A CONGENITAL ANOMALY OF THE EXTERNAL EAR – REDUPLICATION OF THE EXTERNAL AUDITORY CANAL.....	97
A. R. Obuhovich, N. N. Ioskevich, V. P. Vasilevskij, V. A. Dajnovich THE ROLE OF FOLATE CYCLE GENE POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....	33	A. N. Stojarov, V. V. Khrustalev, O. V. Dunai PATHOLOGY OF THE ENDOCRINE SYSTEM AMONG WOMEN IRRADIATED DURING PREGNANCY DUE TO INCORPORATION OF RADIOACTIVE IODINE BY THE THYROID GLAND	103
N. A. Rogovoy, S. A. Alekseev, D. V. Kress, S. S. Kalinin, U. A. Shitikova, A. V. Ludchik, D. S. Alekseev USING OF HYALURONIC ACID PREPARATIONS TO STIMULATE REGENERATION WITH TROPHIC DISORDERS AS A RESULT OF CHRONIC VASCULAR DISEASES OF THE LOWER EXTREMITIES	42	N. V. Strohaya THE EFFECT OF METHOTREXATE ON THE STATE F MYELOPOIESIS AND THROMBOCYTOPOIESIS IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC ARTHRITIS	111
N. A. Shulga, V. I. Kurchenkova PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA. THE PATH TO DIAGNOSIS (a case from practice)	49	V. Y. Khryshchanovich, N. A. Rogovoy, N. Y. Skobeleva, O. V. Krasko PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH VARICOSE VEINS IN A COVID-19 PANDEMIC	118
B. M. Bazarov, T. V. Kahanovich LIPOMA OF THE TEMPORAL REGION	60	O. Shahine, M. A. Gerasimenko, V. E. Chyrak, V. N. Gurko FUNCTIONAL OUTCOME OF PROXIMAL SEGMENTAL FIBULAR RESECTION IN MEDIAL COMPARTMENT KNEE OSTEOARTHRITIS.....	128
S. A. Hreben STRATEGY FOR USING THE METHOD OF DETERMINING SPEECH DISORDERS RELATED TO 4–7-YEAR-OLD CHILDREN WITH AUTISM IN SPECIALIZED MEDICAL CARE	68	A. F. Krot, I. A. Khrushch, S. N. Shubina PHYSIOTHERAPY AND REFLEXOTHERAPY IN THE TREATMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS (with a description of one clinical case).....	135
A. V. Kopytov, E. V. Volakh, A. V. Hindziuk, K. I. Pavlov CLINICAL AND HYGIENIC CHARACTERISTICS OF AGGRESSIVE AND HOSTILE REACTIONS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH HYPERACTIVITY.....	74	E. V. Vist, A. V. Boika, M. M. Sialitski PRIMARY PREVENTION OF DEMENTIA	139
		I. A. Khrushch, A. F. Krot, S. N. Shubina DIFFERENTIATED APPROACH TO PROVIDING HELP FOR CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS (based on the example of Minsk)	149

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.1.4>

А. В. Бабкин, А. А. Кандыбо, А. Н. Мазуренко, И. В. Кандыбо,
А. О. Кноте, Т. А. Матюшова

ПРЕИМУЩЕСТВА СТРАТЕГИИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ТОРАКОЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ГРУДНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА

ГУ «Республиканский научно-практический центр
травматологии и ортопедии»

Технология видеоассистированных малоинвазивных вмешательств на грудном отделе позвоночника — перспективное направление хирургической эндоскопии. Торакоскопическая хирургия позвоночника эффективна для диагностики и лечения различной патологии (опухоли, воспалительные процессы, деформации, дегенеративно-дистрофические поражения, повреждения). Преимуществами торакоскопических вмешательств являются — снижение травматичности, уменьшение кровопотери, полноценная визуализация зоны операции, возможность контроля за локализацией хирургического инструментария, ранняя активизация и реабилитация пациентов, как результат малоинвазивной технологии, уменьшение сроков пребывания в стационаре и расходов на лечение.

Видеоассистированные малоинвазивные вмешательства на грудном отделе позвоночника — перспективное направление хирургической эндоскопии. Применение торакоскопической технологии позволяет перейти на качественно новый уровень оперативных вмешательств из передних хирургических доступов при различной патологии грудного отдела позвоночника (опухоли, деформации, дегенеративно-дистрофические поражения, повреждения, воспалительные процессы).

Ключевые слова: торакоскопическая хирургия, грудной отдел позвоночника, повреждения, заболевания позвоночника, трансторакальный доступ.

A. V. Babkin, A. A. Kandybo, A. N. Mazurenko, I. V. Kandybo,
A. O. Knot, T. A. Matushova

ADVANTAGES OF THE STRATEGY OF MINIMALLY INVASIVE THORACOENDOSCOPY IN SURGICAL INTERVENTION ON THE THORATICAL SPINE

The technology of video-assisted minimally invasive interventions on the thoracic spine is a promising direction in surgical endoscopy. Thoracic endoscopic spine surgery is effective for the diagnosis and treatment of various pathologies (tumors, inflammation, deformities, degenerative-dystrophic lesions, injuries). The advantages of thoracic endoscopic interventions are — trauma/injury reduction, reduced blood loss, full visualization of the operation area, the ability to control the allocation of surgical instruments, early activation and rehabilitation of patients as a result of minimally invasive technology, reduced hospital stay and treatment costs.

Video-assisted minimally invasive interventions on the thoracic spine are a promising area of surgical endoscopy. The use of thoracoscopic technology allows us to move to a qualitatively new level of surgical interventions from anterior surgical approaches for various pathologies of the thoracic spine (tumors, deformities, degenerative-dystrophic lesions, injuries, inflammatory processes).

Key words: Thoracic endoscopic surgery, thoracic spine, injuries, diseases of the spine, transthoracic approach.

Патология грудного отдела позвоночника, при которой показано выполнение операций из трансторакальных доступов, включает травматические повреждения, дегенеративные заболевания (грыжи межпозвонковых дисков, оссификаты задней продольной связки), деформации грудного отдела позвоночника (врожденные, идиопатические, вторичные), воспалительные заболевания (специфические и неспецифические), новообразования позвоночника и тесно связанные с ним паравертебральные образования.

Впервые трансторакальный доступ к телам позвонков был описан в 1950-х гг. Crafoord C. [15]. Первоначально использованный с целью удаления грыжи межпозвонкового диска, он получил широкое распространение в 70–80-х гг. 20 века в связи с меньшим количеством осложнений по сравнению с ламинэктомией с целью декомпрессии. Классический трансторакальный доступ к грудному отделу позвоночника на сегодняшний день является «золотым стандартом» при необходимости проводить манипуляции на передних структурах грудных позвонков. Следует отметить, что в случаях выполнения заднебоковых доступов визуализировать и достигнуть медиальной части межпозвонкового диска крайне трудно, манипуляции выполняются с обходом и вынужденной девиацией нервных и сосудистых образований с большим риском их повреждения. Ни один из заднебоковых доступов не позволяет визуализировать вентральную поверхность твердой мозговой оболочки спинного мозга.

Цель работы: рассмотрение, обобщение данных литературы и собственного опыта для обоснования стратегии малоинвазивной торакоэндоскопической хирургии при оперативных вмешательствах на вентральных структурах грудного отдела позвоночника с различной патологией.

Впервые о торакоскопических операциях на позвоночнике сообщили M. J. Mask, J. J. Regan et al. в 1993 г. В период с 1991 по 1993 годы в Далласе (Техас, США) [14, 15] они выполнили торакоскопические операции на позвоночнике у 10 пациентов с различной патологией грудного отдела позвоночника. Для манипуляций на структурах позвоночника авторы использовали рейнджеры, пистолетные кусачки Керрисона, подъемники Коба и остеотомы. И у авторов возникли проблемы с введением рабочего инструмента через торакотомные порты из-за разницы диаметров порта и инструмента. Для решения этой проблемы, авторы вынуждены были расширить доступ и выполнить торатомию, чтобы ввести инструменты в грудную полость. В последствие появились отдельные публикации хирургов из разных стран мира [3–5, 7, 9–13], в которых они описывали свой опыт применения тораскопических доступов к грудному отделу позвоночника, в результате чего были определены преимущества этого метода перед классическим. Так, например, торакоэндоскопический доступ значительно улучшает обзор во время операции, обладает меньшей травматичностью и кровопотерей, что позволяет снизить количество послеоперационных осложнений. К недостаткам эндоскопических операций относятся: ограничение в выборе инструментария для технического проведения операции (разница диаметров портов и рабочих инструментов), значительная продолжительность операций, ограничения со стороны инструментальных систем эндоскопической стабилизации позвоночника после корпорэктомии, техническая сложность проведения манипуляций на твердой мозговой оболочке спинного мозга.

Следует отметить, что средний грудной отдел (Th₃-Th₈) кровоснабжает единственная артерия, которая идет вместе

с 5-м или 6-м грудными корешками, и возможности коллатерального кровотока на этом уровне невелики. Артериальный кровоток формируется за счет нисходящего и восходящего потоков передней спинальной системы шейного и поясничного утолщения и является местом ишемического повреждения [6]. В результате сдавления (грыжей диска, остеофитом, опухолью) происходят необратимые изменения в спинном мозге, которые характеризуются развитием миелопатии. В таких случаях высока вероятность стойких неврологических нарушений – от нижнего парапареза до параплегии с нарушением функции тазовых органов. При наличии компрессии грудного отдела спинного мозга показано проведение декомпрессивных либо декомпрессивно-стабилизирующих операций из передних трансторакальных доступов, которые у данной категории пациентов могут сопровождаться дополнительной травматизацией невралгических структур, нарушениями кровообращения спинного мозга

и, как следствие, ухудшением неврологического статуса данной категории пациентов.

Классический трансторакальный доступ при всех его преимуществах имеет ряд недостатков: является крайне высокотравматичным (например, длина только кожного разреза обычно составляет 15–20 см), требует широкого вскрытия плевральной полости, что приводит нередко к легочным осложнениям (пневмотораксу, ателектазу, плевральным фистулам, гидротораксу, хилотораксу), сопровождается большой интра- и послеоперационной кровопотерей. Возможно развитие отдаленных осложнений, таких как спаечный процесс в плевральной полости, нейропатия межреберных нервов с хроническим болевым синдромом.

Преимущества, связанные со стратегией MISS (малоинвазивная спинальная хирургия) наиболее убедительно отображены на рисунке 1 [8].

Данный алгоритм позволяет объективно оценить эффективность малоинвазив-



Рисунок 1. Алгоритм малоинвазивной спинальной хирургии (Andreas Korge, 2012)

ных вмешательств на позвоночнике, в том числе и торакоэндоскопической хирургии при патологии грудного отдела позвоночника.

Результаты и обсуждение

Малоинвазивные торакоскопические технологии в Республиканском центре хирургии позвоночника РНПЦ травматологии и ортопедии начали применять с 2012 года. В настоящее время выполняются следующие виды вмешательств: видеоторакоскопическая биопсия тел грудных позвонков и паракорпоральной зоны при патологических процессах, видеоассистированная торакоскопия, удаление нейроэпителиальных опухолей реберно-позвоночного угла, видеоторакоскопическая вертебропластика гемангиом верхнегрудных позвонков, видеоассистированная торакоскопическая многоуровневая дискотомия, спондилодез при деформациях позвоночника (кифозы, сколиозы, кифосколиозы), как этап хирургического лечения, передняя декомпрессия, межтеловой спондилодез при повреждениях и дегенеративных стенозах грудного отдела позвоночника [1, 2].

По нашему мнению, наиболее проста в выполнении торакоскопическая биопсия тел грудных позвонков и паравerteбральной зоны при различных патологических процессах – новообразованиях, воспалительных поражениях, что особенно важно для дифференциальной морфологической диагностики. Операция может быть выполнена как из правостороннего, так и левостороннего торакоскопических доступов. Справа более целесообразна биопсия грудных позвонков от 2-го до 8-го, слева – от 8-го до 12-го. Обязательно наличие рентген-контроля С-дугой (С-ARM), желательна однолегочная интубация.

Вертебропластика верхнегрудных позвонков при агрессивных вертебральных гемангиомах по стандартной транспеди-

кулярной технологии трудно выполнима вследствие малого размера корней дуг Th_2 - Th_5 позвонков. Мы, в таких случаях, успешно использовали видеоторакоскопическую технологию чрезтеловой вертебропластики из правостороннего доступа. Оперированы 4 пациента с гемангиомами Th_3 , Th_4 позвонков. При данной методике можно не применять однолегочную интубацию, так как по ходу вмешательства достаточно легко низводится верхняя доля правого легкого, под рентген-контролем С-дугой.

В последние 5 лет в Республиканском центре хирургии позвоночника разработаны и внедрены новые малоинвазивные технологии хирургических вмешательств при нейрогенных опухолях грудного отдела позвоночника (шванномы, невриномы, ганглионевромы, нейробластомы и др.), в том числе паравerteбральных локализаций и опухолей типа «песочные часы» [1]. В частности, при нейрогенных новообразованиях реберно-позвоночного угла, одно- и двухэтапные технологии удаления опухолей мы выполнили у 7 пациентов, из правостороннего и левостороннего доступов с применением видеоассистированной торакокопии для радикального моноблочного удаления новообразований на различных уровнях грудного отдела позвоночника. Всегда использовалась однолегочная интубация и рентген-контроль С-дугой.

В качестве иллюстрации приводим клинический пример успешного применения нами малоинвазивной торакоскопической технологии лечения доброкачественного паравerteбрального новообразования (шваномы) грудной полости слева в области реберно-позвоночного угла, исходящей из спинномозгового корешка на выходе из его канала в позвоночно-двигательном сегменте Th_{3-4} .

Пациентка Т., 44 года, поступила в нейрохирургическое отделение РНПЦ травматологии и ортопедии с жалобами на боли

в верхнегрудном отделе позвоночника слева, усиливающиеся после физической нагрузки. Указанные жалобы в течение 2-х лет без видимых причин, по поводу чего наблюдалась у невролога.

При выполнении спондилографии паравертебрально слева на уровне Th₃-Th₄ выявили образование в виде затемнения округлой формы с четкими и ровными контурами размером 28*26 мм, вероятно имеющее капсулу. Заключение: рентген картина паравертебрального Th₃-Th₄ слева новообразования (нейрогенная опухоль?). МРТ исследование подтвердило наличие

нейрогенной опухоли у левой боковой поверхности Th₃-Th₄ позвонков 36×28×30 мм (рисунок 2). Клинические проявления заболевания, данные диагностики явились показанием для оперативного лечения.

Учитывая, что выполнение классического торакотомического доступа с целью удаления опухоли, имеющей локализацию в грудной полости, примыкающей непосредственно к Th₃-Th₄ позвонкам, сопровождается значительной травматичностью (протяженный разрез с пересечением большого массива мышечной ткани, мобилизация лопатки, резекция ребра) было

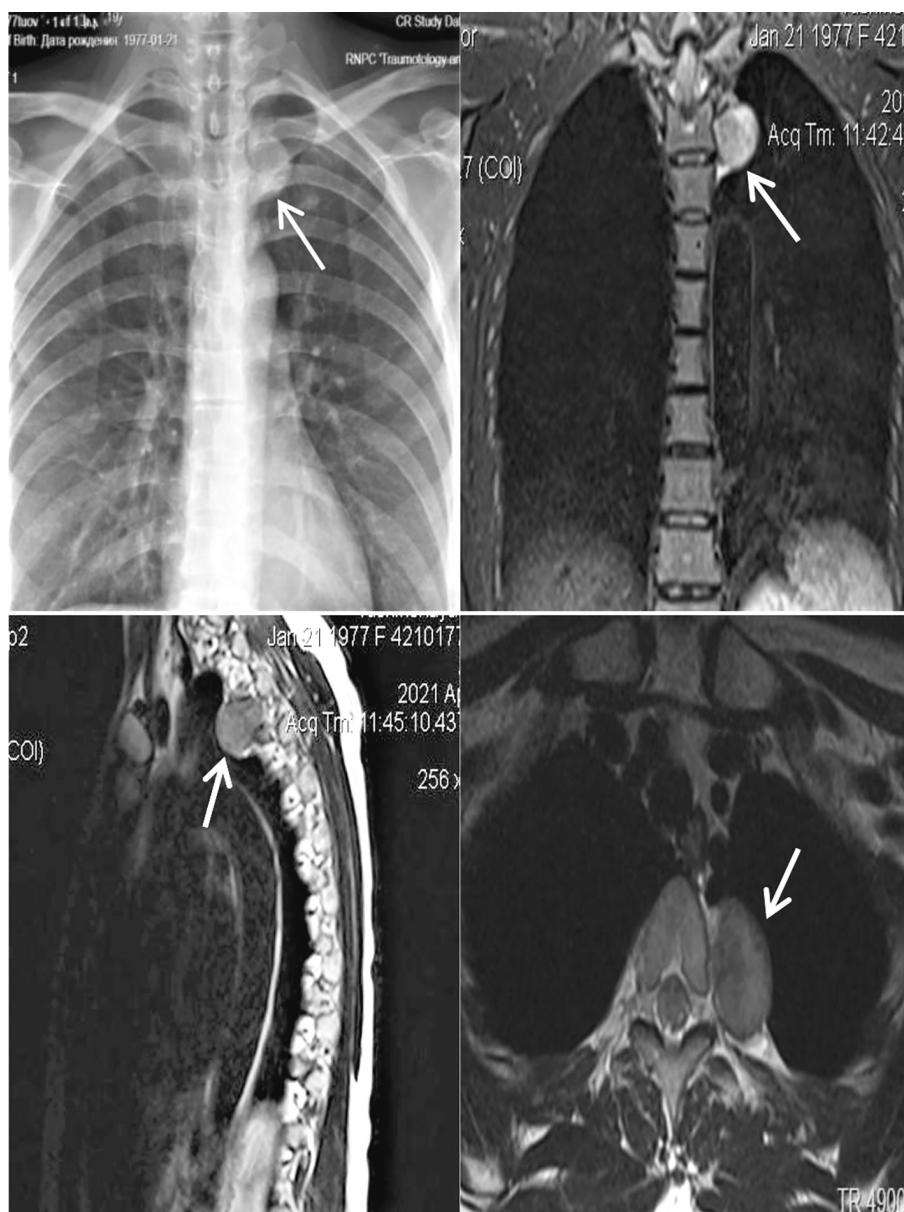


Рисунок 2. Рентгенограмма и магнитно-резонансная томограмма пациентки Т. до операции

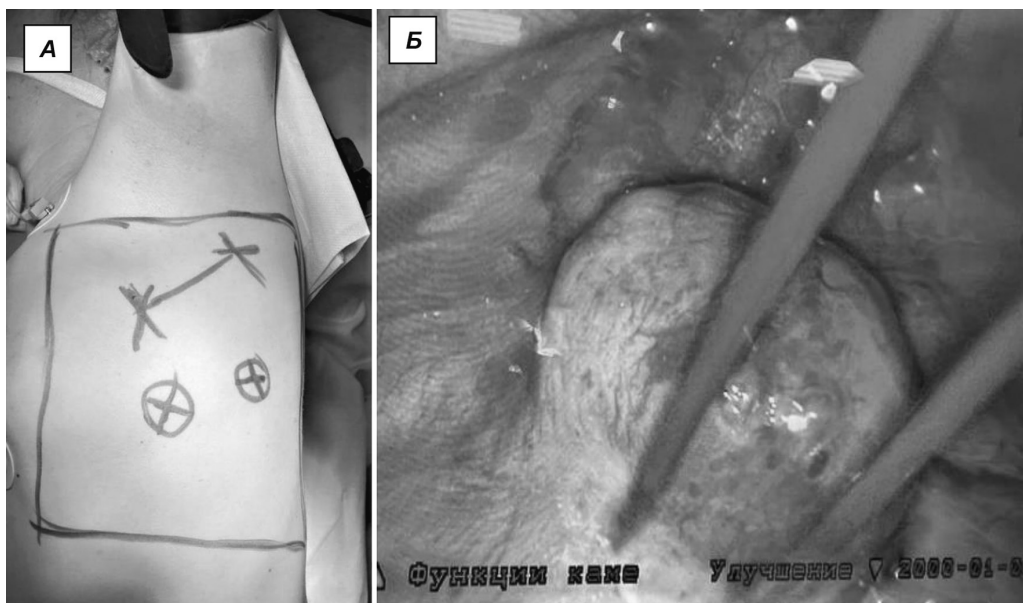


Рисунок 3. А – предоперационная разметка; Б – выделение опухоли: слева – позвоночный столб, справа – 3 и 4 ребра

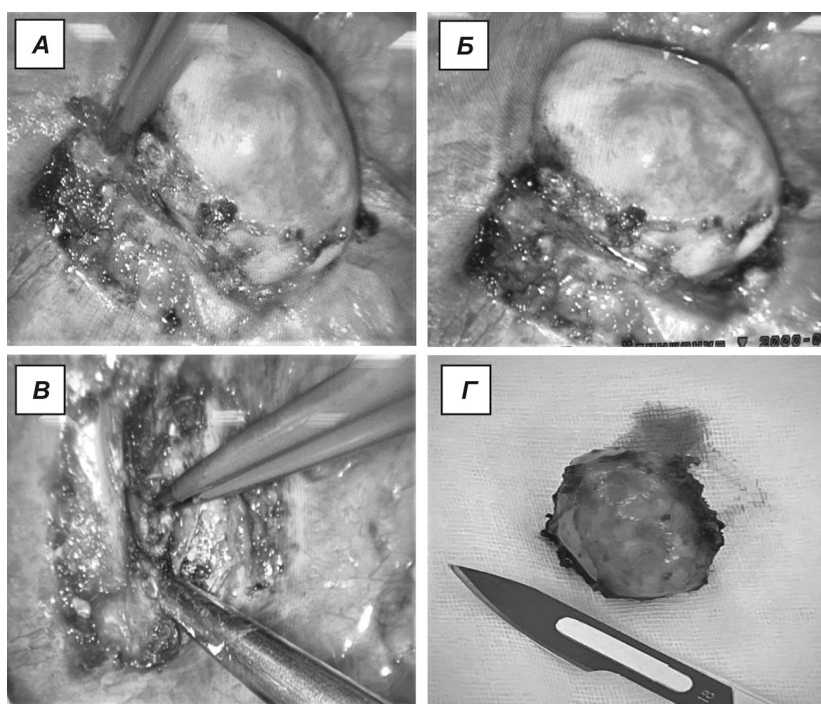


Рисунок 4. Выделение опухоли: А, Б – моноблочное удаление, В – обработка ложа опухоли электрокоагулятором после ее удаления; Г – препарат удаленной опухоли

принято решение применения малоинвазивной методики.

Выполнена операция: трансторакальное удаление опухоли Th₃-Th₄ с видеоассистенцией (рисунки 3, 4).

На контрольной рентгенографии и магнитно-резонансной томографии – опухоль удалена полностью (рисунок 5).

Патоморфология новообразования. Микро: опухоль представлена гиперцеллюлярной тканью, окружённой фиброзной капсулой и состоит из веретеновидных клеток с овальным ядром, формирующих короткие переплетающиеся пучки. Отмечаются сосуды с толстыми склеро-гиалинизированными стенками, признаки стазирования

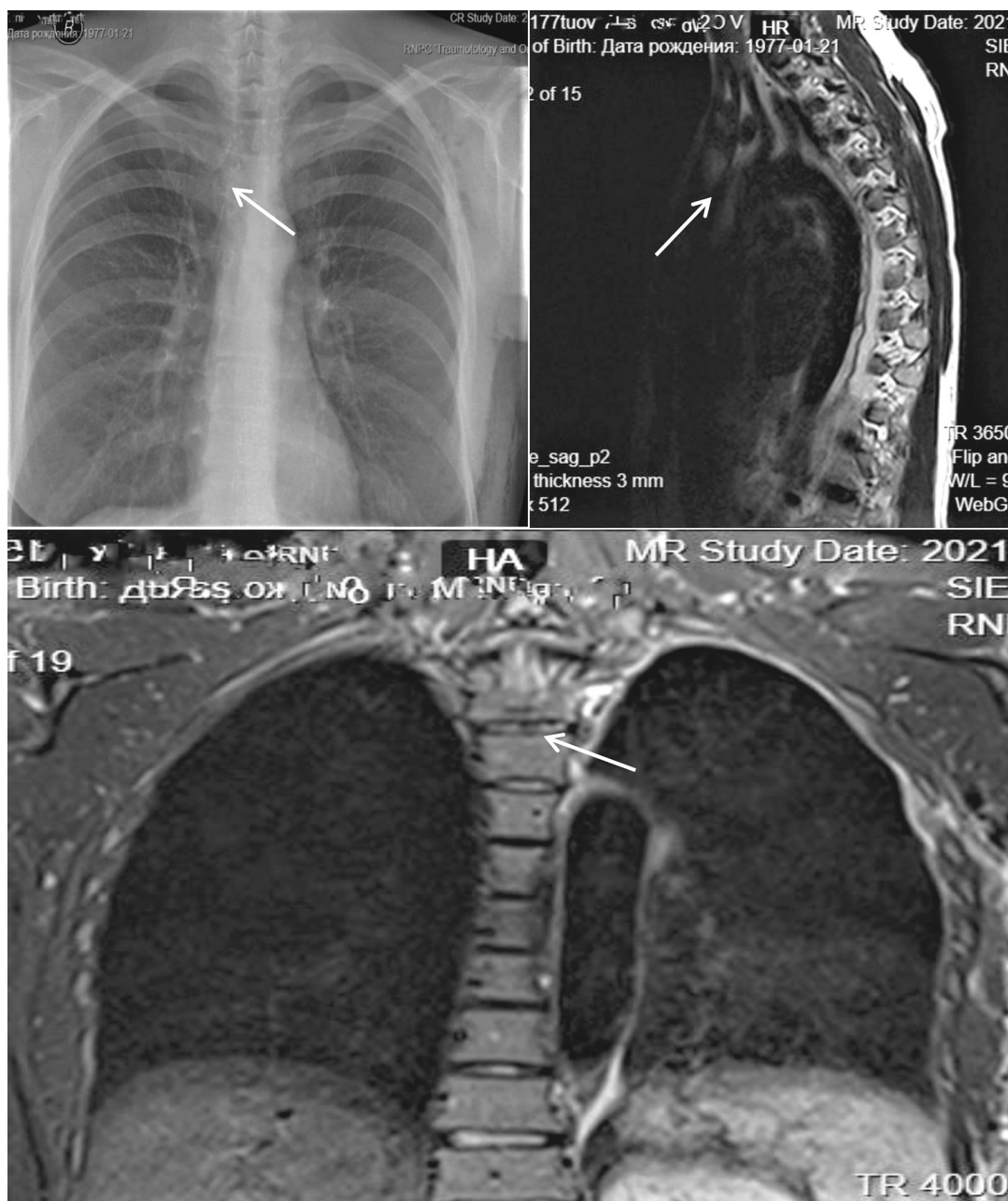


Рисунок 5. Рентгенограмма и магнитно-резонансная томограмма пациентки Т. после операции.
Стрелками показано ложе опухоли в месте ее удаления

и тромбоза мелких сосудов, капсулярная и периваскулярная лимфоидная инфильтрация, очаги миксоматоза и единичные митозы. Заключение: шваннома, клеточный вариант, паравертебральная Th₃-Th₄ локализация слева.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В удовлетворительном состоянии через 7 дней после операции пациентка выписана из стационара на амбулаторное лечение.

Выводы

Видеоассистированные малоинвазивные вмешательства на грудном отделе позвоночника – перспективное направление хирургической эндоскопии. Применение торакоскопической технологии позволяет перейти на качественно новый уровень оперативных вмешательств из передних хирургических доступов при различной патологии грудного отдела позвоночника (опухоли, деформации, дегенеративно-дистро-

фические поражения, повреждения, воспалительные процессы).

Преимуществами торакоскопических вмешательств являются – малотравматичность метода, уменьшение кровопотери, возможность контроля за локализацией хирургического инструмента, ранняя активизация и реабилитация пациентов, и как результат малоинвазивной технологии, уменьшение сроков пребывания в стационаре. Использование эндоскопа дает также оптическое увеличение в среднем $\times 4$ и хорошую локальную освещенность операционного поля, что сравнимо с применением хирургического микроскопа.

К сложностям технологии торакоскопии при операциях на грудном отделе позвоночника относятся – увеличение времени вмешательства, иногда – значительное, трудность остановки кровотечения из губчатой кости тел позвонков, сложность применения крупноразмерных имплантатов, костных трансплантатов, большая стоимость аппаратуры, инструментария, расходных материалов. Кроме того, в настоящее время недостаточно разработаны инструменты для выполнения эндоскопических вмешательств на костных структурах позвоночника.

Анализ литературы и наш собственный опыт свидетельствует о необходимости проведения исследований, направленных на развитие стратегии малоинвазивной торакоскопической хирургии при оперативных вмешательствах на вентральных структурах грудного отдела позвоночника, что и будет основой для дальнейшей работы.

Литература

1. Бабкин, А. В. Хирургическое лечение нейrogenных опухолей реберно-позвоночного угла / А. В. Бабкин, А. Н. Мазуренко, Т. А. Матюшова // XXI Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения»: сборник материалов, 26–28 апреля 2022, Санкт-Петербург. – [опубл. в журн.] Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2022. – Т. XIV. – С. 219–220.

2. Бабкин, А. В. Эндоскопические операции на вентральных отделах грудных позвонков / А. В. Бабкин, А. А. Кандыбо, Т. А. Матюшова, А. Н. Мазуренко // Неврология и нейрохирургия. Международный научно-практический журнал. – 2023. – Т. 13, № 1. Приложение. – С. 16–17.

3. Виссарионов, С. В. Торакоскопическая дискэктомия в хирургическом лечении детей с идиопатическим сколиозом / С. В. Виссарионов, А. Р. Сюндюков, Н. С. Николаев [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2013. – № 1. – С. 36–41.

4. Гуца, А. О. Торакоскопические операции при патологии позвоночника / А. О. Гуца, И. Н. Шевелев, С. О. Арестов // Хирургия позвоночника. – 2007. – № 1. – С. 29–34.

5. Кротенков, П. В. Модифицированный переднебоковой экстраплевральный доступ для хирургического лечения грыж грудных межпозвоночных дисков / П. В. Кротенков, А. М. Киселёв, И. В. Есин // Acta Biomedica Scientifica. – 2006. – № 4. – С. 140–144.

6. Лазорт, Г. Васкуляризация и гемодинамика спинного мозга / Г. Лазорт, А. Гуазе, Р. Джинджан. – М.: Медицина, 1977. – С. 117–119.

7. Паськов, Р. В. Возможности видеоторакоскопического спондилодеза в лечении пациентов с повреждениями грудных и первого поясничного позвонков // Р. В. Паськов, К. С. Сергеев, Д. Д. Сихнианидзе [и др.] // Гений ортопедии. – 2012. – № 3. – С. 28–33.

8. Hartl, R. Minimally Invasive Spine Surgery – Techniques, Evidence, and Controversies / R. Hartl, A. Korge // Thieme. – 2012. – P. 5.

9. Hertlein, H. Endoscopic osteosynthesis after thoracic spine trauma: a report of two cases / H. Hertlein, W. H. Hartl, S. Piltz, M. Schürmann, H. J. Andress // Injury. – 2000. – Vol. 31, Issue. – P. 333–36.

10. Kim, S. J. Clinical Analysis of video-assisted thoracoscopic spinal surgery in the thoracic or thoracolumbar spinal pathologies / S. J. Kim [et al.] // J. Korean Neurosurg. – 2007. – Vol. 42. – P. 293–299.

11. Kossman, T. The use of a retractor system (SynFrame) for open, minimal invasive reconstruction of the anterior column of the thoracic and lumbar spine / T. Kossman, D. Jcobi, O. Trentz // Eur. Spine J. – 2001. – № 10 (5). – P. 396–402.

12. Koreckij, T. Minimally invasive spine surgery in the treatment of thoracolumbar and lumbar spine trauma / T. Koreckij, D. K. Park, J. Fischgrund // Neurosurg Focus. – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 1–8.

13. Lall, R. R. Minimally invasive thoracic corpectomy: surgical strategies for malignancy, trauma, and complex spinal pathologies / R. R. Lall,

Z. A. Smith, P. A. Wong [et al.] // Minimally Invasive Surgery. – Vol. 2012. – Article ID 213791. – 10 p.

14. Mack, M. J. Video-assisted thoracic surgery for the anterior approach to the thoracic spine / M. J. Mack, J. J. Regan, P. C. McAfee [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1995. – Vol. 59. – P. 1100–6.

15. MM BREA · 1958 – [Notes on the visit of Professor C. Crafoord]. Dia Med. – 1958. – Vol. 30(95). – P. 3283 passim. [Article in Spanish]. Author. M M BREA. – PMID: 13630161.

References

1. Babkin, A. V. Khirurgicheskoye lecheniye neyrogennykh opukholey reberno-pozvonochного uгла / A. V. Babkin, A. N. Mazurenko, T. A. Matyushova // XXI Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya “Polenovskiy chteniye”: sbornik materialov, 26–28 aprelya 2022, Sankt-Peterburg. – [opubl. v zhurn.] Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal imeni professora A. L. Polenova. – 2022. – T. XIV. – S. 219–220.

2. Babkin, A. V. Endoskopicheskiye operatsii na ventral'nykh otdelakh grudnykh pozvonkov / A. V. Babkin, A. A. Kandybo, T. A. Matyushova, A. N. Mazurenko // Nevrologiya i neyrokhirurgiya // Mezhdunarodnyy nauchno-prakticheskiy zhurnal. – 2023. – T. 13, № 1. Prilozheniye. – S. 16–17.

3. Vissarionov, S. V. Torakoskopicheskaya diskpektomiya v khirurgicheskom lechenii detey s idiopatcheskim skoliozom / S. V. Vissarionov, A. R. Syundyukov, N. S. Nikolayev [et al.] // Khirurgiya pozvonochnika. – 2013. – № 1. – S. 36–41.

4. Gushcha, A. O. Torakoskopicheskiye operatsii pri patologii pozvonochnika / A. O. Gushcha, I. N. Shevelev, S. O. Arestov // Khirurgiya pozvonochnika. – 2007. – № 1. – S. 29–34.

5. Krotenkov, P. V. Modifitsirovanny perednebokovoy ekstraplevral'nyy dostup dlya khirurgicheskogo lecheniya gryzh grudnykh mezhpozvonkovykh diskov / P. V. Krotenkov, A. M. Kiselov, I. V. Yesin // Acta Biomedica Scientifica. – 2006. – № 4. – S. 140–144.

6. Lazort, G. Vaskulyarizatsiya i gemodinamika spinного mozga / G. Lazort, A. Guaze, R. Dzhindzhian. – M.: Meditsina, 1977. – S. 117–119.

7. Pas'kov, R. V. Vozmozhnosti videotorakoskopicheskogo spondilodeza v lechenii patsiyentov s povrezhdeniyami grudnykh i pervogo poyasnichного pozvonkov // R. V. Pas'kov, K. S. Sergeyev, D. D. Sikhniandze [et al.] // Geniy ortopedii. – 2012. – № 3. – S. 28–33.

8. Hartl, R. Minimally Invasive Spine Surgery – Techniques, Evidence, and Controversies / R. Hartl, A. Korge // Thieme. – 2012. – P. 5.

9. Hertlein, H. Endoscopic osteosynthesis after thoracic spine trauma: a report of two cases / H. Hertlein, W. H. Hartl, S. Piltz, M. Schürmann, H. J. Andress // Injury. – 2000. – Vol. 31, Issue. – P. 333–36.

10. Kim, S. J. Clinical Analysis of video-assisted thoracoscopic spinal surgery in the thoracic or thoracolumbar spinal pathologies / S. J. Kim [et al.] // J. Korean Neurosurg. Soc. – 2007. – Vol. 42. – P. 293–299.

11. Kossman, T. The use of a retractor system (SynFrame) for open, minimal invasive reconstruction of the anterior column of the thoracic and lumbar spine / T. Kossman, D. Jacobi, O. Trentz // Eur. Spine J. – 2001. – № 10(5). – P. 396–402.

12. Koreckij, T. Minimally invasive spine surgery in the treatment of thoracolumbar and lumbar spine trauma / T. Koreckij, D. K. Park, J. Fischgrund // Neurosurg Focus. – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 1–8.

13. Lall, R. R. Minimally invasive thoracic corpectomy: surgical strategies for malignancy, trauma, and complex spinal pathologies / R. R. Lall, Z. A. Smith, P. A. Wong [et al.] // Minimally Invasive Surgery. – Vol. 2012. – Article ID 213791. – 10 p.

14. Mack, M. J. Video-assisted thoracic surgery for the anterior approach to the thoracic spine / M. J. Mack, J. J. Regan, P. C. McAfee [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1995. – Vol. 59. – P. 1100–6.

15. MM BREA · 1958 – [Notes on the visit of Professor C. Crafoord]. Dia Med. – 1958. – Vol. 30(95). – P. 3283 passim. [Article in Spanish]. Author. M M BREA. – PMID: 13630161.

Поступила 18.09.2023 г.

А. В. Бойко

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
в здравоохранении учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский университет»*

Заболеваемость болезнью Паркинсона в настоящее время опережает темпы старения и непропорционально растет в новых индустриальных районах земного шара. Научные данные свидетельствуют, что воздействие токсикантов окружающей среды во время развития нервной системы, будь то внутриутробно, перинатально или в детстве, может оказывать значительное влияние на риск развития болезни Паркинсона в будущем. Чаще мы имеем комбинацию факторов/триггеров, которые длятся десятилетиями, таких как пестициды, органические растворители, металлы и загрязнение воздуха. Взаимосвязь между воздействием и заболеванием является вариабельной, что означает, что взаимодействия генов-окружающая среда и окружающая среда-среда, а также другие динамики воздействия вносят свой вклад в фенотип заболевания. Поскольку все фенотипы болезней являются результатом наших генов (внутренние факторы) и окружающей среды (внешние факторы), не вызывает сомнений, что взаимодействие генов и окружающей среды является причиной большинства случаев идиопатической болезни Паркинсона. Раскрытие ключевых моментов нашего понимания экологического риска, связанного с болезнью Паркинсона в человеческой популяции, требует экспериментальных работ. Требуется сотрудничество междисциплинарных групп и новых технологий в сочетании с базовыми токсикологическими принципами. При наличии как лабораторной, так и аналитической поддержки, включение в проекты исследования биомаркеров, транскриптомики или метаболомики, а также взаимодействия генов и окружающей среды было бы идеальным механизмом для исследований БП, как в доклинической, так и в клинической областях. Понимание вклада окружающей среды в БП имеет решающее значение, поскольку оно потенциально может помочь в каком-то проценте случаев предотвратить развитие и/или прогрессирование этого пока еще неизлечимого заболевания.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, первичная профилактика, факторы окружающей среды, нейродегенерация.*

A. V. Boika

PROSPECTS FOR PRIMARY PREVENTION OF PARKINSON'S DISEASES

The incidence of Parkinson's disease currently outpaces the rate of aging and is growing disproportionately in newly industrialized areas of the globe. Scientific evidence suggests that exposure to environmental toxicants during neurodevelopment, whether in utero, perinatal or childhood, may have a significant impact on the risk of developing Parkinson's disease in the future. More often we have a combination of factors/triggers that last for decades, such as pesticides, organic solvents, metals and air pollution. The relationship between exposure and disease is variable, meaning that gene-environment and environment-

environment interactions and other exposure dynamics contribute to the disease phenotype. Since all disease phenotypes are the result of our genes (intrinsic factors) and environment (extrinsic factors), there is no doubt that gene-environment interactions account for most cases of idiopathic Parkinson's disease. Unraveling key aspects of our understanding of the environmental risk associated with Parkinson's disease in the human population requires experimental work. Collaboration between interdisciplinary teams and new technologies combined with basic toxicological principles is required. With both laboratory and analytical support, incorporating biomarkers, transcriptomics or metabolomics, and gene-environment interactions into research projects would be an ideal mechanism for PD research, both in the preclinical and clinical areas. Understanding the contribution of the environment to PD is critical as it could potentially help prevent the development and/or progression of this as yet incurable disease in some percentage of cases.

Key words: *Parkinson's disease, primary prevention, environmental factors, neurodegeneration.*

Болезнь Паркинсона (БП), когда-то считавшаяся редкой, в настоящее время является самым быстрорастущим неврологическим заболеванием в мире и сопряжена с большими социальными и экономическими издержками. По оценкам, в 1990 г. число людей с БП составляло 2,5 млн, а к 2015 г. увеличилось более чем в два раза и достигло 6,2 млн. Ожидается, что к 2040 году старение населения удвоит это число до 12,9 миллиона человек. Однако заболеваемость БП в настоящее время опережает темпы старения и непропорционально растет в новых индустриальных районах земного шара [1]. Появляется все больше научных данных, что на этиологию БП влияют воздействия окружающей среды. Достижения медицины в сфере нейродегенеративных заболеваний свидетельствуют, об участии факторов окружающей среды (например, пестициды, химикаты, загрязнение воздуха, снижение курения) в увеличении числа случаев БП. Так в регионах мира, где наблюдался наибольший рост современной индустриализации, таких как Китай и Индия, наблюдался самый высокий рост оценок распространенности БП с поправкой на возраст. Медицинская профилактика является наиболее эффективным массовым методом как сохранения и укрепления здоровья населения,

так и предупреждения развития заболеваний путем предотвращения неблагоприятного воздействия.

Данная статья отражает современные научные данные по влиянию факторов окружающей среды на этиопатогенез БП, а также возможные будущие мероприятия, направленные на уменьшение числа случаев БП в мире. Помимо действия экологических факторов ряд исследователей считает, что увеличение распространенности БП среди стран-лидеров индустриализации может быть результатом лучшей диагностики БП неврологами или сокращения курения, которое, по общему признанию, защищает от риска развития БП. Также расовая принадлежность должна учитываться в контексте риска развития БП, поскольку расовые различия показаны в распространенности, заболеваемости и лечении БП. Однако было показано, что воздействие токсикантов окружающей среды во время развития нервной системы, будь то внутриутробно, перинатально или в детстве, может оказывать значительное влияние на риск развития БП в будущем. Как отметили Голдман и его коллеги, конкордантность БП у дизиготных близнецов намного выше, чем у типичных братьев и сестер [2], что указывает на то, что период перинатального воздействия является критическим окном для будущего

развития заболевания. Существуют также данные экспериментальных моделей, подтверждающие «тихую нейротоксичность», такие как прайминг микроглии после однократной дозы параквата у мышей, что предрасполагало животных к более тяжелой дофаминергической нейродегенерации при вторичном инсульте [3]. Аналогичным образом, воздействие фосфорорганических пестицидов, таких как диазинон и хлорпирифос, вызывает транскрипционные изменения генов, связанные с БП [4]. Поскольку жирорастворимые соединения, участвующие в токсичности для развития нервной системы, такие как хлорорганические пестициды и полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ), часто обнаруживаются в грудном молоке, идентификация этих уязвимых групп населения может обеспечить возможность предотвращения воздействия на самых ранних этапах жизни.

Интерес к объединению генетических мутаций с риском развития БП был в центре внимания исследователей в последние десятилетия, что привело к открытию генов, участвующих как в наследственной, так и в идиопатической БП, таких как LRRK2 и глюкоцереброзидаза (GBA). Тем не менее, даже по самым смелым оценкам наследственный фактор в БП составляет около 27 %, что позволяет предположить, что риск развития БП по-прежнему в значительной степени зависит именно от экзогенных факторов. Эти негенетические факторы, к сожалению, по-прежнему недооценены и недостаточно изучены. Во многом это связано с тем, что исследовать эти факторы, особенно с позиции доказательной медицины, чрезвычайно сложно. Термин «окружающая среда» включает в себя любой незндогенный фактор, такой как патогенная инфекция, травма головы, диета, фармацевтические препараты, пищевые добавки, употребление нарко-

тиков, другие физиологические стрессоры (например, посттравматическое стрессовое расстройство) и, конечно же, химические токсиканты, которые загрязняют нашу воду, воздух и почву. Некоторые из них очевидны. Например, имеются убедительные доказательства того, что лица, применяющие пестициды в сельском хозяйстве, подвергаются повышенному риску развития БП [5]. Другие факторы/триггеры представляют собой комбинацию коварных, изменчивых воздействий, которые длятся десятилетиями, таких как пестициды, органические растворители, металлы и загрязнение воздуха. Взаимосвязь между воздействием и заболеванием является вариабельной, что означает, что взаимодействия генов-окружающая среда и окружающая среда-среда, а также другие динамики воздействия вносят свой вклад в фенотип заболевания [6].

Поскольку все фенотипы болезней являются результатом наших генов (внутренние факторы) и окружающей среды (внешние факторы), не вызывает сомнений, что взаимодействие генов и окружающей среды является причиной большинства случаев идиопатической БП. Полногеномные исследования взаимодействия, которые включают один или несколько факторов окружающей среды, связанных с БП, могут выявить новые локусы риска. Hill-Burns et al. было продемонстрировано [7], которые обнаружили, что гликопротеин 2C (SV2C) взаимодействует с никотином у дрозофилы и человека, обеспечивая генетическую основу для курения и риска БП. Последующие исследования на мышах показали, что SV2C-опосредованный дофаминовый гомеостаз в базальных ганглиях, а измененная экспрессия SV2C наблюдалась в посмертной ткани мозга у пациентов с БП. В отличие от изучения генов, прогнозирование экологического риска для БП часто затруднено и требует

оценки уровней воздействия загрязняющих веществ, исследований токсичности на лабораторных животных и клетках, биологических маркеров и эпидемиологических исследований. С этой целью стоит считать оправданной разработку программ исследований по профилактике БП, а возможно и других нейродегенеративных заболеваний, которые связаны с изменением факторов окружающей среды.

Многие ключевые моменты нашего понимания экологического риска, связанного с БП в человеческой популяции, были сделаны в лабораторных условиях. Самые ранние токсические модели БП, такие как МФТП (сокр. от 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) у мышей и приматов [8], открыли новую эру доклинических исследований, обеспечив универсальную платформу для разработки биологических механизмов и экспериментальных терапевтических средств. Токсические модели также послужили доказательством принципиальной концепции о том, что экзогенные вещества могут вызывать селективную дегенерацию дофаминергических нейронов из черной субстанции (SN), тем самым создавая подтверждения того, что другие структурно или биохимически схожие загрязнители окружающей среды могут делать то же самое. Это было показано при введении грызунам ротенона и параквата, которые вызывали селективную дегенерацию дофаминергических нейронов и другую характерную для БП патологию [6]. Параллельно были опубликованы эпидемиологические данные, связывающие воздействие ротенона или параквата с риском развития БП, что позволило получить дополнительные эмпирические данные об экологическом риске, связанном с этими пестицидами [5]. Такие многосторонние подходы необходимы для выявления как риска, так и механизмов, связанных с факторами окружающей среды

и развитием БП. Однако, поскольку связь с пестицидами, такими как паракват, остается сильной, необходимо распространить этот подход на многие другие токсиканты, связанные с данным заболеванием. Кроме того, потребуется сделать акцент на улучшении перевода результатов фундаментальных исследований в практическую законодательную плоскость.

Загрязнители окружающей среды редко, если вообще когда-либо, встречаются изолированно. С этой целью моделирование комбинированных воздействий имеет более решающее значение для оценки риска БП. Такой подход также должен учитывать факторы образа жизни, подобно тому, как эпидемиологические исследования стратифицируют риск развития БП на основе курения. Примером такой стратегии было измерение комбинированной токсичности трихлорэтилена (ТХЭ) с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Оба фактора независимо связаны с риском развития БП, путем влияния на функцию митохондрий в нигростриарном тракте. В модели острого воздействия у самцов крыс Fisher 344 ни ТХЭ, ни ЧМТ сами по себе не вызывали значительного снижения активности стриарного митохондриального комплекса I, но их совместное вместе вызывало примерно 50 %-ное снижение [9]. Комбинированное воздействие растворителей, пестицидов, металлов и других промышленных побочных продуктов также должно быть рассмотрено, поскольку аддитивные или синергетические эффекты этих соединений влияют на их индивидуальную токсикокинетику и, в конечном счете, на их комбинированную нейротоксичность. Этот тип взаимодействия между окружающей средой лучше моделирует оценку риска в реальной жизни, требует тщательного планирования эксперимента, поскольку комбинации по своей природе сложны и могут привести к непредсказу-

емой патологии. Например, комбинация, таких двух нейротоксикантов как марганец и медь, вызывали синергическое взаимодействие с дофамином, который модулировал окисление ДНК в нейронах [10].

Проводимые в настоящее время эпидемиологические исследования, в которых оцениваются экологические и, следовательно, предотвратимые причины БП, ограничены отсутствием надежных биологических маркеров воздействия. Такие маркеры необходимы, потому что время между воздействием и диагностированием заболевания может составлять десятилетие и более. В нескольких исследованиях были обнаружены остатки жирорастворимых пестицидов в мозге лиц с БП [11], включая полихлорированные бифенилы (ПХБ) [12]. Тем не менее, исследований *in vivo* было мало, несмотря на то, что уровни некоторых пестицидов и их метаболитов могут быть обнаружены в жировых отложениях человека. Маркеры же других побочных продуктов производства может быть еще сложнее найти. Так, например, летучие соединения, такие как растворители, быстро метаболизируются и присутствуют в образцах, пригодных для сбора, только в течение нескольких недель после воздействия. Эпигенетические модификации под воздействием окружающей среды представляют собой потенциальный маркер, так же как и изменения в митохондриях или других метаболитах. Однако эти исследования находятся на ранних стадиях и также нуждаются в дальнейшем изучении. Также необходимы биологические маркеры воздействия тяжелых металлов и загрязнителей воздуха.

Исследования людей, которые обычно используют промышленные или военные химикаты, таких как механики, военнослужащие ракетных родов войск, бальзамировщики, производители компьютерных чипов и химчистки, редки, но могут быть

весьма перспективными. Так, например, в недавнем исследовании, посвященном изучению риска БП в результате профессионального воздействия растворителей на население Финляндии, был сделан вывод о том, что риск БП в значительной степени связан с профессиями, связанными с использованием растворителей хлорированных углеводородов (ОШ 1,63, 95 % ДИ 1,05–2,50 для работы в электронике/телекоммуникациях; ОШ 1,40, 95 % ДИ 0,98–1,99 для лаборанта; ОШ 1,23, 95 % ДИ 0,99–1,52 для механиков машин/двигателей) [13]. Помимо профессионального воздействия, где воздействие, вероятно, будет высоким, оценки низкогоуровневого, хронического воздействия, такого как употребление в пищу продуктов, содержащих пестициды, ограничены и могут быть лучше всего рассмотрены в будущих проспективных мультицентровых исследованиях. Эта информация может быть использована для разработки государственных мероприятий, для информирования общественности и помочь снизить риск развития болезни Паркинсона и, возможно, других хронических заболеваний.

Еще одно пересечение воздействия, которое плохо изучено, но очень важно для БП – это взаимодействие между факторами окружающей среды и фармацевтическими препаратами. Такие взаимодействия могут как увеличивать риск заболевания, так и влиять на прогрессирование существующего заболевания. Например, большинство людей с БП в конечном итоге лечатся леводопой (L-допой) или агонистами дофамина, которые значительно влияют на метаболические пути [14]. Повышенная концентрация дофамина в клетках и изменения в метаболизме могут легко модифицировать токсичность от загрязнителей окружающей среды. В этом контексте эксперименты *in vitro* с клетками нейробластомы, подвергшиеся воздействию

мышьяка, показали синергетическую токсичность при лечении в комбинации с экзогенным дофамином [15]. Таким образом, воздействие окружающей среды в сочетании с использованием фармацевтических препаратов минимально изучено, оно требует даже более пристального внимания, поскольку взаимодействие фармацевтической продукции с окружающей средой может модулировать риск и прогрессирование заболевания.

Ось кишечник-мозг появилась в последнее десятилетие в качестве интересной мишени для понимания происхождения и фенотипа БП, поскольку данные популяционных когортных исследований показали, что лица, перенесшие ваготомию ствола, были подвержены более низкому риску развития БП [16]. Десятью годами ранее связь между кишечником и мозгом постулировалась как потенциальный путь доступа токсикантов, патогенов или патогенных процессов к мозгу через блуждающий нерв [17]. Кроме того, исследования на животных подтвердили передачу α -синуклеина из кишечника в мозг, которая была ограничена ваготомией у мышей, в то время как экспрессия α -синуклеина в кишечнике зависела от воздействия бактериальных липополисахаридов. Желудочно-кишечный тракт также представляет собой центральную мишень для загрязнителей окружающей среды, поскольку проглатывание является распространенным путем воздействия системных токсикантов, связанных с БП (например, загрязнители питьевой воды). Доказательство этого было показано на мышах, получавших ротенон через внутрижелудочный зонд, у которых наблюдался повышенный уровень α -синуклеина в энтеральной нервной системе, а также в головном мозге [18]. Гетерогенность или дисбиоз микробиома желудочно-кишечного тракта также является основным фактором метаболизма ксенобиотиков, что, возмож-

но, приводит к риску заболевания среди популяций, подвергающихся их воздействию. Люди с БП имеют четкую дисфункцию кишечника и нарушение микробиома, некоторые из которых связывают с лекарствами от БП [19], которые могут дополнительно влиять на метаболизм ксенобиотиков. Изменения в микробиоте желудочно-кишечного тракта также могут быть обусловлены токсикантами БП из окружающей среды, как было недавно показано на крысиной модели воздействия ротенона, а также хлорпирифоса, что позволяет предположить, что влияние окружающей среды на гомеостаз желудочно-кишечного тракта, вероятно, является двунаправленным. Определенные диеты могут влиять на риск развития БП в результате воздействия пестицидов, таких как паракват и ротенон. Кроме того, специфические диеты могут потенцировать нейротоксичность загрязнителей окружающей среды, как это наблюдалось у потомства самок мышей с высоким содержанием жиров в сочетании с воздействием ТХЭ [20], что вызывало эпигенетические и окислительно-восстановительные изменения в мозжечке. Поэтому необходимы дополнительные исследования для изучения связи между широко распространенными загрязнителями окружающей среды и питанием в развитии БП.

Ни у кого не вызывает сомнений, что первичная профилактика БП должна базироваться на результатах фундаментальных исследований, посвященных экологически ориентированным компонентам этиопатогенеза БП, что, в конечном итоге, улучшит нашу способность предотвращать БП. Многие из этих усилий потребуют сотрудничества междисциплинарных групп и новых технологий в сочетании с базовыми токсикологическими принципами. При наличии как лабораторной, так и аналитической поддержки включение в иссле-

дования биомаркеров, транскриптомики или метаболомики, а также взаимодействие генов и окружающей среды было бы идеальным механизмом для исследования БП, как в доклинической, так и в клинической областях. Кроме этого, единый голос людей с болезнью Паркинсона, исследовательского сообщества, а также местных и мировых лидеров может помочь внести изменения в государственные мероприятия, для расширения дальнейшей деятельности. Простыми шагами, которые могут оказать немедленное воздействие, является просвещение и поощрение безопасным методам обращения с токсикантами, поскольку исследования подтверждают, что использование защитных перчаток уже само по себе может снизить риск БП от воздействия пестицидов. Понимание вклада окружающей среды в БП имеет решающее значение, поскольку оно потенциально может помочь в каком-то проценте случаев предотвратить развитие и/или прогрессирования этого пока еще неизлечимого заболевания.

Литература

1. Hemming, J. P., Gruber-Baldini A. L., Anderson K. E., Fishman P. S., Reich S. G., Weiner W. J., Shulman L. M. Racial and socioeconomic disparities in parkinsonism // Arch Neurol. – 2011. – Vol. 68. – P. 498–503.
2. Goldman, S. M., Marek K., Ottman R., Meng C., Comyns K., Chan P., Ma J., Marras C., Langston J. W., Ross G. W., Tanner C. M. Concordance for Parkinson's disease in twins: a 20-year update // Ann Neurol. – 2019. – Vol. 85. – P. 600–605.
3. Purisai, M. G., McCormack A. L., Cumine S., Li J., Isla M. Z., Di Monte D. A. Microglial activation as a priming event leading to paraquat-induced dopaminergic cell degeneration // Neurobiol Dis. – 2007. – Vol. 25. – P. 392–400.
4. Slotkin, T. A., Seidler F. J. Developmental exposure to organophosphates triggers transcriptional changes in genes associated with Parkinson's disease in vitro and in vivo // Brain Res Bull. – 2011. – Vol. 86. – P. 340–347.
5. Narayan, S., Liew Z., Bronstein J. M., Ritz B. Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study // Environ Int. – 2017. – Vol. 107. – P. 266–273.
6. Cannon, J. R., Greenamyre J. T. Gene-environment interactions in Parkinson's disease: Specific evidence in humans and mammalian models // Neurobiol Dis. – 2013. – Vol. 57. – P. 38–46.
7. Hill-Burns, E. M., Singh N., Ganguly P., Hamza T. H., Montimurro J., Kay D. M., Yearout D., Sheehan P., Frodey K., McLearn J. A., Feany M. B., Hanes S. D., Wolfgang W. J., Zabetian C. P., Factor S. A., Payami H. A genetic basis for the variable effect of smoking/nicotine on Parkinson's disease // Pharmacogenomics J. – 2013. – Vol. 13. – P. 530–537.
8. Markey, S. P., Johannessen J. N., Chiueh C. C., Burns R. S., Herkenham M. A. Intraneuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug-induced parkinsonism // Nature. – 1984. – Vol. 311. – P. 464–467.
9. Sauerbeck, A., Hunter R., Bing G., Sullivan P. G. Traumatic brain injury and trichloroethylene exposure interact and produce functional, histological, and mitochondrial deficits // Exp Neurol. – 2012. – Vol. 234. – P. 85–94.
10. Ando, M., Ueda K., Okamoto Y., Kojima N. Combined effects of manganese, iron, copper, and dopamine on oxidative DNA damage // Health Sci. – 2011. – Vol. 57. – P. 204–209.
11. Corrigan, F. M., Wienburg C. L., Shore R. F., Daniel S. E., Mann D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease // J Toxicol Environ Health A. – 2000. – Vol. 59. – P. 229–234.
12. Hatcher-Martin, J. M., Gearing M., Steenland K., Levey A. I., Miller G. W., Pennell K. D. Association between polychlorinated biphenyls and Parkinson's disease neuropathology // Neurotoxicology. – 2012. – Vol. 33. – P. 1298–1304.
13. Nielsen, S. S., Warden M. N., Sallmen M., Sainio M., Uuksulainen S., Checkoway H., Hublin C., Racette B. A. Solvent exposed occupations and risk of Parkinson disease in Finland // Clin Park Relat Disord. – 2021. – № 4. – P. 100092.
14. Branco, R. C., Ellsworth W., Niedzwiecki M. M., Butkovich L. M., Walker D. I., Huddleston D. E., Jones D. P., Miller G. W. Levodopa and dopamine dynamics in Parkinson's disease metabolomics. bioRxiv, 306266. – 2018.
15. Shavali, S., Sens D. A. Synergistic neurotoxic effects of arsenic and dopamine in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells // Toxicol Sci. – 2008. – Vol. 102. – P. 254–261.

16. Svensson, E., Horvath-Puho E., Thomsen R. W., Djurhuus J. C., Pedersen L., Borghammer P., Sorensen H. T. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease // *Ann Neurol.* – 2015. – Vol. 78. – P. 522–529.

17. Braak, H., Rub U., Gai W. P., Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen // *J Neural Transm (Vienna).* – 2003. – Vol. 110. – P. 517–536.

18. Pan-Montojo, F., Anichtchik O., Denning Y., Knels L., Pursche S., Jung R., Jackson S., Gille G., Spillantini M. G., Reichmann H., Funk R. H. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice // *PLoS One.* – 2010. – № 5. – P. e8762.

19. Hill-Burns, E. M., Debelius J. W., Morton J. T., Wissemann W. T., Lewis M. R., Wallen Z. D., Peddada S. D., Factor S. A., Molho E., Zabetian C. P., Knight R., Payami H. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome // *Mov Disord.* – 2017. – Vol. 32. – P. 739–749.

20. Blossom, S. J., Melnyk S. B., Simmen F. A. Complex epigenetic patterns in cerebellum generated after developmental exposure to trichloroethylene and/or high fat diet in autoimmune-prone mice // *Environ Sci Process Impacts.* – 2020. – Vol. 22. – P. 583–594.

References

1. Hemming, J. P., Gruber-Baldini A. L., Anderson K. E., Fishman P. S., Reich S. G., Weiner W. J., Shulman L. M. Racial and socioeconomic disparities in parkinsonism // *Arch Neurol.* – 2011. – Vol. 68. – P. 498–503.

2. Goldman, S. M., Marek K., Ottman R., Meng C., Comyns K., Chan P., Ma J., Marras C., Langston J. W., Ross G. W., Tanner C. M. Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. *Ann Neurol.* – 2019. – Vol. 85. – P. 600–605.

3. Purisai, M. G., McCormack A. L., Cumine S., Li J., Isla M. Z., Di Monte D. A. Microglial activation as a priming event leading to paraquat-induced dopaminergic cell degeneration // *Neurobiol Dis.* – 2007. – Vol. 25. – P. 392–400.

4. Slotkin, T. A., Seidler F. J. Developmental exposure to organophosphates triggers transcriptional changes in genes associated with Parkinson's disease in vitro and in vivo // *Brain Res Bull.* – 2011. – Vol. 86. – P. 340–347.

5. Narayan, S., Liew Z., Bronstein J. M., Ritz B. Occupational pesticide use and Parkinson's

disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study // *Environ Int.* – 2017. – Vol. 107. – P. 266–273.

6. Cannon, J. R., Greenamyre J. T. Gene-environment interactions in Parkinson's disease: Specific evidence in humans and mammalian models // *Neurobiol Dis.* – 2013. – Vol. 57. – P. 38–46.

7. Hill-Burns, E. M., Singh N., Ganguly P., Hamza T. H., Montimurro J., Kay D. M., Yearout D., Sheehan P., Frodey K., McLearn J. A., Feany M. B., Hanes S. D., Wolfgang W. J., Zabetian C. P., Factor S. A., Payami H. A genetic basis for the variable effect of smoking/nicotine on Parkinson's disease // *Pharmacogenomics J.* – 2013. – Vol. 13. – P. 530–537.

8. Markey, S. P., Johannessen J. N., Chiueh C. C., Burns R. S., Herkenham M. A. Intraneuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug-induced parkinsonism // *Nature.* – 1984. – Vol. 311. – P. 464–467.

9. Sauerbeck, A., Hunter R., Bing G., Sullivan P. G. Traumatic brain injury and trichloroethylene exposure interact and produce functional, histological, and mitochondrial deficits // *Exp Neurol.* – 2012. – Vol. 234. – P. 85–94.

10. Ando, M., Ueda K., Okamoto Y., Kojima N. Combined effects of manganese, iron, copper, and dopamine on oxidative DNA damage // *Health Sci.* – 2011. – Vol. 57. – P. 204–209.

11. Corrigan, F. M., Wienburg C. L., Shore R. F., Daniel S. E., Mann D. Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease // *J Toxicol Environ Health A.* – 2000. – Vol. 59. – P. 229–234.

12. Hatcher-Martin, J. M., Gearing M., Steenland K., Levey A. I., Miller G. W., Pennell K. D. Association between polychlorinated biphenyls and Parkinson's disease neuropathology // *Neurotoxicology.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1298–1304.

13. Nielsen, S. S., Warden M. N., Sallmen M., Sainio M., Uuksulainen S., Checkoway H., Hublin C., Racette B. A. Solvent exposed occupations and risk of Parkinson disease in Finland. *Clin Park Relat Disord.* – 2021. – № 4. – P. 100092.

14. Branco, R. C., Ellsworth W., Niedzwiecki M. M., Butkovich L. M., Walker D. I., Huddleston D. E., Jones D. P., Miller G. W. Levodopa and dopamine dynamics in Parkinson's disease metabolomics. *bioRxiv*, 306266. – 2018.

15. Shavali, S., Sens D. A. Synergistic neurotoxic effects of arsenic and dopamine in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Y cells // *Toxicol Sci.* – 2008. – Vol. 102. – P. 254–261.

16. Svensson, E., Horvath-Puho E., Thomsen R. W., Djurhuus J. C., Pedersen L., Borghammer P., Sorensen H. T. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease // *Ann Neurol.* – 2015. – Vol. 78. – P. 522–529.

17. Braak, H., Rub U., Gai W. P., Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: Possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen // *J Neural Transm (Vienna).* – 2003. – Vol. 110. – P. 517–536.

18. Pan-Montojo, F., Anichtchik O., Dening Y., Knels L., Pursche S., Jung R., Jackson S., Gille G., Spillantini M. G., Reichmann H., Funk R. H. Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced

by intragastric administration of rotenone in mice // *PLoS One.* – 2010. – № 5. – P. e8762.

19. Hill-Burns, E. M., Debelius J. W., Morton J. T., Wissemann W. T., Lewis M. R., Wallen Z. D., Peddada S. D., Factor S. A., Molho E., Zabetian C. P., Knight R., Payami H. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord.* – 2017. – Vol. 32. – P. 739–749.

20. Blossom, S. J., Melnyk S. B., Simmen F. A. Complex epigenetic patterns in cerebellum generated after developmental exposure to trichloroethylene and/or high fat diet in autoimmune-prone mice // *Environ Sci Process Impacts.* – 2020. – Vol. 22. – P. 583–594.

Поступила 18.10.2023 г.

И. Я. Гуцалюк, М. Л. Доценко

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ ТРОМБОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ, У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Цель исследования. Выявление и анализ клинико-лабораторных особенностей у иммунокомпетентных пациентов с тромботическими осложнениями при острой цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ). Разработка алгоритма прогнозирования и ранней диагностики тромботических осложнений с целью снижения риска тяжёлого течения заболевания и летального исхода.

Материалы и методы. В исследование включено 100 иммунокомпетентных взрослых пациентов, находившихся на стационарном лечении с лабораторно доказанной острой цитомегаловирусной инфекцией. У всех пациентов детально изучался клинико-эпидемиологический анамнез на предмет возможного наличия модифицируемых и/или немодифицируемых протромботических факторов риска; проводилось лабораторное и инструментальное обследование.

Результаты. Из 100 пациентов с острой цитомегаловирусной инфекцией, отобранных в исследование, тромботические заболевания наблюдались в 7 % случаев (у 7 пациентов). Средний возраст пациентов составил 41 (38; 42) лет. Пациенты госпитализировались в стационар в среднем на 12 (10; 14) сутки от начала болезни. Основными жалобами при поступлении были: длительная лихорадка до 38 °C и выраженная общая слабость. У пациентов отмечалось повышение АЛТ и АСТ в 88 % и 80 % случаев соответственно. Наличие реактивных лимфоцитов регистрировалось в 57 % случаев. Увеличение печени и селезёнки наблюдалось в 67 % и 70 % случаев соответственно. По сравнению с пациентами с неосложнённым течением острой цитомегаловирусной инфекции, у пациентов, имевших тромботические осложнения, статистически значимые лабораторные отличия наблюдались в показателях СРБ (С реактивный белок) ($p < 0,001$) и Д-димеров ($p < 0,05$). Все пациенты, имевшие генетический материал (ДНК) к ЦМВ в крови имели положительные тесты на антигеномию pp65. Полиморфизм гена фактора V G1691A (FVLeiden) был выявлен только у одного пациента, который являлся носителем гетерозиготного аллеля GA.

Заключение. Острая цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных пациентов включает в себя симптомокомплекс, состоящий из типичной клинической картины (длительный лихорадочно-интоксикационный синдром, гепатоспленомегалия, повышение печёночных трансаминаз, СРБ и уровня Д-димеров) и обязательной лабораторной детекцией вируса (положительные тесты ПЦР и/или на Ag pp65 к ЦМВ). Цитомегаловирус является самостоятельным протромботическим фактором риска, при котором тромботические осложнения встречаются в 7 % случаев. Пациентам, имеющим факторы риска тромботических осложнений, с верифицированной острой цитомегаловирусной инфекцией, рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии в профилактических дозировках. Также пациентам, имеющим доказанный случай тромботического процесса на фоне острой цитоме-

галавирусной инфекции, рекомендовано проведение курса этиотропной противовирусной терапии.

Ключевые слова. Цитомегаловирус (ЦМВ). Острая цитомегаловирусная инфекция (ОЦМВ). Иммунокомпетентный пациент. Тромботические осложнения (ТО). Клинические особенности.

I. Hutsaliuk, M. Dotsenko

CLINICAL FEATURES OF ACUTE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ACCOMPANIED BY THROMBOTIC COMPLICATIONS IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS

Objective of the study. To identify and analyse clinical and laboratory features in immunocompetent patients with thrombotic complications in acute cytomegalovirus infection. Development of the algorithm of prognosis and early diagnosis of thrombotic complications in order to reduce the risk of severe course of the disease and lethal outcome.

Materials and Methods. The study included 100 immunocompetent adult patients undergoing inpatient observation and treatment with laboratory-proven acute cytomegalovirus infection. All patients had a detailed clinical and epidemiological history for the possible presence of modifiable and/or non-modifiable prothrombotic risk factors; a multifaceted laboratory and instrumental examination was performed.

Results. Out of one hundred patients with acute cytomegalovirus infection selected in the study, thrombotic diseases were observed in 7 % of cases (in 7 patients). The mean age of the patients was 41 (38; 42) years. Patients were hospitalised on average on 12 (10; 14) days from the onset of the disease. The main complaints on admission were: prolonged fever up to 38 °C and marked general weakness. The patients had elevated ALT and AST in 88 % and 80 % of cases, respectively. The presence of reactive lymphocytes was registered in 57 % of cases. Enlargement of liver and spleen was observed in 67 % and 70 % of cases, respectively. Compared to patients with uncomplicated course of acute cytomegalovirus infection, statistically significant laboratory differences were observed in SRB ($p < 0.001$) and D-dimers ($p < 0.05$) in patients who had thrombotic complications. All patients who had genetic material (DNA) to CMV in the blood had positive tests for rr65 antigenemia. The polymorphism of factor V gene G1691A (FVLeiden) was detected in only one patient, who was a carrier of heterozygous GA allele.

Conclusion. Acute cytomegalovirus infection in immunocompetent patients includes a symptom complex consisting of a typical clinical picture (prolonged febrile intoxication, hepatosplenomegaly, elevated hepatic transaminases, CRP and D-dimer levels) and obligatory laboratory detection of the virus (positive PCR and/or Ag pp65 tests for CMV). Cytomegalovirus is an independent and reliable prothrombotic risk factor, with thrombotic complications occurring in 7 % of cases. Patients with risk factors for thrombotic complications with verified acute cytomegalovirus infection are recommended to be prescribed anticoagulant therapy at prophylactic doses. Also, patients with a proven case of thrombotic process on the background of acute cytomegalovirus infection are recommended a course of etiotropic antiviral therapy.

Key words: Cytomegalovirus (CMV). Acute cytomegalovirus infection (ACMV). Immunocompetent patient. Thrombotic complications (TC). Clinical features.

Возбудитель ЦМВ-инфекции представляет собой ДНК-содержащий вирус, из семейства Herpesviridae, рода Cytomegalovirus, виду Human herpesvirus 5. Вирус строго видоспецифичен – вызывает заболевание только у человека [1]. ЦМВ хо-

рошо сохраняется в трансплантируемых органах и тканях [2].

Цитомегаловирус широко распространён во всём мире. Серопревалентность к ЦМВ, согласно различным эпидемиологическим данным, может достигать 100 % [3].

При попадании вируса в организм, он способен сохраняться в различных клетках хозяина в латентном состоянии на протяжении всей жизни. Специфического лечения, приводящего к элиминации вируса из организма не существует в настоящее время. Длительная латентность вируса характеризуется наличием различных эпигенетических модификаций и различных вирусных паттернов с низким уровнем экспрессии генов [4].

Первичное инфицирование ЦМВ у здоровых иммунокомпетентных взрослых и детей происходит в большинстве случаев бессимптомно или проявляется лёгким мононуклеозоподобным синдромом [5]. Инфицирование реализуется путём бытового контакта с различными биологическими жидкостями носителя, наиболее часто – со слюной. Считается, что из-за низкой концентрации вируса в большинстве сред организма передача его другому человеку происходит лишь при тесных, длительных и часто повторяющихся контактах. Гораздо реже на практике наблюдается инфицирование ЦМВ при гемотрансфузиях, трансплантации органов и костного мозга, незащищенных половых контактах, а также вертикальным механизмом [6].

Взаимодействие ЦМВ и иммунной системы человека сложно и многогранно. С одной стороны, латентная ЦМВ-инфекция контролируется интерферонами I и II типов, натуральными киллерами (NK), CD8+, CD4+ клетками. С другой стороны, ЦМВ-инфекция может стимулировать и поддерживать каскад воспалительных реакций, обусловленных различными провоспалительными цитокинами (ФНО- α и др.) [7]. При ЦМВ развивается несколько эффективных механизмов, позволяющих ему уклоняться от действия иммунной системы хозяина. К таким механизмам относится модуляция рецепторов к NK клеткам, а также кодирование Fc-связывающих гликопротеинов, которые связываются с Fc-областью IgG хозяина [8].

На фоне большого количества бессимптомных форм течения и/или в виде лёгкого мононуклеозоподобного синдрома, в последнее время появляются сообщения о тяжёлых жизне-угрожающих формах ЦМВ-инфекции у иммунокомпетентных лиц. Такие состояния могут сопровождаться разнообразными осложнениями (пневмонитом, гепатитом, колитом, цитопеническим синдромом, энцефалитом, миокардитом, длительно сохраняющейся лихорадкой и т. д.) [9, 10]. Одним из самых серьёзных осложнений являются тромботические заболевания различных локализаций, с которыми все чаще сталкиваются специалисты [11, 12].

Целью нашего исследования было выявление и анализ клинико-лабораторных особенностей у иммунокомпетентных пациентов с тромботическими осложнениями (ТО) при ОЦМВ. Разработка алгоритма прогнозирования и ранней диагностики тромботических состояний с целью снижения риска тяжёлого течения заболевания и летального исхода.

Методы

На базе учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска была набрана группа иммунокомпетентных пациентов в количестве 100 человек, проходивших стационарное лечение с лабораторно доказанной ОЦМВ. Диагноз ОЦМВ выставлялся по совокупности клинической картины и лабораторного подтверждения (наличие ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР). Пациенты, не имевшие первичных или вторичных иммунодефицитов; тяжёлых хронических заболеваний и коморбидности; не принимающие иммуносупрессивных препаратов; не являющиеся реципиентами трансплантации органов и/или тканей, гемопоэтических стволовых клеток; онкологического заболевания в анамнезе, считались иммунокомпетентными. Из исследования исключались беременные женщины, несовер-

шеннолетние лица, не согласные на исследование пациенты.

Был выполнен ретроспективный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных этих пациентов с последующей статистической обработкой полученных данных. Статистический анализ выполнен с использованием открытой программной среды «R», версия 4.2.3 в интерфейсе RStudio. Непрерывные и категориальные переменные представлены как медиана (межквартильный интервал) и N (%) соответственно. Для категориальных переменных при доказательстве различий в сравниваемых группах применялся критерий χ^2 (с поправкой Йетса), точный критерий Фишера (для числа наблюдений менее 10), критерий Уилкоксона; при установлении статистически значимых различий в двух независимых группах – U-критерий Манна-Уитни; простой регрессионный анализ. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

У всех пациентов было взято письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

По результатам выполненных исследований были сформированы две группы пациентов:

1. Пациенты с ОЦМВ + ТО ($n = 7$).
2. Пациенты с ОЦМВ без ТО ($n = 93$).

Результаты

Из ста пациентов с ОЦМВ выявлено семь случаев ТО (у мужчин – 6, у женщин – 1). ДНК ЦМВ была выделена из крови у всех пациентов. Тромботические состояния были представлены у 4 пациентов тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), у 2 – тромбозом глубоких вен нижней конечности и еще у 1 – тромбозом мезентериальных сосудов. Зарегистрирован один летальный случай вследствие стремительного развития ТЭЛА. У 5 пациентов присутствовал минимум один модифицируемый фактор риска ТО: 3 человека – выраженное нарушение жирового обмена, 1 – флеботромбоз в анамнезе, 1 – применение комбинированных оральных контрацептивов. Средний возраст пациентов с ТО составил 41 (38;42) год.

Согласно таблице 1 у пациентов не было различий по возрасту (рисунок 1) и полу, а также в сроках поступления в стационар (где 1 – это наличие признака, 0 – его отсутствие). У всех пациентов с тромбозами в крови была выявлена ДНК ЦМВ.

Показатели общего анализа крови (таблица 2, рисунок 2) также не имели достоверных статистических отличий: количество лейкоцитов, лимфоцитов и наличие реактивных лимфоцитов не отличалось по группам.

Показатели биохимического исследования крови, в целом, также не имели

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ОЦМВ и ТО

Показатель	ЦМВ / ТО		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
Возраст	37 (33; 42)	41 (38;42)	0,2
Пол			0,7
ж	24 / 93 (25,8 %)	1 / 7 (14,3 %)	
м	69 / 93 (74,2 %)	6 / 7 (85,7 %)	
День поступления	14 (11; 18)	12 (10; 14)	0,3
ПЦР			
1	93 / 93 (100,0 %)	7 / 7 (100,0 %)	

¹ Медиана (25 %; 75 %).

² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера.

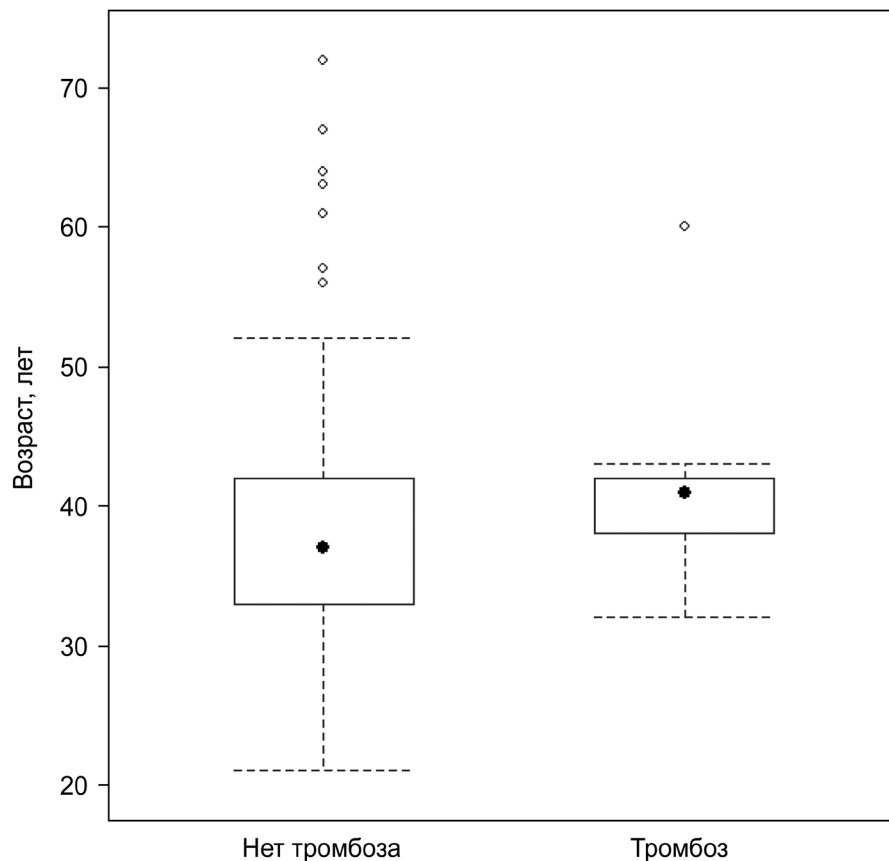


Рисунок 1. Распределение по возрасту пациентов с ОЦМВ в зависимости от ТО

Таблица 2. Сравнительные показатели общего анализа крови

Показатель	ЦМВ / ТО		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
Лейкоциты	8,7 (7,2; 11,3)	9,6 (7,4; 10,4)	0,7
Гемоглобин	144 (131; 150)	142 (138; 147)	>0,9
Тромбоциты	200 (168; 251)	203 (176; 212)	0,5
Базофилы	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,50)	0,8
Эозинофилы	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 1,50)	>0,9
Пал. нейтрофилы	8 (5; 11)	12 (9; 19)	0,084
Сегм. нейтрофилы	25 (17; 40)	29 (23; 40)	0,4
Лимфоциты	35 (28; 46)	40 (28; 45)	>0,9
Моноциты	5,00 (3,00; 7,00)	6,00 (3,00; 7,00)	0,8
Реакт. лимфоциты	13 (0; 26)	19 (0; 26)	>0,9

¹ Медиана (25 %; 75 %).

² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера.

статистических отличий (таблица 3). Единственный показатель, имевший отличия – это СРБ, который в группе ЦМВ + ТО имел более высокие значения ($p < 0,001$).

Пациенты группы ОЦМВ + ТО имели статистически значимо более высокие уровни Д-димеров по сравнению с пациен-

тами группы ОЦМВ: 1442 нг/мл против 862 нг/мл соответственно, $p = 0,05$ (таблица 4, рисунок 3).

Пациенты обеих групп имели схожую частоту лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии ($p = 0,7$, $0,4$ и $0,7$ соответственно). Обе группы были схожи по уровню

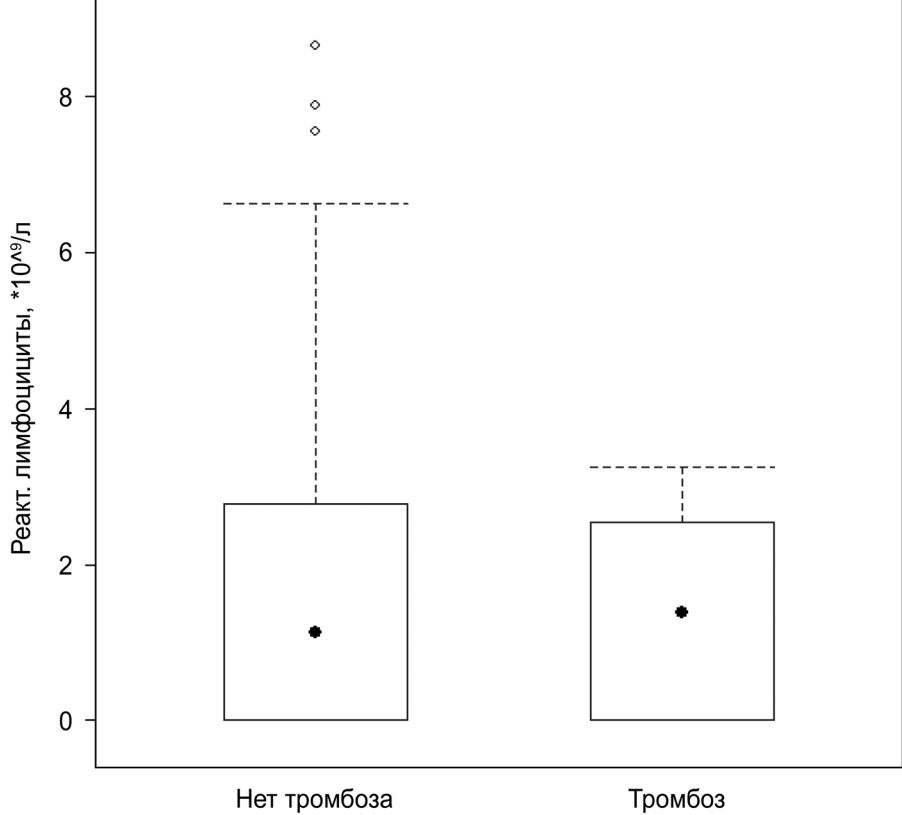


Рисунок 2. Распределение реактивных лимфоцитов у пациентов с ОЦМВ в зависимости от ТО

Таблица 3. Сравнительные показатели биохимического исследования крови

Показатель	ЦМВ / ТО		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
Билирубин общ.	12,2 (10,0; 16,0)	10,0 (8,4; 18,5)	0,7
АЛТ	175 (105; 250)	130 (108; 238)	0,7
АСТ	98 (65; 140)	89 (56; 144)	>0,9
ГГТП	90 (50; 166)	82 (66; 118)	>0,9
ЩФ	132 (93; 220)	130 (86; 232)	0,9
Холестерол	4,50 (3,40; 5,20)	4,90 (4,10; 6,45)	0,5
СРБ	8,00 (6,00; 10,00)	12,00 (10,50; 12,75)	<0,001
Креатинин	88 (69; 98)	86 (84; 100)	0,6

¹ Медиана (25 %; 75 %).
² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера.

Таблица 4. Показатели гемостазиограмм пациентов с ОЦМВ в зависимости от ТО

Показатель	ЦМВ / ТО		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
АЧТВ	31 (29; 35)	31 (30; 31)	0,5
МНО	1,05 (0,97; 1,12)	1,11 (1,02; 1,17)	0,2
ПТИ	0,95 (0,90; 1,03)	0,89 (0,88; 0,91)	0,14
Д-димеры	862 (520; 1,388)	1,442 (1,082; 2,172)	0,05

¹ Медиана (25 %; 75 %).
² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера.

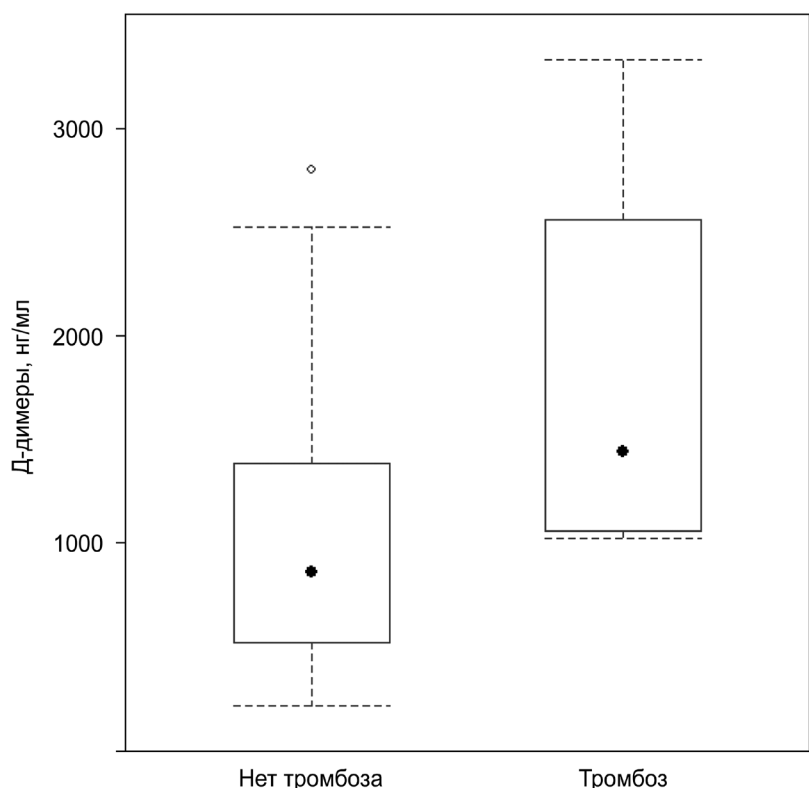


Рисунок 3. Распределение уровня Д-димеров у пациентов с ОЦМВ и ОЦМВ + ТО

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов групп ОЦМВ и ОЦМВ + ТО

Показатель	ЦМВ / ТО		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
Лихорадка	38,00 (37,40; 38,50)	38,00 (37,55; 38,00)	0,7
Печень			0,4
1	61 / 92 (66,3 %)	6 / 7 (85,7 %)	
2	31 / 92 (33,7 %)	1 / 7 (14,3 %)	
Селезёнка			0,7
1	64 / 92 (69,6 %)	6 / 7 (85,7 %)	
2	28 / 92 (30,4 %)	1 / 7 (14,3 %)	
Лимфаденопатия			0,7
1	34 / 93 (36,6 %)	3 / 7 (42,9 %)	
2	59 / 93 (63,4 %)	4 / 7 (57,1 %)	
Сыпь			0,6
1	13 / 93 (14,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	
2	80 / 93 (86,0 %)	7 / 7 (100,0 %)	
Гепатит			>0,9
1	82 / 93 (88,2 %)	6 / 7 (85,7 %)	
2	11 / 93 (11,8 %)	1 / 7 (14,3 %)	
Нефрит			>0,9
1	25 / 93 (26,9 %)	2 / 7 (28,6 %)	
2	68 / 93 (73,1 %)	5 / 7 (71,4 %)	
Пневмония			0,05
1	4 / 93 (4,3 %)	2 / 7 (28,6 %)	
2	89 / 93 (95,7 %)	5 / 7 (71,4 %)	

¹ Медиана (25 %; 75 %).

² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера.

лихорадочного синдрома ($p = 0,7$). Единственный клинический признак, который не встречался у пациентов ОЦМВ + ТО – это сыпь. С одинаковой частотой случаев в обеих группах встречались явления гепатита ($p > 0,9$) и нефрита ($p > 0,9$). Имеет статистическое отличие частота развития пневмоний в обеих группах ($p = 0,05$) (таблица 5; где 1 – наличие показателя, 2 – его отсутствие).

Дискуссия

В последние годы появляется всё больше сообщений о сосудистых проявлениях ЦМВ-инфекции, связанных с рисками тромботических состояний у иммунокомпетентных пациентов, чаще молодого возраста, у которых на фоне острой ЦМВ инфекции развиваются тромбоэмболические осложнения [13].

В большинстве исследований по этой проблеме, показано статистически значимые особенности в серопозитивности к ЦМВ у пациентов с клиническими явлениями ТО: так в крупном одноцентровом проспективном исследовании «случай-контроль» выявлено 3,06 случая острых ТО на 1000 у лиц с положительным IgM по сравнению с 1,36 случаями острых ТО на 1000 у лиц с отрицательным IgM [14]; другой мета-анализ показал, что от 1,9 % до 9,1 % пациентов, госпитализированных с острой венозной тромбоэмболией, имели сопутствующую ОЦМВ [15].

Исследования, изучавшие патологию артерий при ЦМВ-инфекции, условно разделили пациентов на две группы: IgG-серопозитивные к ЦМВ и хронический ЦМВ-эндотеиит были связаны с патогенезом атеросклероза, в то время как ОЦМВ была связана с острым коронарным синдромом [16].

В последующих исследованиях были высказаны предположения о патогенезе протромботического эффекта ЦМВ. Было продемонстрировано увеличение высво-

бождения фактора Виллебранда и экспрессии тканевого фактора на клеточной поверхности при прямом инфицировании эндотелиальных клеток сосудов [17], что, в свою очередь, приводит к ингибированию и истощению природных антикоагулянтов, а также ингибированию антитромбина III и фибринолізу [17, 18]. Цитомегаловирусная инфекция также увеличивает адгезию лейкоцитов к инфицированным вирусом эндотелиальным клеткам, что способствует созданию прокоагулянтного эффекта. Прямое инфицирование моноцитов приводит к повышенной секреции тканевого фактора, что также способствует тромбозу [17]. Также описан эффект фосфатидилсерина из фосфолипидной оболочки ЦМВ, который обладает свойствами прокоагулянтной протромбиназы, тем самым сокращая время свертывания фактора Ха [17], на коагуляцию может также влиять временное повышение уровня антифосфолипидных антител [19].

ЦМВ – является значимым и независимым фактором риска сосудистых катастроф, на что указано в исследовании 2020 года, где авторы описали достоверно более частое развитие венозных тромбоэмболий и острого коронарного синдрома в течение одного года после заражения у серопозитивных лиц к ЦМВ [20].

Помимо собственного протромботического действия ЦМВ, у человека выделены основные наследственные и приобретённые факторы риска, предрасполагающие к развитию тромботических осложнений. К этим факторам относятся применение оральных контрацептивов, постоянное или периодическое наличие антифосфолипидных антител в крови и мутация фактора V Лейдена [15]. Было показано, что наследственные факторы риска гораздо более распространены у иммунокомпетентных пациентов, но наряду с основными факторами риска, в исследовании описаны сопутствующие факторы, которые в той

или иной степени могут увеличивать риск тромботических осложнений при ЦМВИ: недавнее оперативное вмешательство, злокачественное новообразование, иммубилизация, тромбоз любой локализации в анамнезе, ожирение, дефицит С-белка, гетерозиготная мутация РТ20210 [15].

Многие авторы, изучающие проблему ТО при ЦМВ-инфекции, приходят к единому мнению о том, что подходы к антикоагулянтной и, в особенности, противовирусной терапии в этой группе пациентов, чётко не разработаны [13, 15, 17, 19, 20].

Проведённое исследование с анализом клинико-лабораторных показателей доказывает наличие высокого риска ТО у иммунокомпетентных пациентов с ОЦМВ.

Мы рекомендуем обследовать пациентов к ЦМВ при наличии комплекса симптомов и синдромов, таких как: длительный необъяснимый лихорадочно-интоксикационный синдромом, гепатоспленомегалия, повышение печёночных трансаминаз, наличии реактивных лимфоцитов. Всем пациентам с доказанной ОЦМВ необходимо проводить стратификацию факторов риска развития тромботических состояний. У пациентов с наличием факторов риска рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии (АКТ) по следующему алгоритму:

Состояние	Рекомендации
ОЦМВ без факторов риска	АКТ не назначается
ОЦМВ + факторы риска	Профилактическая АКТ
ОЦМВ + ТО	НПОАК, или варфарин, или НМГ в течение 3 месяцев
ОЦМВ + ТО + необратимый ФР	НПОАК, или варфарин, или НМГ в индивидуальных режимах

ОЦМВ – острая цитомегаловирусная инфекция, АКТ – антикоагулянтная терапия, ТО – тромботические осложнения, ФР – фактор риска, НПОАК – новые пероральные антикоагулянты.

Назначение этиотропной противовирусной терапии рассматривается строго с каждым пациентом в индивидуальном порядке:

Состояние	Показатель
ОЦМВ + ТО в среднетяжёлой форме	Не назначается
ОЦМВ + ТО в тяжёлой форме и/или лечение в ОРИТ	Назначается

ОЦМВ – острая цитомегаловирусная инфекция, ТО – тромботические осложнения, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Литература

1. Международный комитет по таксономии вирусов – ICTV. URL: <https://ictv.global/report/chapter/orthoherpessviridae/orthoherpessviridae/cytomegalovirus>.
2. Diovetti, M. V., Razonable R. R. Cytomegalovirus // Microbiol Spectr. – 2016. – № 4(4). – doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015.
3. Fowler, K., Mucha J., Neumann M., Lewandowski W., Kaczanowska M., Grys M., Schmidt E., Natenshon A., Talarico C., Buck P. O., Diaz-Decaro J. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development // BMC Public Health. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 1659. – doi: 10.1186/s12889-022-13971-7.
4. DiNardo, A. R., Netea M. G., Musher D. M. Postinfectious epigenetic immune modifications – a double-edged sword // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384(3). – P. 261–270. – doi: 10.1056/NEJMr2028358.
5. Ishii, T., Sasaki Y., Maeda T., Komatsu F., Suzuki T., Urita Y. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan // J Infect Chemother. – 2019. – Vol. 25(6). – P. 431–436. – doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.012. Epub 2019 Feb 15.
6. Cannon, M. J., Hyde T. B., Schmid D. S. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection // Rev Med Virol. – 2011. – Vol. 21(4). – P. 240–55. – doi: 10.1002/rmv.695. Epub 2011 Jun 15.
7. Forte, E., Zhang Z., Thorp E. B., Hummel M. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response // Front Cell Infect Microbiol. – 2020. – Vol. 10. – P. 130. – doi: 10.3389/fcimb.2020.00130.

8. Lam, V. C., Lanier L. L. NK cells in host responses to viral infections // *Curr Opin Immunol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 43–51. – doi: 10.1016/j.coi.2016.11.003. Epub 2016 Dec 13.

9. Basinger, J., Kapp M. E. Cytomegalovirus pneumonia presenting as pulmonary nodules // *Autops Case Rep.* – 2021. – Vol. 12. – P. e2021362. – doi: 10.4322/acr.2021.362.

10. Gugliesi, F., Pasquero S., Griffante G., Scuteri S., Albano C., Pacheco S. F. C., Riva G., Dell'Oste V., Biolatti M. Human cytomegalovirus and autoimmune diseases: where are we? // *Virus-es.* – 2021. – Vol. 13(2). – P. 260. – doi: 10.3390/v13020260.

11. De Rooij, E., Verheul R., de Vreede M., de Jong Y. Cytomegalovirus infection with pulmonary embolism, splenic vein thrombosis and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case and systematic review // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12(3). – P. e226448. – doi: 10.1136/bcr-2018-226448.

12. Blackwood, G. A., Danta M., Gett R. Acute cytomegalovirus infection associated with splenic infarction: a case report and review of the literature // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14(3). – P. e23404. – doi: 10.7759/cureus.23404.

13. Walter, G., Richert Q., Ponnampalam A., Sharma A. Acute superior mesenteric vein thrombosis in the setting of cytomegalovirus mononucleosis: a case report and review of the literature // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21(7). – P. e202–e207. – doi: 10.1016/S1473-3099(20)30782-9. Epub 2021 May 14.

14. Paran, Y., Shalev V., Steinvil A., Justo D., Zimmerman O., Finn T., Berliner S., Zeltser D., Weitzman D., Raz R., Chodick G. Thrombosis following acute cytomegalovirus infection: a community prospective study // *Ann Hematol.* – 2013. – Vol. 92(7). – P. 969–74. – doi: 10.1007/s00277-013-1715-3. Epub 2013 Mar 1.

15. Justo, D., Finn T., Atzmony L., Guy N., Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis // *Eur J Intern Med.* – 2011. – Vol. 22(2). – P. 195–9. – doi: 10.1016/j.ejim.2010.11.006.

16. Nikitskaya, E., Lebedeva A., Ivanova O., Maryukhnich E., Shpektor A., Grivel J. C., Margolis L., Vasilieva E. Cytomegalovirus-productive infection is associated with acute coronary syndrome // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – № 5(8). – P. e003759. – doi: 10.1161/JAHA.116.003759.

17. Squizzato, A., Gerdes V. E., Büller H. R. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 93(3). – P. 403–10. – doi: 10.1160/TH04-08-0523.

18. Visseren, F. L., Bouwman J. J., Bouter K. P., Diepersloot R. J., de Groot P. H., Erkelens D. W. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses // *Thromb Haemost.* – 2000. – Vol. 84(2). – P. 319–24.

19. Uthman, I. W., Gharavi A. E. Viral infections and antiphospholipid antibodies // *Semin Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 31(4). – P. 256–63. – doi: 10.1053/sarh.2002.28303.

20. Kelkar, A. H., Loc B. L., Tarantino M. D., Rajasekhar A., Wang H., Kelkar M., Farrell J. Cytomegalovirus-Associated Venous and Arterial Thrombotic Disease // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12(12). – P. e12161. – doi: 10.7759/cureus.12161.

References

1. *Mezhdunarodnyj komitet po taksonomii virusov* – ICTV. URL: <https://ictv.global/report/chapter/orthoh herpesviridae/orthoh herpesviridae/cytomegalovirus>.

2. Dioverti, M. V., Razonable R. R. Cytomegalovirus // *Microbiol Spectr.* – 2016. – № 4(4). – doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015.

3. Fowler, K., Mucha J., Neumann M., Lewandowski W., Kaczanowska M., Gryś M., Schmidt E., Natenshon A., Talarico C., Buck P. O., Diaz-Decaro J. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development // *BMC Public Health.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 1659. – doi: 10.1186/s12889-022-13971-7.

4. DiNardo, A. R., Netea M. G., Musher D. M. Postinfectious epigenetic immune modifications – a double-edged sword // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384(3). – P. 261–270. – doi: 10.1056/NEJMr2028358.

5. Ishii, T., Sasaki Y., Maeda T., Komatsu F., Suzuki T., Urita Y. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan // *J Infect Chemother.* – 2019. – Vol. 25(6). – P. 431–436. – doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.012. Epub 2019 Feb 15.

6. Cannon, M. J., Hyde T. B., Schmid D. S. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection // *Rev Med Virol.* – 2011. – Vol. 21(4). – P. 240–55. – doi: 10.1002/rmv.695. Epub 2011 Jun 15.

7. Forte, E., Zhang Z., Thorp E. B., Hummel M. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 130. – doi: 10.3389/fcimb.2020.00130.

8. Lam, V. C., Lanier L. L. NK cells in host responses to viral infections // *Curr Opin Immunol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 43–51. – doi: 10.1016/j.coi.2016.11.003. Epub 2016 Dec 13.
9. Basinger, J., Kapp M. E. Cytomegalovirus pneumonia presenting as pulmonary nodules // *Autops Case Rep.* – 2021. – Vol. 12. – P. e2021362. – doi: 10.4322/acr.2021.362.
10. Gugliesi, F., Pasquero S., Griffante G., Scutera S., Albano C., Pacheco S. F. C., Riva G., Dell'Oste V., Biolatti M. Human cytomegalovirus and autoimmune diseases: where are we? // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13(2). – P. 260. – doi: 10.3390/v13020260.
11. De Rooij, E., Verheul R., de Vreede M., de Jong Y. Cytomegalovirus infection with pulmonary embolism, splenic vein thrombosis and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case and systematic review // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12(3). – P. e226448. – doi: 10.1136/bcr-2018-226448.
12. Blackwood, G. A., Danta M., Gett R. Acute cytomegalovirus infection associated with splenic infarction: a case report and review of the literature // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14(3). – P. e23404. – doi: 10.7759/cureus.23404.
13. Walter, G., Richert Q., Ponnampalam A., Sharma A. Acute superior mesenteric vein thrombosis in the setting of cytomegalovirus mononucleosis: a case report and review of the literature // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21(7). – P. e202–e207. – doi: 10.1016/S1473-3099(20)30782-9. Epub 2021 May 14.
14. Paran, Y., Shalev V., Steinvil A., Justo D., Zimmerman O., Finn T., Berliner S., Zeltser D., Weitzman D., Raz R., Chodick G. Thrombosis following acute cytomegalovirus infection: a community prospective study // *Ann Hematol.* – 2013. – Vol. 92(7). – P. 969–74. – doi: 10.1007/s00277-013-1715-3. Epub 2013 Mar 1.
15. Justo, D., Finn T., Atzmony L., Guy N., Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis // *Eur J Intern Med.* – 2011. – Vol. 22(2). – P. 195–9. – doi: 10.1016/j.ejim.2010.11.006.
16. Nikitskaya, E., Lebedeva A., Ivanova O., Maryukhnich E., Shpektor A., Grivel J. C., Margolis L., Vasilieva E. Cytomegalovirus-productive infection is associated with acute coronary syndrome // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – № 5(8). – P. e003759. – doi: 10.1161/JAHA.116.003759.
17. Squizzato, A., Gerdes V. E., Büller H. R. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 93(3). – P. 403–10. – doi: 10.1160/TH04-08-0523.
18. Visseren, F. L., Bouwman J. J., Bouter K. P., Diepersloot R. J., de Groot P. H., Erkelens D. W. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses // *Thromb Haemost.* – 2000. – Vol. 84(2). – P. 319–24.
19. Uthman, I. W., Gharavi A. E. Viral infections and antiphospholipid antibodies // *Semin Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 31(4). – P. 256–63. – doi: 10.1053/sarh.2002.28303.
20. Kelkar, A. H., Loc B. L., Tarantino M. D., Rajasekhar A., Wang H., Kelkar M., Farrell J. Cytomegalovirus-Associated Venous and Arterial Thrombotic Disease. *Cureus.* – 2020. – Vol. 12(12). – P. e12161. – doi: 10.7759/cureus.12161.

Поступила 19.10.2023 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.1.33>

А. Р. Обухович¹, Н. Н. Иоскевич¹, В. П. Василевский¹,
В. А. Дайнович²

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

УО «Гродненский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Гродненская университетская клиника»²

Среди причин смертности в мире по-прежнему лидируют сердечно-сосудистые заболевания. Атеросклероз артерий нижних конечностей относится к их числу. Фактором риска развития атеросклероза является сахарный диабет, в частности 2 типа. Общепризнан факт системности и многофакторности данных заболеваний. Учитывая прогресс генетики и генной терапии в последние десятилетия, актуальным является поиск генов, ответственных за развитие как атеросклероза нижних конечностей, так и сахарного диабета 2 типа. Их установление, вероятно, может способствовать улучшению прогноза течения данных заболеваний, персонализировать систему профилактики и лечения. Гомоцистеин является аминокислотой, вовлеченной в патогенез как облитерирующего атеросклероза, так и сахарного диабета. В этом контексте особый интерес представляют гены фолатного цикла, играющие основную роль в развитии гипергомоцистеинемии.

Ключевые слова: атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, гипергомоцистеинемия, гены фолатного цикла.

A. R. Obuhovich, N. N. Ioskevich, V. P. Vasilevskij, V. A. Dajnovich

THE ROLE OF FOLATE CYCLE GENE POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Cardiovascular diseases are still the leading causes of death in the world. Atherosclerosis of the arteries of the lower extremities is one of them. A risk factor for the development of atherosclerosis is diabetes mellitus, particularly type 2. The fact that these diseases are systemic and multifactorial is generally recognized. Considering the progress of genetics and gene therapy in recent decades, the search for genes responsible for the development of both lower limb atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus is relevant. Their identification can probably help to improve the prognosis of the course of these diseases, personalize the system of prevention and treatment. Homocysteine is an amino acid involved in the pathogenesis of both obliterative atherosclerosis and diabetes mellitus. In this context, folate cycle genes, which play a major role in the development of hyperhomocysteinemia, are of particular interest.

Key words: atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, hyperhomocysteinemia, folate cycle genes.

Облитерирующий атеросклероз (ОА) нижних конечностей, также как и сахарный диабет 2 типа (СД2) являются одними из самых распространенных

заболеваний в мире и одной из лидирующих причин смертности. От момента появления симптомов ОА 4 – 27 % пациентов теряют ишемизированную нижнюю

конечность в течение 6,3 лет [13]. Количество пациентов с СД также увеличивается с каждым годом. Более 50 % из этой группы пациентов – лица трудоспособного возраста, что влечет за собой не только социальные, но и экономические проблемы.

На протяжении столетий вопросы патогенеза ОА и СД интенсивно изучаются. Однако полученные результаты исследователей не позволили мировому научному сообществу сформировать четкую картину развития данных заболеваний.

Последнее десятилетие характеризуется интенсивным изучением роли генов, прежде всего обусловленных их экспрессией вариантов фенотипа, в патогенезе различных патологий. Они могут играть ключевую роль в развитии заболеваний. Нерегулируемые экспрессии генов возникают при наложении генетических и экологических факторов.

В этом аспекте еще более остро стоит задача поиска генов, ответственных за возникновение СД2 и ОА как с поражением коронарных артерий, так и артерий нижних конечностей, а также других артериальных бассейнов и определяющих их течение. Можно предположить, что, зная генотип пациента, возможным будет более раннее выявление лиц группы риска с последующим своевременным назначением необходимого лечения или коррекцией проводимых лечебных мероприятий.

СД2 является фактором риска ОА, и наоборот. ОА встречается в 2–4 раза чаще у пациентов с СД2. Одновременно с этим установлено, что 36 % пациентов с ОА страдают СД2.

Ряд исследований выявил группу генов, играющих защитную роль в развитии этих заболеваний, и группу генов, являющихся факторами риска. Однако

результаты данных наблюдений неоднозначны и зачастую противоречивы.

Наибольшая дискуссия ведется по генам, вовлеченным в фолатный цикл, т. е. контролирующих уровень гомоцистеина (ГЦ).

ГЦ – это аминокислота, которая образуется в промежуточных реакциях обмена и не используется в процессах синтеза белков. В норме ГЦ содержится в организме в минимальных количествах, т. е. сразу же «обезвреживается» в процессе реметилирования (по фолатзависимому либо бетаинзависимому пути) или транссульфирования [12]. Для этих реакций необходима фолиевая кислота, витамины В₆, В₁₂. При нарушении внутриклеточного метаболизма ГЦ он выходит за пределы клетки, оказывая повреждающее действие на эндотелий сосудов. Согласно многочисленным исследованиям гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), бесплодия, невынашивания беременности, патологии развития плода [4]. Ее негативное влияние связано с воздействием не только на клетки эндотелия, но также на гладкомышечные клетки стенок сосудов, тромбоциты, липиды крови, оксид азота и систему коагуляции. ГЦ стимулирует синтез коллагена фибробластами гладкомышечных клеток сосудистой стенки, тем самым повышая ее плотность. Кроме этого, он способствует развитию инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток, ускоряя развитие СД.

ГГЦ признана состоянием с генетической предрасположенностью, на развитие которого влияют дополнительные факторы. Установлено влияние на уровень ГЦ в плазме множества факторов: возраст, мужской пол, питание, образ жизни, некоторые лекарственные препара-

раты и заболевания. Полиморфизм генов, вовлеченных в фолатный цикл, а, следовательно, и в развитие ГЦ, связан с заменой единичных нуклеотидов, что трактуется как однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) [4].

Немногочисленные исследования изучали показатели ГЦ при сочетании СД2 и ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. Вместе с тем исчерпывающей информации о ГЦ при ОА нижних конечностей и сопутствующем СД2 нет.

Наиболее распространенные полиморфизмы, связанные с ГЦ: С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), А66G гена метионинсинтазы редуктазы (MTRR), А2756G гена метионинсинтазы (MTR).

MTHFR – фермент, вовлеченный в процесс реметилирования ГЦ в метионин. Он катализирует реакцию редукции 5, 10 – метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Дисфункция или низкая активность MTHFR приводит к уменьшению пула метильных групп, необходимых для синтеза ДНК. Мутация С677Т нарушает термостабильность фермента, приводя к его дисфункции. У пациентов с генотипом ТТ активность фермента MTHFR снижена на 50–60 %. При 46 °С она снижается до 65 % [18]. Экспрессия MTHFR отличается между органами, будучи выше в легких и щитовидной железе, чем в других органах [11]. Генотип ТТ чаще встречается у жителей Китая, Мексики и Южной Италии, реже – Африки [6]. Полиморфизм С677Т гена MTHFR – это точковая замена (миссенс-мутация) цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 677, в результате чего аланин заменяется валином в позиции 222. Данная мутация связана с максимальным снижением активности MTHFR. Полиморфизм А1298С – точковая замена аденина (А)

на цитозин (С) в позиции 1298, вследствие чего глутамин заменяется на аланин в позиции 429. Это приводит к незначительному снижению активности фермента. У гомозиготных лиц по мутации А1298С активность гена MTHFR уменьшается до 35 %, но на практике это не связано со значимыми изменениями концентрации ГЦ [4].

Sakowicz A. et al. исследовали 272 пациента с инфарктом миокарда (ИМ), возникшем в возрасте до 45 лет, и 141 здоровых пациента на предмет наличия у них мутаций, предрасполагающих к данному осложнению ОА. Установлено, что носители мутации С677Т имеют выше риск развития ОА. Пациенты с этим аллелем имели критический стеноз (>75 %) как минимум в трех коронарных артериях [16]. Похожие результаты получили Sarikaya S. et al., обследуя 20 пациентов моложе 30 лет после выполненного аорто-коронарного шунтирования. У 3 пациентов выявлен генотип ТТ, у 11 – СТ полиморфизм С677Т [20].

Xuan C. et al. провели метаанализ 30 исследований, включивший 10 522 здоровых лица и 8140 пациентов с ИМ. Европейские пациенты в возрасте до 50 лет с гомозиготой ТТ полиморфизма С677Т гена MTHFR имели выше риск развития ИМ, чем пациенты с генотипом СТ или СС. Связи этой не наблюдалось в группе пациентов старшего возраста [9].

Давыдчик Э. В. с соавт. обследовали 135 пациентов, разделенных на две группы. Группу 1 составили пациенты с ИБС и СД2, группу 2 – пациенты с ИБС. В группу контроля вошло 30 здоровых пациентов. В результате исследования установлена связь более высоких показателей ГЦ у пациентов группы 1 при наличии генотипа ТТ в сравнении с группой контроля. Генотип СС полиморфиз-

ма A1298C гена MTHFR чаще встречался у пациентов с ИБС, независимо от наличия СД2, чем в группе контроля [6].

Poodineh M. et al. включили в исследование 136 пациентов с СД2 и 151 здоровых жителей Ирана. В результате генотипирования выявлена связь генотипа CC и аллеля C полиморфизма A1298C с риском развития СД2. В отношении полиморфизма C677T генотип CC и аллель C явились факторами риска развития СД2 [11].

В литературе встречаются исследования, доказывающие связь каждого генотипа и аллеля полиморфизма C677T с развитием СД2.

Husakova J. et al. наблюдали 113 пациентов с СД2 или СД1 типа, имеющих хроническую критическую ишемию нижних конечностей (ХКИНК) с хроническими язвами стопы, которые получали лечение аутологичными клетками. Пациентов разделили на две группы – с высокой ампутацией конечности и без ампутации – и наблюдали 2 года. Самым важным предиктором высокой ампутации оказался гомо- и гетерозиготный полиморфизм A1298C гена MTHFR. Установленный полиморфизм также был связан с конечными стадиями хронической почечной болезни (ХБП) [15].

В исследовании NURSE Study проведенном среди 273 медсестер в возрасте 22–57 лет без подтвержденных хронических заболеваний генотип CT гена MTHFR C677T встречался в 51,6 % случаев, CC и TT – в 9,2 % и 35,2 % соответственно. Лица с генотипом TT и CT имели более высокий уровень инсулина, чем лица с генотипом CC. Индекс инсулинорезистентности НОМА был значительно выше у лиц-носителей аллеля T. Авторы также изучали влияние супплементации (фолиевой кислотой и витами-

ном B₁₂) на индекс НОМА. Он оказался ниже в случае приема перечисленных выше препаратов у пациентов всех генотипических групп [10].

Ряд исследований доказывает влияние полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR на другие патологии. Доказана связь полиморфизма C677T с воспалительными заболеваниями, такими как псориаз и неспецифический язвенный колит. Оба полиморфизма вовлечены в развитие ревматоидного артрита у пациентов кавказского и азиатского происхождения. Также установлена связь полиморфизмов указанных генов с развитием онкологических заболеваний – рака легкого, рака шейки матки, молочной железы, ротоглотки, неходжжкинской лимфомы [18].

В то же время Khalighi K. et al. акцентируют внимание на противоположном эффекте мутации C677T и A1298C гена MTHFR на системное воспаление. Среди 292 пациентов, включенных в исследование, дикий генотип MTHFR 677 CC обнаружен у 129 человек, дикий генотип MTHFR 1298 AA – у 117. Статистических отличий между генотипами у пациентов с СД, СС3 и артериальной гипертензией (АГ) не выявлено. Генотип MTHFR 1298 CC встречался только у пациентов с генотипом MTHFR 677 CC, а генотип MTHFR 677 TT – только у пациентов с генотипом MTHFR 1298 AA. Авторы оценивали системное воспаление двумя показателями – соотношением количества нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и тромбоцитов к лимфоцитам (PLR). В случае мутации MTHFR C677T у пациентов с диким генотипом, NLR и PLR были значительно выше, чем в других генотипических вариантах. В то время, как при мутации MTHFR A1298C дикий генотип был связан с более низкими показателями

NLR и PLR [13]. В этом контексте необходимо помнить, что ОА и СД2 также являются заболеваниями воспалительного характера.

Ших Е. В. и Путинцева А. В. при обследовании 194 женщин в возрасте от 20 до 38 лет проводили анализ генов ферментов фолатного цикла, сравнивая их с уровнем фолатов, витамина В₁₂ и ГЦ в крови. Получены статистически значимые данные о связи генотипов MTHFR-677TT, MTR-2756GG с низкими средними уровнями фолатов, витамина В₁₂ и высоким уровнем ГЦ, а генотипов MTHFR-1298CC, MTHFR-1298AC, MTR-2756AG, MTRR-66GG с низким уровнем фолатов и повышенным уровнем ГЦ [8].

Многие исследования подчеркивают, что прием витаминов С, D, E, В₁, В₁₂, фолатов, α-липоевой кислоты, лютеина, АЦЦ и бетаина может улучшить эндотелиальную дисфункцию. Метформин, глипизид и омега-3, самые частые препараты, назначаемые при СД2, нарушают всасывание В₁₂ [17]. У MTHFR-дефицитных пациентов снижение уровня ГЦ может быть достигнуто не только приемом фолиевой кислоты, но и бетаина, также известного как триметилглицин – донор метильных групп [12].

Mottaghi T. et al. разделили 80 пациентов с подтвержденной диабетической полинейропатией на две группы. Интервенционная группа принимала фолиевую кислоту в дозе 1 мг в сутки, а группа контроля – плацебо в течение 16 недель. Пациенты были классифицированы в зависимости от генотипа с целью оценки супплементации, основанной на мутации С677Т MTHFR. В интервенционной группе 47,5 % имели генотип CC, в группе контроля – 52,5 %. После 16-недельной супплементации фолиевой кислотой отмечены изменения уровня ГЦ и фолиевой

кислоты. Уровень витамина В₁₂ в плазме не отличался в зависимости от генотипа С677Т MTHFR. Снижение ГЦ коррелировало с увеличением содержания фолиевой кислоты в крови интервенционной группы. Также отмечено некоторое снижение выраженности полинейропатии на основании электромиографии (ЭМГ) в интервенционной группе [19].

Исследования мутаций MTRR и MTR, к сожалению, не столь многочисленны, как MTHFR.

MTRR – фермент, участвующий в восстановлении функции MTR, фермента, необходимого для метилирования ГЦ. MTRR вовлечена в метаболизм метионина, играющего роль в синтезе белков, 1-углеродных соединений, метилировании ДНК и синтез нуклеиновых кислот [5]. MTRR – флавопротеин, его ген находится на 5 хромосоме. Полиморфизмы этого гена вместе с генами II и V факторов свертываемости крови увеличивают риск развития тромбофилии. Отмечается также его связь с атеросклерозом и тромбозами [5]. Самый частый полиморфизм этого гена А66G – замена аденина (А) на гуанин (G) в позиции 66, в результате чего изолейцин заменяется метионином в позиции 22. Следствием этой замены является снижение активности фермента в 4 раза, что в свою очередь связывают с ГЦ и ССЗ. Клинически это может сопровождаться осложнениями беременности (поздние гестозы, отслойка плаценты, невынашивание беременности) и нарушениями развития плода [6].

Елыкомов В. А. с соавт. сравнили группу 130 пациентов, страдающих ИБС с 39 здоровыми мужчинами. Молекулярно-генетическое обследование включало оценку 12 генов, потенциально связанных с развитием тромботических

осложнений. У больных с ИБС обнаружено значимое преобладание лишь гетерозиготы генотипа A66G гена MTRR [1].

Левашова О. А. с соавт. провели генотипирование среди пациентов с ишемическим инсультом, разделив их на две группы в зависимости от тяжести инсульта, оцененной по шкале NIHSS. Группу контроля составили здоровые доноры. Ни один из генотипов и аллелей генов фолатного цикла не показал различий в исследуемых группах [2].

Сходные результаты отмечены в исследовании Wang J. et al. Проведя метаанализ 13 статей о концентрации ГЦ, генотипах A1298C MTHFR, A66G MTRR, авторы не выявили связи уровня ГЦ ни с одной мутацией [7].

В то же время Цыганенко О. В. с соавт. получили противоположные результаты. Среди 141 пациента с ишемическим инсультом в молодом возрасте носителями мутации A66G MTRR оказались 83,7 % человек. Носители мутации были значительно моложе лиц без мутации. У этих же пациентов также достоверно чаще встречалась артериальная гипертензия [7].

MTR, как было упомянуто выше, играет важную роль в повторном метилировании ГЦ. Самый распространенный полиморфизм этого гена – A2756G – замена аденина (A) на гуанин (G) в позиции 2756, что связано с заменой аспарагиновой кислоты на глицин в позиции 919. Эта мутация связана с атерогенезом и врожденными аномалиями развития сердечно-сосудистой системы у плода. Согласно Смолькову И. В. с соавт. у пациентов с атеросклерозом периферических артерий повышена частота гомозиготного GG генотипа A2756G и аллели G [5].

Нами обследован 31 пациент с ОА с ХИНК в стадии ишемии 26, 3 и 4

по Фонтейну-А. В. Покровскому и изучено влияние полиморфизмов фолатных генов на характер и распространенность окклюзионно-стенотического процесса, а также на результаты реваскуляризирующих операций. Выявлена связь генотипа AA гена MTR (A2756G) с необходимостью повторного оперативного вмешательства в раннем и ближайшем послеоперационных периодах. Пациентам с генотипами AA-AC гена MTHFR (A1298C) и CC-CT гена MTHFR (C677) чаще требовалось выполнить высокую ампутацию в раннем и ближайшем послеоперационных периодах. Статистически значимой зависимости распространенности окклюзионно-стенотического процесса от полиморфизма исследуемых генов не получено [3].

Таким образом, результаты исследования ГЦ и ее связи с мутациями в генах фолатного цикла весьма противоречивы. На ее развитие оказывают влияние не только молекулярно-генетические изменения, но также образ жизни и алиментарные навыки людей. С 1969 г. ГЦ считается аминокислотой, вовлеченной в развитие ОА. С тех же пор разрабатываются методы коррекции ГЦ, в основном супплементацией фолиевой кислотой и витаминами группы В. В последнее время получены данные о том, что прием фолиевой кислоты значительно снижает прогрессирование толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий, риск ССЗ у пациентов с хронической почечной болезнью и риска инсульта [14]. Не изученным остается значение ГЦ у пациентов с ОА нижних конечностей, сочетающемся с СД2, концентрация ГЦ в плазме в зависимости от стадии ишемии, влияние ГЦ на локализацию, распространенность и интенсивность развития ОА, а также ее роль в прогнозировании

течения послеоперационного периода. В этом контексте обоснованным является ранее генотипирование пациентов с целью исключения дополнительных факторов риска, более строгого и частого контроля, что приведет к меньшему количеству осложнений ОА и СД2 и повышению качества жизни этой группы пациентов.

Литература

1. Елыкомов, В. А. Тромботические события и состояние тромботической готовности у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. А. Елыкомов, Е. А. Номоконова, А. А. Ефремушкина // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – № 3 (11). – С. 53–57.
2. Левашова, О. А. Анализ уровня гомоцистеина и распространенность генетического полиморфизма генов фолатного цикла у больных ишемическим инсультом / О. А. Левашова, И. Г. Золкорняев // Здоровье и образование в XXI в. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 97–99.
3. Обухович, А. Р. Влияние полиморфизмов генов фолатного цикла на исходы хирургического лечения атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич, С. В. Ждонец // Хирургия Беларуси – состояние и развитие: сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием и XVII Съезда хирургов Республики Беларусь, Могилев, 12–13 окт. 2023 г. / под ред. Г. Г. Кондратенко, О. О. Руммо, А. И. Протасевича. – Минск, 2023. – С. 355–357.
4. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии / А. М. Иванов [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 137–146. – doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16.
5. Роль полиморфизмов генов фолатного цикла в развитии периферического атеросклероза в этнических группах Республики Адыгея / И. В. Смольков [и др.] // Вестник АГУ. – 2017. – № 1 (196). – С. 72–80.
6. Уровень гомоцистеина и полиморфизмы генов фолатного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / Э. В. Давыдчик [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 690–695.
7. Цыганенко, О. В. Клинические особенности ишемических инсультов в молодом возрасте при носительстве полиморфизма метионинсинтазы-редуктазы A66G / О. В. Цыганенко, Л. И. Волкова, А. М. Алашеев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13 (4). – С. 25–29. – doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29.
8. Ших, Е. В. Полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла: распространенность, взаимосвязь с уровнем гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина B₁₂ плазмы крови / Е. В. Ших, А. В. Путинцева // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 3. – С. 104–111. – doi: 10.18565/aig.2022.3.104-111.
9. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls / C. Xuan [et al.] // Archives of Medical Research. – 2011. – Vol. 42, № 8. – P. 677–685. – doi: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.
10. Association of MTHFR C677T polymorphism with insulin resistance, results of NURSE Study (Nursing Unadequainted Related Stress Etiologies) / M. Kheradmand [et al.] // J Diabetes Metab Disord. – 2017. – Vol. 16. – P. 22. – doi: 10.1186/s40200-017-0303-9. Collection 2017.
11. Association of two methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms (rs1801133, rs1801131) with the risk of type 2 diabetes in south-east of Iran / M. Pooduneh [et al.] // Rep Biochem Mol Biol. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 178–183.
12. Associations between serum betaine, methyl-metabolizing genetic polymorphisms and risk of incident type 2 diabetes: a prospective cohort study in community-dwelling Chinese adults / X. Lu [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 362. – doi: 10.3390/nu14020362.
13. Cardiovascular Outcomes After Lower Extremity Endovascular or Surgical Revascularization: The EUCLID Trial / I. Baumgartner [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72, № 14. – P. 1563–1572. – doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.046.
14. Effect of MTHFR A1298C and MTRR A66G genetic mutations on homocysteine levels in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis / J. Wang [et al.] // Journal of translational internal medicine. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 220–229.
15. Factors influencing the risk of major amputation in patients with diabetic foot ulcers

treated by autologous cell therapy / J. Husakova [et al.] // J Diabetes Res. – 2022. – Vol. 2022. – P. 3954740. – doi: 10.1155/2022/3954740. eCollection 2022. ID 3954740.

16. Genetic Polymorphisms and the Risk of Myocardial Infarction in Patients Under 45 Years of Age / A. Sakowicz [et al.] // Biochemical Genetics. – 2013. – Vol. 51. – P. 230–242. – doi: 10.1007/s10528-012-9558-5.

17. Nutritional and medical food therapies for diabetic retinopathy / C. Shi [et al.] // Eye and vision. – 2020. – Vol. 7. – P. 33. – doi: 10.1186/s40662-020-00199-y. eCollection 2020.

18. Raghubeer, S. Methylentetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks / S. Raghubeer, T. E. Matsha // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 4562. – doi: 10.3390/nu13124562.

19. The MTHFR C677T polymorphism influences the efficacy of folic acid supplementation on the nerve conduction studies in patients with diabetic polyneuropathy; a randomized, double blind, placebo-controlled study / T. Mottaghi [et al.] // Journal of research in medical sciences. – 2019. – Vol. 24. – P. 36. – doi: 10.4103/jrms.JRMS_774_18. eCollection 2019.

20. The role of genetics in coronary artery bypass surgery patients under 30 years of age / S. Sarikaya [et al.] // Cardiovascular journal of Africa. – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 77–80. – doi: 10.5830/CVJA-2016-042.

References

1. Elykomov, V. A. Tromboticheskie sobytija i sostojanie tromboticheskoy gotovnosti u pacientov s ishemicheskoy bolezn'ju serdca / V. A. Elykomov, E. A. Nomokonova, A. A. Efremushkina // Bjulleten' medicinskoj nauki. – 2018. – № 3 (11). – S. 53–57.

2. Levashova, O. A. Analiz urovnja gomocisteina i rasprostranennost' geneticheskogo polimorfizma genov folatnogo cikla u bol'nyh ishemicheskimi insul'tom / O. A. Levashova, I. G. Zolkornjaev // Zdorov'e i obrazovanie v XXI v. – 2017. – T. 19, № 1. – S. 97–99.

3. Obuhovich, A. R. Vlijanie polimorfizmov genov folatnogo cikla na ishody hirurgicheskogo lechenija ateroskleroticheskogo porazhenija arterij nizhnih konechnostej / A. R. Obuhovich, N. N. Ioskevich, S. V. Zhdonec // Hirurgija Belarusi – sostojanie i razvitie: sb. materialov nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem i XVII Sezda hirurgov Respubliki Belarus, Mogilev, 12–13 okt. 2023 g. /

pod red. G. G. Kondratenko, O. O. Rummo, A. I. Protasevicha. – Minsk, 2023. – S. 355–357.

4. Polimorfizm genov folatnogo cikla kak faktor riska formirovanija gipergomocistinemii / A. M. Ivanov [et al.] // Analiz riska zdorov'ju. – 2020. – № 4. – S. 137–146. – doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16.

5. Rol' polimorfizmov genov folatnogo cikla v razvitii perifericheskogo ateroskleroza v jetnicheskikh gruppah Respubliki Adygeja / I. V. Smol'kov [et al.] // Vestnik AGU. – 2017. – № 1 (196). – S. 72–80.

6. Uroven' gomocisteina i polimorfizmy genov folatnogo obmena u pacientov s ishemicheskoy bolezn'ju serdca i saharnym diabetom 2 tipa / Je. V. Davydchik [et al.] // Neotlozhnaja kardiologija i kardiovaskuljarnye riski. – 2019. – T. 3, № 2. – S. 690–695.

7. Cyganenko, O. V. Klinicheskie osobennosti ishemicheskimi insul'tov v molodom vozraste pri nositel'stve polimorfizma metionin-sintazy-reduktazy A66G / O. V. Cyganenko, L. I. Volkova, A. M. Alashev // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2021. – № 13 (4). – S. 25–29. – doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-25-29.

8. Shih, E. V. Polimorfizmy genov fermentov folatnogo cikla: rasprostranennost', vzaimosvjaz' s urovnem gomocisteina, folievoj kisloty i vitamina B₁₂ plazmy krovi / E. V. Shih, A. V. Putinceva // Akusherstvo i ginekologija. – 2022. – № 3. – S. 104–111. – doi: 10.18565/aig.2022.3.104-111.

9. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls / C. Xuan [et al.] // Archives of Medical Research. – 2011. – Vol. 42, № 8. – P. 677–685. – doi: 10.1016/j.arcmed.2011.11.009.

10. Association of MTHFR C677T polymorphism with insulin resistance, results of NURSE Study (Nursing Unadequainted Related Stress Etiologies) / M. Kheradmand [et al.] // J Diabetes Metab Disord. – 2017. – Vol. 16. – P. 22. – doi: 10.1186/s40200-017-0303-9. eCollection 2017.

11. Association of two methylentetrahydrofolate reductase polymorphisms (rs1801133, rs1801131) with the risk of type 2 diabetes in south-east of Iran / M. Poodneh [et al.] // Rep Biochem Mol Biol. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 178–183.

12. Associations between serum betaine, methyl-metabolizing genetic polymorphisms and risk of incident type 2 diabetes: a prospective cohort study in community-dwelling Chinese adults /

X. Lu [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 362. – doi: 10.3390/nu14020362.

13. *Cardiovascular Outcomes After Lower Extremity Endovascular or Surgical Revascularization: The EUCLID Trial* / I. Baumgartner [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 2, № 72 (14). – P. 1563–1572. – doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.046.

14. *Effect of MTHFR A1298C and MTRR A66G genetic mutations on homocysteine levels in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis* / J. Wang [et al.] // *Journal of translational internal medicine*. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 220–229.

15. *Factors influencing the risk of major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated by autologous cell therapy* / J. Husakova [et al.] // *J Diabetes Res*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 3954740. – doi: 10.1155/2022/3954740. eCollection 2022. ID 3954740.

16. *Genetic Polymorphisms and the Risk of Myocardial Infarction in Patients Under 45 Years of Age* / A. Sakowicz [et al.] // *Biochemical Genetics*. – 2013. – Vol. 51. – P. 230–242. – doi: 10.1007/s10528-012-9558-5.

17. *Nutritional and medical food therapies for diabetic retinopathy* / C. Shi [et al.] // *Eye and vision*. – 2020. – Vol. 7. – P. 33. – doi: 10.1186/s40662-020-00199-y. eCollection 2020.

18. *Raghubeer, S. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks* / S. Raghubeer, T. E. Matsha // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 4562. – doi: 10.3390/nu13124562.

19. *The MTHFR C677T polymorphism influences the efficacy of folic acid supplementation on the nerve conduction studies in patients with diabetic polyneuropathy; a randomized, double blind, placebo-controlled study* / T. Mottaghi [et al.] // *Journal of research in medical sciences*. – 2019. – Vol. 24. – P. 36. – doi: 10.4103/jrms.JRMS_774_18. eCollection 2019.

20. *The role of genetics in coronary artery bypass surgery patients under 30 years of age* / S. Sarikaya [et al.] // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 77–80. – doi: 10.5830/CVJA-2016-042.

Поступила 24.11.2023 г.

Н. А. Роговой¹, С. А. Алексеев¹, Д. В. Кресс²,
С. С. Калинин², У. А. Шитикова², А. В. Лудчик³,
Д. С. Алексеев¹

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ РАЗВИТИИ ТРОФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко»²,
ПФ «ГиалСин Технолоджи», Минск, Беларусь³

Трофические расстройства, появившиеся вследствие хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК), являются актуальной и сложной задачей хирургического лечения. Немаловажную роль после реваскуляризации имеет местное лечение язвенного дефекта. Препараты гиалуроновой кислоты являются одними из перспективных в этом отношении. Обеспечивают повышение резистентности тканей к ишемии, подавление воспалительной реакции, стимуляцию и ускорение регенерации в тканях. ГК обеспечивает формирование в свежей ране временного матрикса, способствующего диффузии питательных веществ и очищению раны от продуктов клеточного метаболизма. Во-вторых, принимает активное участие в пролиферации и миграции кератиноцитов, составляющих основную массу эпидермиса. В связи с незначительным использованием ГК в местной терапии трофических нарушений ХОЗАНК, представляет интерес дальнейшее изучение влияния в составе комплексного и патогенетически ориентированного лечения у пациентов данной группы.

Ключевые слова: хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, трофические язвы, гиалуроновая кислота.

N. A. Rogovoy, S. A. Alekseev, D. V. Kress, S. S. Kalinin,
U. A. Shitikova, A. V. Ludchik, D. S. Alekseev

USING OF HYALURONIC ACID PREPARATIONS TO STIMULATE REGENERATION WITH TROPHIC DISORDERS AS A RESULT OF CHRONIC VASCULAR DISEASES OF THE LOWER EXTREMITIES

Trophic ulcers as a result of chronic vascular diseases of the lower extremities are an urgent and complex task of surgical treatment. Local treatment of the ulcer is an important role after revascularization. Hyaluronic acid (HA) preparations are among the most promising in this regard. HA provides increased tissue resistance to ischemia, suppression of the inflammatory response, stimulation and acceleration of tissue regeneration. HA ensures the formation of a temporary matrix in a fresh wound, facilitates the diffusion of nutrients and cleans the wound from products of cellular metabolism. Secondly, it takes an active part in the proliferation and migration of keratinocytes, which make up the bulk

of the epidermis. Due to the insignificant use of HA in local therapy of trophic disorders of chronic vascular diseases of the lower extremities, it is interesting to further study the effect as part of complex and pathogenetically oriented treatment in patients of this group.

Key words: *chronic arterial diseases of the lower extremities, trophic ulcers, hyaluronic acid.*

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) – гетерогенная группа системных заболеваний артерий, главным патогенетическим механизмом развития которых является утолщение, пролиферация всех слоев стенки сосуда, приводящая к сужению просвета или окклюзии, уменьшению объемного кровотока, ишемии и гипоксии тканей, что приводит к функциональным, а затем морфологическим изменениям в мягких тканях [1].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, ХОЗАНК являются актуальной проблемой сосудистой хирургии и занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, являясь основной проблемой нетрудоспособности и летальности [2].

Симптомы хронической ишемии нижних конечностей отмечаются по разным оценкам у 7,5 % мужской популяции в целом и до 35 % в старшей возрастной группе; у трети из них через 6–8 лет после появления первых признаков заболевания развивается критическая ишемия [1, 3, 4]. Критическая ишемия (хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности в современной классификации) – термин, введенный Р. R. F. Bell в 1982 г. Для обозначения состояния практически полного прекращения притока артериальной крови к тканям нижних конечностей, характеризующееся болями в состоянии покоя, трофическими язвами и дистальными некрозами нижних конечностей [5], что соответствует IV стадии по классификации Фонтейн-Покровского от 500 до 1000 новых случаев критической ишемии нижних конечностей на 1 миллион человек [2].

Трофические расстройства, появившиеся вследствие ХОЗАНК представляют актуальную и сложную задачу современной хирургии.

Причиной появления трофических нарушений при ХОЗАНК является резкое снижение перфузионного давления в артериальном русле, результатом чего становится тяжелая гипоксия тканей. Изучение уровня показателей транскутанного напряжения кислорода (pO_2) у пациентов с язвенно-некротическими изменениями нижних конечностей показало, что уровень перфузионного давления 20–30 мм рт. ст. является критическим, при нахождении конечности в горизонтальном положении. Как правило, подобная картина подтверждается показателем снижения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) ниже 0,6.

На облитерирующий атеросклероз приходится до 80 % от всех других форм ХОЗАНК. При атеросклерозе нарушения трофики кожи развиваются на фоне тяжелых форм хронической артериальной ишемии. Как правило, формирование трофических нарушений сопровождается выраженным болевым синдромом и локализуется в областях, испытывающих наиболее частые функциональные нагрузки (тыльная и подошвенная поверхность стопы, пальцы, область пятки и лодыжек).

Основным направлением в лечении артериальных язв является адекватное восстановление магистрального кровотока путем как эндоваскулярных реваскуляризирующих вмешательств, так и открытых реконструкций, что улучшает питание тканей и приводит к быстрому заживлению трофических дефектов. В случае невозможности артериальной реконструкции

прибегают к непрямой реваскуляризации. После восстановления кровотока проводят лечение трофических изменений в зависимости от стадии язвенного процесса.

Фаза экссудации характеризуется обильным раневым отделяемым, выраженной перифокальной воспалительной реакцией мягких тканей и частой бактериальной обсемененностью язвы. В связи с этим, главной задачей лечения в этих условиях является санация трофической язвы от патогенной микрофлоры, некротических тканей, подавление системного и местного воспаления. Перед назначением антибактериального лечения производится микробиологический анализ с целью выведения спектра патогенных микроорганизмов и определения их антибиотикочувствительности. Активное воспаление периульцерозных тканей и выраженный болевой синдром определяют целесообразность системного применения неспецифических противовоспалительных средств.

Ключевую роль имеет местная терапия язвы. Зачастую начинать ее следует с дебридмента – освобождения язвы от некротических тканей и массивных наложений фибрина. По типу воздействия различают механический, химический и биологический виды дебридмента. Важен ежедневный двух-трехкратный туалет язвенной поверхности. Для этого следует использовать индивидуальную мягкую губку и антисептический раствор. В данную фазу оправдано использование готовых сорбирующих биodeградируемых покрытий с антибактериальным компонентом на основе олигодинамического действия ионов металлов содержащих антисептик, сорбенты и протеолитические ферменты. Для предотвращения мацерации периульцерозных тканей по периферии трофической язвы целесообразно нанести цинк-оксидную мазь или обработать кожу слабым раствором нитрата серебра или цинка (препарат Куриозин).

Переход язвы в фазу *репарации* характеризуется очищением раневой поверхности, появлением грануляций, стиханием перифокального воспаления и уменьшением экссудации. Основной задачей лечения становится стимуляция роста и созревания соединительной ткани. С целью ускорения репарации используют композиции на основе природных препаратов, белковых полисахаридов, коллагена хиптозана, коллагена III типа, клеевых биodeградируемых композиций на основе полиэтиленгликоля, а также фибринотромбиновый, протеиновый либо коллагеновый клей. Выраженный репаративный эффект получен при применении биоэквивалентов холина, полученных из силиконовых клеток – кератиноцитов и фибробластов, рекомбинантный тромбоцитарный эпидермальный фактор роста при их местном применении [6]. Вместе с тем данные методики (препарат Эберпрот П) не нашли еще широкого клинического применения из-за высокой стоимости.

В фазу *эпителизации*, характеризующуюся началом эпителизации трофической язвы и созреванием соединительнотканного рубца, среди средств местного воздействия оптимальным является применение раневых покрытий, которые существенно ускоряют процессы, происходящие в язве. С учетом высокой контаминированности антибиотикорезистентными штаммами, распространения коморбидности и, как следствие, полипрагмазии, в настоящее время большую роль в лечении трофических язв играют физиотерапевтические методики. Среди ключевых технологий можно назвать фотодинамическое воздействие, озонотерапию и NO-терапию, метод биолиза и лечение в управляемой абактериальной среде (СБТ), основными точками приложения которых является деконтаминация язвенного дефекта. От стандартного антибактериального лечения их отличает отсутствие медикаментозной на-

грузки, тотальный спектр воздействия, невозможность появления резистентности, отсутствие аллергических реакций. Также с целью улучшения раневого дренажа эффективно применение вакуум-ассистированного закрытия ран (Vacuum Assisted Closure – VAC-терапия).

Основными механизмами действия VAC-терапии являются: уменьшение отека (посредством удаления интерстициального транссудата из окружающих тканей), удаление из раны растворимых ингибиторов фибробластов и пролиферации эндотелиальных клеток, ускоренного образования грануляций. Вместе с тем применение VAC-терапии может быть ограничено при сохранении ишемии периферических тканей ввиду неадекватного кровотока либо невозможности использования реконструктивно-восстановительных вмешательств.

С учетом многокомпонентности местного лечения трофических нарушений у пациентов с ХОЗАНК актуальным является поиск лекарственных средств, способных воздействовать на несколько патогенетических звеньев. Наиболее важными из них является повышение резистентности тканей к ишемии, подавление избыточной, деструктивной формы воспалительной реакции в тканях, стимуляция и ускорение репаративных процессов путем обеспечения высокой степени дифференцировки клеток. Одними из перспективных в этом отношении препаратов согласно современным научным исследованиям являются препараты гиалуроновой кислоты (ГК).

Структура ГК и название вещества были предложены в 1934 году учеными К. Meyer и J. W. Palmer, которые впервые выделили его из стекловидного тела глаза. Название происходит от греч. Hyalos-стекловидный и уроновая кислота [7].

ГК представляет собой полимер, состоящий из остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, соединенных по-

очередно β -1,4- и β -1,3-гликозидными связями. Она синтезируется классом встроенных мембранных белков, называемых гиалуронат-синтетазами. В организме человека содержатся три типа гиалуронат-синтетаз: HAS1, HAS2 и HAS3. Эти ферменты удлиняют молекулу гиалуроновой кислоты, поочередно присоединяя к исходному полисахариду глюкуроновую кислоту и N-ацетилглюкозамин, при этом экструдируя полимер через клеточную мембрану в межклеточное пространство [8].

Различают соответственно средномолекулярный гиалуронат (СМГ) с массой 250–1000 кДа и низкомолекулярный гиалуронат (НМГ) с массой 10–250 кДа, являющихся полидисперстными фракциями с прерывающимися молекулярными массами, проявляющие различные клинические эффекты. Так СМГ способствует дифференцировке мезенхимальных клеток (хондроцитов, кератиноцитов, фибробластов, включая индукцию экспрессии факторов роста и эндотелиоцитов), опосредуя нормальный ответ на повреждение [9]. В свою очередь НМГ ускоряет заживление ран путем индукции экспрессии CD44+, RHAMM и накоплению коллагена третьего типа. НМГ, при взаимодействии с TLR4+, индуцирует апоптоз нейтрофилов, ограничивая избыточную восстановительную активность [10]. Также установлено, что ГК в любой концентрации способна к подавлению полиморфноядерных микроцитов, а также генерации ими свободных радикалов.

В организм человека ГК входит в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей. Задействованная в клеточной пролиферации и миграции ГК выполняет две важные функции в заживлении раны. Во-первых, она обеспечивает формирование в свежей ране временного матрикса, способствующего диффузии питательных веществ и очищению раны от продуктов клеточного метаболизма. Во-вторых, экзо-

генно внесенная ГК принимает активное участие в пролиферации и миграции кератиноцитов, составляющих основную массу эпидермиса. В конечном итоге эта временная структура замещается по мере стяжения раны белковыми молекулами – протеогликанами (обеспечивающими тканевую гидратацию и давление набухания, препятствующее компрессионным воздействиям) и коллагеном. Поскольку ГК является гигроскопичной макромолекулой, она имеет высокую осмолярность, что позволяет контролировать гидратацию на этапах заживления раны и связанной с ним воспалительной реакции (когда уровни ГК повышены). Наличие повышенного содержания ГК во время этого процесса также имеет особое значение для клеточной пролиферации и миграции. Отчасти благодаря наличию ГК, фиксация клеток к экстрацеллюлярному матриксу ослабевает, приводя к отсоединению, облегчению их миграции и делению.

По мере созревания грануляционной ткани ГК деградирует. При снижении ее уровня производится все большее количество белковых молекул. Белки связываются с ГК для трансформации в протеогликаны. Масса воды, которую поглощает молекула ГК, может повышать ее собственную в 3 тыс. раз, поэтому ГК является важным гидратирующим агентом тканей.

Согласно данным различных рандомизированных клинических исследований, была доказана эффективность препарата на основе ГК в лечении хронических ран нижних конечностей различной этиологии (ишемические, язвы венозного генеза, диабетические, ожоговые раны и др.), полное заживление либо значительное уменьшение размеров раневого дефекта вне зависимости от формы препарата (растворы, гели, тампоны, пленки, мембраны) [11]. В большинстве случаев метод применения препаратов ГК был аппликационным.

Представляется интересным то, что аппликации ГК эффективны в отношении заживления наиболее трудно купируемых и длительно незаживающих ран, например, при синдроме диабетической стопы. Начальное образование грануляционной ткани – это воспалительный процесс с высокой степенью активности и интенсивным тканевым обменом. ГК способствует этому процессу, находясь в большом количестве в свежей грануляционной ткани. Иными словами, она принимает участие в воспалительном процессе на наиболее ранней стадии. Наряду с этим ГК также может ослаблять воспаление при заживлении ран [12]. При использовании производных ГК, вероятно, проявляется их модулирующее влияние на хронический воспалительный процесс, который часто имеет место при сахарном диабете. Более того, ГК индуцирует ангиогенез и образование внеклеточного матрикса, продукцию и дифференцировку фибробластов и кератиноцитов [13]. Одним из важных механизмов ГК в тканевой регенерации является её способность участвовать в утилизации свободных радикалов [14]. Хорошо известно, что одной из отличительных черт хронических ран является пролонгированная фаза воспаления, вызванная образованием свободных радикалов и протеаз, разрушающих матрикс. ГК способна предотвращать повреждающее действие свободных радикалов на грануляционную ткань, способствуя заживлению раны.

Несмотря на перечисленные положительные результаты применения препаратов ГК, их многокомпонентный эффект, частота их использования в местной терапии трофических нарушений пациентов с ХОЗАНК все еще остается незначительным. В связи с этим, представляет интерес дальнейшее изучение действия препаратов ГК в составе комплексного и патогенетически ориентированного лечения местных трофических нарушений у пациентов данной группы.

Литература

1. Основы ангиохирургии: учебное пособие / С. А. Алексеев [и др.]; под ред. С. А. Алексеева, В. А. Янушко. – Минск: Вышэйшая школа, 2021. – 239 с.

2. Сажин, А. П. Эффективность различных видов бедренно-подколенно-берцовых шунтирований / А. П. Сажин, А. В. Чупин, А. В. Лукинский // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2014. – Т. 20, № 3.

3. Савельев, В. С., Сосудистая хирургия: Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 464 с.

4. Кошкин, В. М., Стойко Ю. М. Стратегия и тактика консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 132–5.

5. Янушко, В. А. Современные подходы диагностики и лечения многоуровневых поражений артерий нижних конечностей ниже паховой складки в стадии критической ишемии / В. А. Янушко, Д. В. Турлюк, П. А. Ладыгин, Д. В. Исачкин // *Новости Хирургии*. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 115–128.

6. Хосе Фернандес, Монтекин, Липси Сантестебан Боначеа, Хорхе Берланга Акоста, Каликсто Валдес Перес, Уильям Савинье Гутьеррес, Гектор Альварес Дуарте. Инъекции эпидермального фактора роста в зону язвенных дефектов стопы у больных сахарным диабетом // *Ангиохирургия и сосудистая хирургия*. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 33–37.

7. Meyer, K., Palmer J. W. The polysaccharide of the vitreous humor / *J. Biol. Chem.* – 1934. – Vol. 107. – P. 629–634.

8. Kayo, Masuko, Minako Murata, Kazuo Yudoh, Tomohiro Kato, Hiroshi Nakamura. Anti-inflammatory effects of hyaluronan in arthritis therapy: Not just for viscosity // *Int J Gen Med*. – 2009. – № 2. – P. 77–81.

9. Atmuri, V., Martin D. S., Hemming R. Hyaluronidase 3 (HYAL3) knockout mice do not display evidence of hyaluronan accumulation // *Matrix Biol.* – 2008. – Vol. 27. – P. 653–600. – DOI: 10.1016/j.matbio.2008.07.006.

10. Arnold, F., Jia C., Cherry G. W. Hyaluronan, heterogeneity, and healing: the effects of ultrapure hyaluronan of defined molecular size on the repair of full-thickness pig skin wounds // *Wound Repair Regen.* – 1995. – № 3. – P. 299–310. – DOI: 10.1046/j.1524-475X.1995.30310.x.

11. Voigt, J., Driver V. R. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair and Regeneration*. – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 317–331.

12. Chen, W. Y. J., Abatangelo G. Functions of Hyaluronan in Wound Repair // *Wound Repair and Regeneration*. – 1999. – № 7. – P. 79–89.

13. Passi, A., Sadeghi P., Kawamura H., Anand S., Sato N., White L. E., Hascall V. C., Maytin E. V. Hyaluronan suppresses epidermal differentiation in organotypic cultures of rat keratinocytes // *Exp. Cell Res.* – 2004. – Vol. 296. – P. 123–134.

14. Kvam, B. J., Fragonas E., Degraffi A., Kvam C., Matulova M., Pollesello P., Zanetti F., Vittur F. Oxygen-derived free radical (ODFR) action on hyaluronan (HA), on two HA ester derivatives, and on the metabolism of articular chondrocytes. – 1995. – Vol. 218 (1). – P. 79–86.

References

1. Osnovy angiohirurgii: uchebnoe posobie / S. A. Alekseev [et al.]; pod red. S. A. Alekseeva, V. A. Yanushko. – Minsk: Vyshejschaya school, 2021. – 239 s.

2. Sazhinov, A. P. Effektivnost' razlichnyh vidov bedrenno-podkollenno-bercovykh shuntirovanij / A. P. Sazhinov, A. V. Chupin, A. V. Lukinskij // *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. – 2014. – Т. 20, № 3.

3. Savel'ev V. S., Sosudistaya hirurgiya: Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. V. S. Savel'eva, A. I. Kirienko. – M.: GEOTAR-Media, 2015. – 464 s.

4. Koshkin, V. M., Stojko Yu. M. Strategiya i takтика konservativnoj terapii bol'nyh hronicheskimi obliterateduyushchimi zabolevaniyami arterij nizhnih konechnostej // *Angiol. i sosud. hir.* – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 132–5.

5. Yanushko, V. A. Sovremennye podhody diagnostiki i lecheniya mnogourovnevnykh porazhenij arterij nizhnih konechnostej nizhe pahovoj skladki v stadii kriticheskoy ishemii / V. A. Yanushko, D. V. Turlyuk, P. A. Ladygin, D. V. Isachkin // *Novosti Hirurgii*. – 2011. – Т. 19, № 6. – P. 115–128.

6. Hose, Fernandes Montekin, Llipsi Santiesteban Bonachea, Horhe Berlanga Akosta, Kaliksto Valdes Peres, Uil'yam Savin'e Gutierrez, Gektor Al'vares Duarte In»ekcii epidermal'nogo faktora rosta v zonu yazvennykh defektov stopy u bol'nyh saharnym diabetom // *Angiohirurgiya i sosudistaya hirurgiya*. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 33–37.

7. Meyer, K., Palmer J. W. The polysaccharide of the vitreous humor / J. Biol. Chem. – 1934. – Vol. 107. – P. 629–634.

8. Kayo, Masuko, Minako Murata, Kazuo Yudoh, Tomohiro Kato, Hiroshi Nakamura. Anti-inflammatory effects of hyaluronan in arthritis therapy: Not just for viscosity // Int J Gen Med. – 2009. – № 2. – P. 77–81.

9. Atmuri, V., Martin D. S., Hemming R. Hyaluronidase 3 (HYAL3) knockout mice do not display evidence of hyaluronan accumulation // Matrix Biol. – 2008. – Vol. 27. – P. 653–600. – DOI: 10.1016/j.matbio.2008.07.006.

10. Arnold, F., Jia C., Cherry G. W. Hyaluronan, heterogeneity, and healing: the effects of ultrapure hyaluronan of defined molecular size on the repair of full-thickness pig skin wounds // Wound Repair Regen. – 1995. – № 3. – P. 299–310. – DOI: 10.1046/j.1524-475X.1995.30310.x

11. Voigt, J., Driver V. R. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical

wounds, and chronic wounds: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Wound Repair and Regeneration. – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 317–331.

12. Chen, W. Y. J., Abatangelo G. Functions of Hyaluronan in Wound Repair // Wound Repair and Regeneration. – 1999. – № 7. – P. 79–89.

13. Passi, A., Sadeghi P., Kawamura H., Anand S., Sato N., White L. E., Hascall V. C., Maytin E. V. Hyaluronan suppresses epidermal differentiation in organotypic cultures of rat keratinocytes // Exp. Cell Res. – 2004. – Vol. 296. – P. 123–134.

14. Kvam, B. J., Fragonas E., Degraasi A., Kvam C., Matulova M., Pollesello P., Zanetti F., Vittur F. Oxygen-derived free radical (ODFR) action on hyaluronan (HA), on two HA ester derivatives, and on the metabolism of articular chondrocytes. – 1995. – Vol. 218 (1). – P. 79–86.

Поступила 01.11.2023 г.

Н. А. Шульга¹, В. И. Курченкова²

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,
трансплантологии и гематологии»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Представлено неопухолевое заболевание крови пароксизмальная ночная гемоглобинурия, которая развивается в результате приобретенных мутаций в гене PIG-A. В результате мутации происходит потеря комплемент-регулирующих белков (GPI-AP) на поверхности клеток крови (на эритроцитах – CD55, CD59, на гранулоцитах – CD16, CD24, на моноцитах – CD14, CD48). Образуется клон клеток, подверженных комплемент-опосредованному гемолизу. При внутрисосудистом гемолизе эритроцитов в кровотоке появляется много гемоглобина, далее он попадает в мочу, она темнеет. Разрушаются и нейтрофилы, усиливается агрегация тромбоцитов. Венозные и артериальные тромбозы могут возникать по всему организму. Описаны критерии и формы ПНГ. Освещены клинические проявления, знание которых необходимы врачам разных специальностей, чтобы заподозрить ПНГ в начале ее развития. Когда затягивается диагностика, пациента с тромбозами лечат под разными диагнозами, время уходит... Выявление пациентов группы риска сможет повлиять на исход ПНГ. Высокочувствительная проточная цитометрия позволяет выявлять ПНГ-клон размером 0,01 % и более. Терапия моноклональными антителами изменила естественное течение ПНГ. В статье приведена история болезни пациента с ПНГ. Диагноз был поставлен в нашей клинике на фоне серьезных тромботических осложнений, после двух госпитализаций в московских клиниках, где данное заболевание не было заподозрено.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, приобретенные мутации, дефицит ингибиторов комплемента, комплемент-опосредованный гемолиз, венозные и артериальные тромбозы.

N. A. Shulga, V. I. Kurchenkova

PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA. THE PATH TO DIAGNOSIS (a case from practice)

The non-tumor blood disease paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, which develops as a result of acquired mutations in the PIG-A gene, is presented. As a result of mutation, there is a loss of complement-regulating proteins (GPI-AP) on the surface of blood cells (on erythrocytes – CD55, CD59, on granulocytes – CD16, CD24, on monocytes – CD14, CD48). A clone of cells subject to complement-mediated hemolysis is formed. With intravascular hemolysis of erythrocytes, a lot of hemoglobin appears in the bloodstream, then it enters the urine, it darkens. Neutrophils are also destroyed, platelet aggregation increases. Venous and arterial thrombosis can occur throughout the body. The criteria and forms of PNG are described. The clinical manifestations are highlighted, the knowledge of which is necessary for doctors of different specialties to suspect PNG at the beginning of its development. When the diagnosis is delayed, the patient with thrombosis is treated under different diagnoses, time is running out... Identification of patients at risk can affect the outcome of PNG. Highly sensitive flow cytometry makes it possible to detect an APG clone

with a size of 0.01 % or more. Monoclonal antibody therapy changed the natural course of APG. The article presents the medical history of a patient with PNG. The diagnosis was made in our clinic at the stage of serious thrombotic complications, after a stay in two Moscow clinics where this disease was not suspected.

Key words: *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, acquired mutations, complement inhibitor deficiency, complement-mediated hemolysis, venous and arterial thrombosis.*

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ, болезнь Маркиафавы-Микели, болезнь Штрюбинга-Маркиафавы) – тяжелое хроническое заболевание крови, в основе которого лежит внутрисосудистый гемолиз. Впервые ПНГ была описана как самостоятельное угрожающее жизни состояние в 1882 г. А в 1928 г. итальянский патологоанатом Е. Маркиафава и его ученик Микели представили более подробную информацию о ПНГ. Поколения врачей с интересом относились к клиническому проявлению ПНГ – ночной гемоглобинурии (сейчас известно, что гемолиз происходит не только в ночное время, но и в течение дня). В результате изучения этого заболевания был открыт альтернативный путь активации системы комплемента, определены белки, регулирующие систему комплемента и установлены генетические основы болезни (Parker, 2008). Распространенность ПНГ составляет 15,9 случаев на 1 млн человек. Средний возраст начала заболевания – 30 лет. ПНГ несколько чаще встречается у мужчин, но может возникать у лиц любого пола и возраста [2, 3, 12].

ПНГ – это неопухолевое заболевание системы кроветворения, причиной которого являются приобретенные мутации в PIG-A гене. Ген гемопоэтических стволовых клеток PIG-A расположен на X-хромосоме, кодирует белок, который является главным для формирования гликозилфосфатидилинозитола (ГФИ или GPI-AP), так называемого якоря для мембранных белков. Мутации гена PIG-A приводят к потере заякоренных белков, являющимися комплемент-регулирующими белками

на поверхности клеток крови. Это специальные защитные маркеры – ингибиторы комплемента (на эритроцитах – CD55, CD59, на гранулоцитах – CD16, CD24, на моноцитах – CD14, CD48). В результате образования клона гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) с недостатком GPI-AP в организме человека появляются клетки крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты) с недостатком GPI-AP. Клетки с дефицитом ингибиторов комплемента подвержены комплемент-опосредованному гемолизу. К тому же отмечается избыточная активация ряда компонентов системы комплемента. C5b образует мембраноатакующий комплекс, который обуславливает внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, в кровотоке высвобождается большое количество гемоглобина, затем он попадает в мочу, она темнеет, иногда приобретает черную окраску. Разрушаются также и нейтрофилы. C5a активирует агрегацию тромбоцитов, в итоге по всему организму возникают венозные и артериальные тромбозы [1–4, 9, 11].

Основой классификации пароксизмальной ночной гемоглобинурии являются следующие критерии: выявление патологических клонов в крови, наличие или отсутствие гемолиза, а также возможное сопутствие заболеваний с костномозговой недостаточностью – это апластическая анемия (АА), миелодиспластический синдром (МДС), миелофиброз (МЛФ).

Различают три формы ПНГ:

Классическая, при которой имеются клинические и лабораторные признаки гемолиза, периодические обострения вследствие гиперчувствительности к компонен-

ту, также поражаются лейкоциты и тромбоциты, отсутствуют явления недостаточности костного мозга.

ПНГ при болезнях крови. Выставляется в случаях, когда у пациентов с АА, МДС или МЛФ отмечаются признаки гемолиза, а в крови определяется клон клеток с ПНГ-фенотипом.

Субклиническая. Диагностируется с больных АА, МДС или МЛФ, у которых в крови обнаруживаются клетки с фенотипом ПНГ, но отсутствуют признаки гемолиза [2, 3].

Клинические проявления ПНГ.

Начало болезни постепенное. Основные симптомы связаны с гемолизом. Появляется общая слабость, недомогание, головокружение. Желтушность кожи, слизистой полости рта, склер. Пациенты могут испытывать затруднения глотания и дыхания. В ночное или в утреннее время заметно изменение цвета мочи от потемнения до черного. У мужчин явления эректильной дисфункции. Дисфагию, спазм пищевода, эректильную дисфункцию объясняют гладкомышечной дистонией, обусловленной снижением уровня оксида азота на фоне повышенной концентрации свободного гемоглобина в крови. У 1/3 больных с ПНГ развивается гемолиз-ассоциированная легочная гипертензия. Основной жалобой у таких пациентов является одышка. Причинами развития легочной гипертензии служит спазм легочных артерий вследствие, уже указанного, истощения пула оксида азота и хронические тромбозы мелких ветвей легочной артерии [2, 3, 9, 11, 12].

С развитием тромбозов связан болевой синдром. Симптоматика определяется локализацией тромбоза. Венозные тромбозы встречаются чаще артериальных. При тромбозах вен печени развивается синдром Бадда-Киари, появляется боль в правом подреберье, желтуха, увеличивается живот за счет гепатомегалии и асцита.

Головная боль – при тромбозах венозных синусов головного мозга. Из-за тромбозов могут появиться отеки рук или ног.

Возникновению тромбозов способствуют ряд факторов: неконтролируемая активация комплемента, внутрисосудистый гемолиз, лизис лейкоцитов и тромбоцитов, активация тромбоцитов, нарушение фибринолиза и эндотелиальная дисфункция [2–5, 11].

Пациенты с ПНГ имеют высокий риск поражения почек. Нарушение функции почек может быть как острым и обратимым, так и приводить к развитию хронической болезни почек (ХБП). Высокая концентрация гемоглобина в почечных канальцах приводит к острой почечной недостаточности, так как гаптоглобин при хроническом внутрисосудистом гемолизе не может связать весь свободный гемоглобин и доставить его макрофагам для утилизации. Другие факторы повреждения почек – это тромбозы микрососудов почек, микроинфаркты и интерстициальный фиброз. У пациентов боли в поясничной области, темная моча [2, 3, 5, 9, 12].

Разберем составные части анемии, которая развивается у всех больных ПНГ в различной степени тяжести. Она может быть тяжелой с необходимостью заместительной терапии, может протекать в компенсированной форме. Две главные причины анемии при ПНГ-внутрисосудистый гемолиз и недостаточный эритропоэз. Выраженность гемолиза зависит от процента ПНГ-клеток восприимчивых к действию комплемента. Выделены *три типа* эритроцитов: ПНГ-эритроциты I типа без дефицита GPI-связанных белков и с нормальной продолжительностью жизни (до 120 дней), ПНГ-эритроциты II типа с частичным дефицитом GPI-связанных белков и продолжительностью жизни 45 дней, ПНГ-эритроциты III типа с полным отсутствием GPI-связанных белков и продолжительностью жизни 17–60 дней [2, 5].

ПНГ бывает связана с АА. В 50 % больных с АА обнаруживают клоны ПНГ. Также ПНГ может возникать на фоне АА. Апластическая анемия чаще всего является результатом аутоиммунной агрессии в организме против ГСК и клеток-предшественниц. Нарушения гемопоэза приводят к костномозговой недостаточности и далее к панцитопении. К клиническим проявлениям при недостаточной работе костного мозга присоединяется геморрагический синдром – носовые кровотечения, кровоточивость десен, петехиальные высыпания на коже [2, 4, 9, 11].

Естественное течение ПНГ трудно предсказать из-за вариабельности клинических проявлений и низкой распространенности заболевания. Кризы при ПНГ, имеющие ввиду гемолитические кризы, могут провоцироваться такими триггерами, как инфекция, переохлаждение, трансфузии, вакцинация, менструация.

Исходя из всех клинических проявлений, можно сделать вывод, что при не своевременной постановке диагноза ПНГ, пациенту угрожает большое количество опасных осложнений. Тромбозы в 35–45 %, из них 55–60 % приводят к смерти вследствие инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза легочной артерии, интраабдоминальных тромбозов. Как уже указывалось выше, из-за токсического действия гемоглобина на почечные канальцы до 65 % больных имеют хроническую болезнь почек, которая становится причиной летального исхода в 8–18 % случаев. Вследствие костномозговой недостаточности пациенты погибают от массивных кровотечений и инфекций [2, 3, 11].

Ранняя диагностика, а также выявление пациентов группы риска смогут влиять на исход заболевания ПНГ. К числу пациентов группы высокого риска относятся больные с цитопениями неясного генеза, апластической анемией, миело-

диспластическим синдромом, тромбозом неясного генеза, гемолитической анемией с отрицательной пробой Кумбса, больных с гемоглобинурией [2, 9, 11, 12].

План исследований пациентов с подозрением на ПНГ включает изучение рутинных лабораторных показателей с целью диагностики гемолитической анемии, для которой характерно повышение уровня непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы, свободного гемоглобина плазмы, малое количество гаптоглобина, появление гемосидерина в моче. *Стандартом диагностики ПНГ является проточная цитометрия*, позволяющая выявить процент клеток с дефицитом или полным отсутствием GPI-связанных гликопротеинов (GPI-AP): на мембранах эритроцитов CD55 и CD59, при использовании реактива FLAER (флуоресцентно меченый инактивированный бактериальный аэролизин) определяется дефицит CD24 на гранулоцитах, CD14 на моноцитах. О трех типах эритроцитов (см. по тексту выше). Лаборатория дает ответ в виде процентного содержания того или иного типа клеток в периферической крови. Имеются рекомендации международного общества клинической цитометрии (ICCS) от 2018 г., согласно которым ПНГ-клон оценивается по нескольким клеточным линиям (эритроциты, нейтрофилы, моноциты). Определение GPI-дефицитных нейтрофилов и моноцитов является более точным тестом для оценки истинного размера ПНГ-клона. Высокочувствительная проточная цитометрия позволяет выявлять ПНГ-клон размером 0,01 % и более.

Инструментальные исследования при ПНГ проводятся для диагностики осложнений, а также выявления сопутствующей патологии. К ним относятся УЗИ органов брюшной полости, эхокардиография и электрокардиография, КТ головного мозга, органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием по показаниям

с обоснованием. Исследование костного мозга для исключения другой патологии проводится также по показаниям [3–5, 9, 10, 12].

Дифференцировать ПНГ необходимо от других заболеваний, сопровождающихся гемолизом – врожденных и приобретенных аутоиммунных гемолитических анемий, гемоглобинопатий. В случае тромбозов следует проводить дифференциальный диагноз с антифосфолипидным синдромом, дефицитом антитромбина, гемоцистеинемией. При острой абдоминальной боли и анемии требуется исключение острой перемежающейся порфирии и хронического отравления свинцом [3, 11].

Что известно о продолжительности жизни пациентов с ПНГ? У одних она составляет несколько десятилетий, у других с самого начала заболевания возникают угрожающие жизни осложнения. *Терапия моноклональными антителами* экулизумаб (торговые названия Солирис (Soliris) и Элизария (Elizaria) изменила естественное течение ПНГ. Экулизумаб подавляет терминальную активность комплемента, обладает высокой аффинностью к его C5-компоненту. Блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса компонента C5b-9. В результате экулизумаб осуществляет регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных ПНГ, что позволяет уменьшить выраженность симптомов болезни, предотвратить развитие осложнений и стабилизировать качество жизни больных, а продолжительность жизни пациентов с ПНГ, при таком лечении, достигает показателей, характерных для популяции в целом. Известно, что дефицит терминальной части комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, особенно менингококком.

Поэтому за 2 недели до начала приема препарата должна быть введена менингококковая вакцина. При необходимости срочного использования лекарства у не вакцинированного больного назначается на две недели курс профилактики антибиотиками, активными против *Neisseria meningitidis* (бензилпенициллин). К сведению, по информационным данным, в 2010 году это был самый дорогой препарат в мире, а стоимость текущего лечения в год, например в Великобритании, составляла 340 200 фунтов стерлингов (около 430 000 евро) [2–4, 7–10]. В РФ препарат не зарегистрирован, но ведутся клинические испытания, препарат получают несколько человек. В литературе имеются данные по результатам клинического исследования нового препарата – равулизумаба (Ultomiris). У него похожий механизм действия с экулизумабом, но больший период полувыведения, т. е. более длительный лечебный эффект [2, 6, 9]. На начальном этапе разработка искусственных якорных структур (Prodaptin), способных восстанавливать экспрессию ингибиторных белков, в частности – CD59 на поверхности мембран клеток крови и защитить их от комплемента [3].

В настоящее время доступна симптоматическая консервативная терапия для поддержания общего состояния пациента, уменьшения интенсивности гемолиза, лечения и профилактики тромбозов, почечной недостаточности. При сочетании ПНГ с апластической анемией и миелодиспластическим синдромом используют цитостатическую терапию. Аллотрансплантация стволовых клеток с HLA-типированием для подбора донора позволяет добиваться полного излечения ПНГ. Пересадку рекомендуют при резистентности к консервативным методам лечения, прибегают к ней не часто, т. к. сама она связана с возможными, угрожающими жизни,

осложнениями (реакция трансплантат против хозяина, веноокклюзионная болезнь печени) [2–4, 9, 12].

Приводим собственное наблюдение ПНГ.

Пациент С., 34 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» 09.06.2022 г. с диагнозом: цирроз печени неуточненной этиологии, класс В по Чайлд-Пью, впервые выявленный. Синдром портальной гипертензии: спленомегалия, асцит. Вторичная анемия. Фиброз печени F4 по шкале METAVIR от 25.05.22 г. Данный диагноз указан в консультативном заключении врача гастроэнтеролога УЗ «Могилевской областной клинической больницы».

При поступлении жалобы на быструю утомляемость, периодические судороги в стопах, головные боли, увеличение живота, появление зудящих высыпаний на спине и конечностях.

Считает себя больным с октября 2021 г., в тот период повышалась температура тела до 38–39 °С (на каронавирусную инфекцию не проверялся). Через полтора месяца отмечал ухудшение общего самочувствия. Со середины января 2022 г. появилась нарастающая боль в эпигастрии, вздутие живота, просыпался в поту. В указанный период проживал и работал в Подмосковье. При обращении к гастроэнтерологу, проводились исследования: ФГДС, УЗИ ОБП, лабораторные (все со слов больного), давались рекомендации по диете. К концу марта обратился к гастроэнтерологу другой московской клиники, т. к. отмечал постоянную усталость и чувство переутомления. В течение двух недель лечили в дневном стационаре внутривенным введением гепатотропных (со слов), руководствуясь предыдущими результатами. После контрольных исследований, пациент впервые услышал от врача о проблемах с печенью. 1,5 месяца лечился

в частной московской клинике, отмечал некоторое улучшение общего самочувствия, но, как выразился пациент, выздоровления не было, лабораторные исследования без положительной динамики. По данным УЗИ ОБП, в этот период, был выставлен диагноз – цирроз печени. В мае – до первых чисел июня лечился еще в одной из частных клиник под курацией гепатолога, после чего вернулся на место постоянного проживания в Могилевской области, где и получил, указанное выше направление в наш центр.

Вирусными гепатитами не болел (исследования подтверждают). В 2021 г. бегал ежедневно 7–8 км, не уставал. За последние 2 месяца похудел на 3 кг.

Из объективных данных – вес 78,5 кг, рост 177 см. Кожные покровы бледноваты, склеры субиктеричны. Живот увеличен, притупление перкуторного звука в отлогах местах, при пальпации мягкий, безболезненный. Перкуторно и пальпаторно нижняя граница печени на уровне края реберной дуги, левая доля увеличена. Периферических отеков нет...

Анализ результатов исследований, по мере их выполнения.

Эхо КГ 10.06.2022г. Клапанный аппарат не изменен, аорта и ствол легочной артерии не расширены. Признаков легочной гипертензии нет. Масса миокарда левого желудочка не увеличена. Предсердия не расширены. Аномальные хорды в области верхушки левого желудочка. Нарушение локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ не выявлено. ФВ – 65 %.

Плевральные полости слева – 10 мм, справа – нет. Асцит.

УЗИ ОБП, почек. Печень с ровными, локально мелкобугристыми контурами, увеличена: КВР п.д. – 18, 6 см. Сосудистый рисунок обеднен. Печеночные вены резко сужены: средняя и левая проходимы на протяжении 5–6 см, в правой кро-

воток не картируется. НПВ не расширена. В воротной вене тромбоз в стволе и ветвях, в воротах реканал d 5 мм. В реканализированной пупочной вене кровоток не регистрируется.

Внутрипеченочные протоки не расширены. Стенки ЖП до 6 мм, в полости без образований. УЗ-компрессия безболезненна.

Селезенка 173*53 мм. Крупных шунтов не видно. Асцит во всех отделах БП, общий V не менее 1,5 л. Выраженная инфильтрация мягких тканей БП и стенок ЖКТ. Поджелудочная железа, парааортальная зона осмотра недоступны.

Изменений в почках не отмечено.

Заключение: подозрение на болезнь Бадда-Киари, тромбоз в системе ВВ. Фиброз с вероятной трансформацией в ЦП. Сочетанная ПГ. Асцит, висцеропатия.

Результаты КТ-ангиографии подтвердили данные УЗИ: по наружной поверхности печени жидкость слоем 20 мм. Печеночные вены не заполняются контрастным веществом. Виден участок щелевидного сужения нижней полой вены. Воротная вена не расширена, видны дефекты ее наполнения с распространением на ветви. Варикозное расширение вен пищевода. Реканализация пупочной вены. Селезенка 50*107*146 мм. Перилиенально – жидкость слоем 26,5 мм. Форма и размеры почек не изменены. Свободная жидкость в боковых каналах с распространением в малый таз. **В заключение:** КТ-признаки синдрома Бадда-Киари, асцита, тромбоза воротной вены.

После получения данных заключений была назначена консультация гематолога для согласования дальнейшего плана исследований с целью уточнения причины тромбоза и проведения дифференциального диагноза.

Консультация гематолога.

В связи с наличием данных в пользу синдрома Бадда-Киари необходимо до-

обследование для исключения тромбофилии:

- уровни антитромбина III, протеинов С и S;
- мутации генов ф. II и ф. V (Лейден);
- АФС (АФЛА + ВА);
- иммунофенотипирование эритроцитов и нейтрофилов на ПНГ-клон в связи с наличием признаков внутрисосудистого гемолиза и цитопении.

Далее результаты лабораторных исследований.

Общий анализ крови:

Лейкоциты – $3,58 \cdot 10^9$ /л; эритроциты – $3,07 \cdot 10^{12}$ /л; Hb – 83,6 г/л; гематокрит – 27,79 % (N 38–49 %); MCV 90,58 фл; MCH 27,24 пг; тромбоциты – $48,52 \cdot 10^9$ /л. СОЭ 2 мм/ч. *В общем анализе крови цитопения.*

Биохимический анализ крови.

Общий белок – 53,4 г/л; альбумин – 31,3 г/л; билирубин общий – 54,1 мкмоль/л; билирубин прямой – 25,59 мкмоль/л; АСТ 125 Е/л; АЛТ 73,3 Е/л; ЛДГ – 1672 Е/л (N 125–220 Е/л); HBDH (ЛДГ1) – 1673 Е/л (N 53–168 Е/л); С-реактивный белок 13,2 мг/л, гаптоглобин – 1,36 мг/дл (N 14–258 мг/дл), homocysteine – 5,51 umol/l (N 5,46–16,2 umol/l); Folate 5,5 ng/ml (N 7–31,4 ng/ml); active B₁₂ 256,1 pg/ml (N 25,1–165 pg/ml); Fe 5,6 мкмоль/л; ферритин 32,1 нг/мл; трансферрин 237,71 мг/дл; α1-антитрипсин 206 мг/дл; церулоплазмин 39 мг/дл; мочевины 4,6 ммоль/л; креатинин 70,7 мкмоль/л; холестерин 2,03 ммоль/л. Среди представленных биохимических показателей выделяется повышенный уровень лактатдегидрогеназы и его изофермента – фермент локализуется внутри клеток, в случае их повреждения он активно высвобождается в кровь. Клетки крови также содержат ЛДГ. В данном случае повышение уровня ЛДГ подтверждает гемолиз.

Гаптоглобин – это альфа-2-гликопротеин (альфа-2-глобулин), связан с гемоглобином (термин «гаптоглобин» происходит от ла-

тинского «hapto» – связывать). Гаптоглобин связывает гемоглобин и формирует дисперсный комплекс, который не способен пройти через клубочки почек, не позволяя железу, ценному элементу, покинуть организм через мочевыделительную систему. Гемолиз провоцирует снижение уровня гаптоглобина, что можно видеть по результатам анализа: нижняя граница нормы 14 мг/дл, в нашем случае всего 1,36 мг/дл.

Уровень гомоцистеина в анализе в пределах нормы (повышенный уровень гомоцистеина активирует процессы тромбообразования, наиболее частой причиной гипергомоцистеинемии является дефицит фолиевой кислоты, который, по результатам исследования, в умеренной степени имеется).

Общий анализ мочи: удельный вес 1,021; прозрачная; цвет оранжевый; pH 6; уробилиноген 1,6 мкмоль/л; белок 0,1 г/л; эритроциты 5 RBC/ul (N 0–1 RBC/ul).

Исследование системы гемостаза: АЧТВ, сек 26,9; ПВ, % 62 (N 70–140 %); МНО 1,36; фибриноген 2,46 г/л; тромбиновое время, сек 17,9; АТ III (антитромбин) – 73 % (N 83–128 %); pS 103,3 % (норма для мужчин 74,1–146,1 %); pC 28 % (норма 70–140 %); Д-димер 4,54 мкг/мл FEU (N 0–0,5 мкг/мл FEU). В этом исследовании видим снижение уровня антитромбина, увеличенное количество Д-димеров. Протеины S и C представляют собой два белка, основная роль которых заключается в предотвращении избыточной коагуляции, они инактивируют факторы Va и VIIIa в каскаде свертывания крови. Недостаточность одного из этих белков может способствовать состоянию гиперкоагуляции. В результатах нашего пациента существенное снижение уровня протеина C.

Маркеры антифосфолипидного синдрома:

АТ Ig M к кардиолипину...1,3 CU N 0–20 CU
АТ Ig G к кардиолипину...84,6 CU 0–20 CU

АТ Ig M к b2-гл.....1 CU 0–20 CU

АТ Ig G к b2-гл.....6,3 CU 0–20 CU

Диагноз АФС обязательно предполагает наличие как минимум 1-го положительно-го лабораторного и 1-го положительного клинического критерия.

При этом лабораторный критерий может считаться положительным только в том случае, если положительный результат был получен дважды, с промежутком не менее 12 недель.

Для оценки степени риска развития тромбоза у пациентов, положительные лабораторных тестов на АФС следует классифицировать по категориям.

Максимальный риск развития тромбоза имеют пациенты категории I.

К группе среднего риска относятся категории IIb и IIc.

Для категории IIa риск развития тромбоза незначительный.

I – присутствует более чем 1 лабораторный критерий (любая комбинация)

IIa – присутствует только ВА (волчаночный антикоагулянт)

IIb – присутствуют только антитела к кардиолипину

IIc – присутствуют только антитела к b2-гликопротеину.

Волчаночный антикоагулянт:

dRVVT-S.....1,09 ratio N 0–1,2 ratio

dRVVT-C.....1,18 ratio 0–1,2 ratio

dRVVT-S/ dRVVT-C...0,92 0,8–1,2

SCT-S.....0,85 ratio 0–1,16 ratio

SCT-C.....1,16 ratio 0–1,16 ratio

SCT s/ SCT c.....0,73 0,84–1,16

Выше представлены фосфолипид-зависимые клоттинговые тесты, удлинение которых происходит только при глубоком дефиците отдельных факторов свертывания. (У данного пациента факторы свертывания, следующие:

VIII.....318,2 % N 50–150 %

IX.....95,5 % 65–150 %

XI.....70,7 % 65–150 %

XII.....103,7 % 50–150 %).

Если при добавлении к исследуемой плазме нормальной плазмы время свертывания продолжает оставаться удлинённым, это говорит о присутствии в исследуемой плазме ингибиторов свертывания, в том числе, возможно, и ВА.

Клинико-лабораторное заключение данного исследования: отсутствуют данные за наличие волчаночного антикоагулянта.

Маркеры АФС у пациента оцениваются впервые, на фоне имеющихся тромбозов в системе воротной вены и синдрома Бадда-Киари. Из всех показателей повышен уровень АТ Ig G к кардиолипину, что можно расценивать, как еще один фактор, способствующий тромбообразованию.

Иммуногематологическое исследование периферической крови на наличие клона ПНГ (пароксизмальной ночной гемоглобинурии!) у первичного пациента.

Ответ

Моноклональные антитела:

- линейно специфичные CD45 PerCP, CD15 PE, CD64 PE Cy7, CD235a APC Cy7;
- GPI-белки FLAER Alexa Fluor488, CD14Krome Orange, CD24 Pacific Blue, CD59PE.

Результат:

Клетки GPI-недостаточность (%)

Эритроциты Тип II (частичная недостаточность CD59) 1.4

Тип III (полное отсутствие CD59) 9.7

Суммарная величина эритроцитарного ПНГ клона 11.1

Гранулоциты FLAER-/CD24-66.1

Моноциты FLAER-/CD14-61.4

Клинико-лабораторное заключение.

Среди эритроцитов и лейкоцитов (гранулоцитов, моноцитов) выявлен ПНГ-клон.

Таким образом определена причина тромбозов у данного пациента – это заболевание ПНГ.

Консультантом гематологом-трансплантологом было рекомендовано выполнение трепанобиопсии для исключения возмож-

ного сочетания с апластической анемией, выявления жирового замещения кроветворения, а также фиброза костного мозга. Также рекомендовано одномоментное выполнение морфологического исследования костного мозга (миелограмма).

Клинико-лабораторное заключение иммуногематологического исследования костного мозга:

- клетки В-лимфоидного ряда (CD19+) без признаков клоальности;
- бластные клетки (CD34+) представлены лимфоидными и миелоидными предшественниками;
- определяется 0,4 % плазматических клеток с фенотипом CD45 + CD138 + CD38bright + CD19 + CD56–.

План исследований выполнен. Исследования на мутации генов ф. II и ф. V (Лейден) в этот период не выполнялись. Выше представлены все результаты с комментариями.

Весь период пребывания в стационаре проводилась терапия, включавшая гепатотропные препараты, мочегонные, трансфузии альбумина, ингибиторы протонной помпы и антикоагулянтная терапия, поливитамины.

Заключительный клинический диагноз:

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (иммунофенотипически: наличие ПНГ-клона 66,1 % по гранулоцитарному маркеру FLAER-/CD24–), классическая форма. Синдром Бадда-Киари (посттромботическая окклюзия всех трех печеночных вен неопределенной давности, по данным КТА ОБП от июня 2022 г.). Тромбоз воротной вены, Yerdel 4. Над-подпеченочная форма портальной гипертензии. Рефрактерный асцит. Спленомегалия. Синдром печеночно-клеточной недостаточности: паренхиматозная желтуха, гипоальбуминемия, коагулопатия. Гепаторенальный синдром. Симптоматическая анемия средней степени тяжести. Тромбоцитопения.

26.06.2022 переведен на амбулаторное лечение. Через месяц, в период госпитализации в отделение портальной гипертензии, при УЗИ контроле – отрицательная динамика (кровоток по печеночным венам не регистрируется. В стволе и ветвях ВВ – тромбоз. Портальный приток в паренхиме не регистрируется. Увеличилась инфильтрация мягких тканей БП. На представительном хирургическом консилиуме решался вопрос возможной лечебной тактики.

Заключение: пациенту показана постановка TIPS – невозможна из-за отсутствия анатомических условий (протяженная посттромботическая окклюзия ВВ, всех печеночных вен); пациент может рассматриваться как реципиент для трансплантации печени – на момент осмотра невозможна из-за отсутствия анатомических условий. Продолжать проводимую симптоматическую терапию.

Таким образом, в статье представлена современная информация о пароксизмальной ночной гемоглобинурии, заболевании с непростым патогенезом, о серьезных, с ней связанных, осложнениях. В настоящее время есть все возможности диагностики и проведения терапии, позволяющей жить таким больным.

Описанный клинический случай ПНГ, осложненной прогрессирующими тромбозами сосудов печени, проведение дифференциального диагноза и постановка диагноза на базе нашей клиники, адресован врачам всех специальностей для повторения или знакомства с этой интересной болезнью.

Литература

1. Ген PIGA [Электронный ресурс]. – 2020. – Ген PIGA/Генокарта – генетическая энциклопедия / Александр Гороховский. – Режим доступа: <https://www.genokarta.ru/gene/PIGA>. – Дата доступа: 11.08.2023.
2. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия [Электронный ресурс]. – Пароксизмальная ночная

гемоглобинурия – Википедия. – Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/wiki/Пароксизмальная_ночная_гемоглобинурия. – Дата доступа: 21.05.2023.

3. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – причины, симптомы, диагностика и лечение [Электронный ресурс]. – Обновлено 18.04.2023. – Режим доступа: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/hematologic/paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria>. – Дата доступа: 21.05.2023.

4. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – Гематология и онкология: справочник MSD. Профессиональная версия // Evan M. Braunstein, MD, PhD, Johns Hopkins University School of Medicine. – Медицинский обзор июнь 2022 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.msdmanuals.com/ru/профессиональный/гематология-и-онкология/гемолитические-анемии/пароксизмальная-ночная-гемоглобинурия>. – Дата доступа: 11.08.2023.

5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия > Клинические рекомендации РФ 2021 (Россия) > MedElement [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/пароксизмальная-ночная-гемоглобинурия-кр-рф-2021/17121>. – Дата доступа: 21.05.2023.

6. Равулизумаб [Электронный ресурс]. – Ravulizumab – Wikipedia. – Режим доступа: https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.1801ceaf-64de7cab-de86ffd2-74722d776562/https/en.wikipedia.org/wiki/Ravulizumab. – Дата доступа: 17.08.2023.

7. Экулизумаб [Электронный ресурс]. – Экулизумаб – Википедия. – Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Экулизумаб>. – Дата доступа: 17.08.2023.

8. Экулизумаб [Электронный ресурс]. – Описание ЭКУЛИЗУМАБ. – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2235>. – Дата доступа: 17.08.2023.

9. Devalet, B. Pathophysiology, diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review/ B. Devalet, F. Mullier, B. Chatelain [et al.] // European Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 95, iss. 3. – P. 190–198.

10. Parker, Ch. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / Ch. Parker, O. Mitsuhiro, St. Richards [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 3699–3709.

11. Schubert, J. Update on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease/ J. Schubert, A. Röth // European Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 94, iss. 6. – P. 464–473.

12. Robert, A. Brodsky. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / Robert A. Brodsky // Blood. – 2014. – Vol. 124, iss. 18 – P. 2804–2811.

References

1. Gen PIGA [E`lektronny`j resurs]. – 2020. – Gen PIGA/Genokarta – geneticheskaya e`nciklopediya. Aleksandr Goroxovskij. – Access of mode: <https://www.genokarta.ru/gene/PIGA>. – Access of date: 11.08.2023.

2. Paroksizmal`naya nochnaya gemoglobinuriya [Electronic resource]. – Paroksizmal`naya nochnaya gemoglobinuriya – Vikipediya. – Access of mode: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Paroksizmal`naya\\_nochnaya\\_gemoglobinuriya](https://ru.wikipedia.org/wiki/Paroksizmal`naya_nochnaya_gemoglobinuriya). – Access of date: 21.05.2023.

3. Paroksizmal`naya nochnaya gemoglobinuriya – prichiny, simptomy, diagnostika i lechenie [Electronic resource]. – Obnovleno 18.04.2023. – Access of mode: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/hematologic/paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria>. – Access of date: 21.05.2023.

4. Paroksizmal`naya nochnaya gemoglobinuriya (PNG) – Gematologiya i onkologiya – Spravochnik MSD Professional`naya versiya / Evan M. Braunstein, MD, PhD, Johns Hopkins University School of Medicine. – Medicinskij obzor iyun` 2022 [Electronic resource]. – Access of mode: <https://www.msmanuals.com/ru/professional`ny`j/gematologiya-i-onkologiya/gemoliticheskie-anemii/paroksizmal`naya-nochnaya-gemoglobinuriya>. – Access of date: 11.08.2023.

5. Paroksizmal`naya nochnaya gemoglobinuriya > Klinicheskie rekomendacii RF 2021 (Rossiya) > Med. Element [Electronic resource]. – Access of mode: <https://diseases.medelement.com/disease/>

paroksizmal`naya-nochnaya-gemoglobinuriya-kr-rf-2021/17121. – Access of date: 21.05.2023.

6. Ravulizumab [Electronic resource]. – Ravulizumab – Wikipedia. – Access of mode: https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.1801ceaf-64de7cab-de86ffd2-74722d776562/https/en.wikipedia.org/wiki/Ravulizumab. – Access of date: 17.08.2023.

7. E`kulizumab [Electronic resource]. – E`kulizumab – Vikipediya. – Access of mode: <https://ru.wikipedia.org/wiki/E`kulizumab>. – Access of date: 17.08.2023.

8. E`kulizumab [Electronic resource]. – Opisanie E`KULIZUMAB. – Access of mode: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2235>. – Access of date: 17.08.2023.

9. Devalet, B. Pathophysiology, diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review/ B. Devalet, F. Mullier, B. Chatelain [et al.] // European Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 95, iss. 3. – P. 190–198.

10. Parker, Ch. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / Ch. Parker, O. Mitsuhiro, St. Richards [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106. – P. 3699–3709.

11. Schubert, J. Update on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease / J. Schubert, A. Róth // European Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 94, iss. 6. – P. 464–473.

12. Robert, A. Brodsky. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/ Robert A. Brodsky // Blood. – 2014. – Vol. 124, iss. 18. – P. 2804–2811.

Поступила 06.10.2023 г.

Б. М. Базаров, Т. В. Каханович

ЛИПОМА ВИСОЧНОЙ ОБЛАСТИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Липома — доброкачественное новообразование, часто встречающееся в практике челюстно-лицевого хирурга. Клинические проявления липом многообразны. Образование инкапсулировано, не причиняет боли, приводит к выбуханию пораженного участка, легко перемещается при надавливании. Она может вырасти до огромных размеров, вызывая растяжение и обвисание кожи. Лечение данной патологии хирургическое. Сложность оперативного вмешательства зависит от локализации образования и его размеров. Для диагностики липом кроме клинических методов (осмотр, пальпация) используются инструментальные методы исследования. В данной статье проводится анализ частоты встречаемости липом в челюстно-лицевой области, клинические проявления, дифференциальная диагностика данного заболевания. Описан клинический случай липомы височной области.

Ключевые слова: липома, челюстно-лицевая хирургия.

B. M. Bazarov, T. V. Kahanovich

LIPOMA OF THE TEMPORAL REGION

Lipoma is a benign neoplasm, often encountered in the practice of maxillofacial surgeon. The clinical manifestations of lipomas are varied. The formation is encapsulated, does not cause pain, leads to bulging of the affected area, and easily moves with pressure. It can grow to enormous sizes, causing stretching and sagging of the skin. The treatment of this pathology is surgical. The complexity of surgical intervention depends on the location of the formation and its size. To diagnose lipomas, in addition to clinical methods (examination, palpation), instrumental research methods are used. This article analyzes the frequency of lipomas in the maxillofacial area, clinical manifestations, and differential diagnosis of this disease. A clinical case of lipoma of the temporal region is described.

Key words: lipoma, maxillofacial surgery.

Липома – доброкачественное новообразование из зрелой жировой ткани. Липомы могут локализоваться в любой части тела, включая стенки внутренних органов и забрюшинное пространство. В литературе описаны случаи локализации липом в спинном и головном мозге [1]. В челюстно-лицевой хирургии данное новообразование чаще всего встречается в боковой, щечной, подподбородочной, поднижнечелюстной и околоушной областях; реже в лобной и скуловой. Образование инкапсулировано, не причиняет боли, приводит к выбуханию пораженного участка.

При пальпации мягкой консистенции, совершенно безболезненна и легко-подвижна. Липома часто встречается в местах, бедных жировой тканью. В проекции образования кожа в цвете не изменена, на поверхности эпидермиса изменений не отмечается. Опухоль легко перемещается при надавливании, так как не связана с кожей. Новообразование может оставаться прежнего размера или очень медленно расти – это зависит от многих факторов: возраста пациента, наличия сопутствующей патологии. В литературе описаны случаи быстрого роста липом у па-

циента с заболеванием почек [6]. Иногда липома увеличивается с увеличением веса человека и уменьшается с потерей веса. Она может вырасти до огромных размеров, вызывая растяжение и обвисание кожи. В этом случае существует опасность некроза тканей. Липомы состоят только из зрелых жировых клеток без клеточной атипии. Однако в дополнение к адипоцитам иногда могут быть обнаружены другие мезенхимальные элементы, такие как гладкая мышца, волокнистая, хондральная или костная ткань. Варианты липомы были названы в соответствии с типом присутствующих тканей, таких как фибролипому, миелолипому, лейомиолипому, хондролипому, остеолипому и ангиолипому. Липома, содержащая зрелые костные элементы, называется остеолипомой. Термины оссифицирующая липома, костная липома и липома с костной метаплазией используются взаимозаменяемо с остеолипомой [2].

В редких случаях липомы связаны с одним из симптомов некоторых наследственных заболеваний: при синдроме Коудена встречаются множественные липомы и гемангиомы; при синдроме Гарднера – липомы образуются вместе с кистами сальных желёз, остеомами и полипами кишечника; при болезни Маделунга – липомы, имеют вид хомута, т. е. при множественном симметричном липоматозе липомы в затылочной области, области шеи, верхней части туловища и проксимальных отделах конечностей сливаются; при болезни Деркума (*adiposis dolorosa*) – множественные болезненные липомы диффузного характера, локализуются в области конечностей, туловища, суставов; при синдроме Баннайана–Зонана отмечается врождённая комбинация множественных липом, в т. ч. липом внутренних органов наряду с гемангиомами и макроцефалией; при синдроме Фрохлика – множествен-

ные липомы, ожирение и гипогонадизм; при синдроме Вернея–Потена липомы локализуются в надключичных областях; при «вдовьем горбе» липома локализуется в области седьмого шейного позвонка. Описаны случаи, когда липомы развивались в зоне нанесения тупой травмы [3]. Патогенетическая связь между травмой мягких тканей и образованием посттравматических липом обсуждается. В настоящее время существует два возможных объяснения их взаимосвязи: образование посттравматических липом может быть результатом выпадения жировой ткани через фасцию в результате прямого воздействия; посттравматические липомы могут образовываться в результате дифференцировки и пролиферации преадипоцитов, опосредованных высвобождением цитокинов после травмы мягких тканей и образования гематомы. Липома околоушной слюнной железы – сиалолипому.

Гистологическая картина липом представлена зрелой жировой тканью, разделенной соединительнотканными перемычками; клетки не анаплазированные, т. е. нет стойкого снижения дифференцировки клеток, присущей злокачественным опухолям. Практически во всех случаях липома имеет четкие границы (заключена в капсулу) и не выходит за их пределы. Однако существует диффузная форма, характеризующаяся наличием сосудистой сети, и отсутствием перемычек. Источником возникновения опухолей мягких тканей являются производные всех трех зародышевых листков эктодермы, мезодермы и энтодермы, однако чаще всего опухоли мягких тканей развиваются из производных мезенхимы [7]. По гистологическому строению различаются следующие типы липом: классический (жировик) – образование, состоящее только из жировой ткани; миолипому – преобладание мышечных волокон в структуре опухоли; фибро-

липома – твердое образование, состоящее преимущественно из фиброзных волокон; ангиолипома – плотное и безболезненное подкожное узловое новообразование из жировой ткани, содержащее большое количество кровеносных сосудов; миелолипома – сочетание жировой и кроветворной ткани, встречается очень редко. Самая редкая форма липомы – гибернома, образование бурого жира (остатки жировой ткани эмбриона). Названа так, потому что напоминает жир животных, впадающих в зимнюю спячку. Клиническая картина не отличается от обычной липомы [5].

Для диагностики липом кроме клинических методов (осмотр, пальпация) используются инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование – для определения размера и формы липомы. Компьютерная томография – для определения структуры, размеров опухоли, ее содержимого и отношения к прилежащим анатомическим образованиям и сосудам; а также магнитно-резонансная томография.

К перечню обязательных предоперационных исследований относится пункционная биопсия с цитологическим исследованием. Лабораторное обследование при липоме не имеет самостоятельной ценности для постановки диагноза. В случае госпитализации с целью планового хирургического вмешательства по поводу липомы проводят общеклиническое лабораторное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, глюкоза крови, исследование на ВИЧ, сифилис, гепатиты), позволяющее исключить противопоказания к оперативному вмешательству [3].

Дифференциальную диагностику липомы проводят с атеромой, потому что они идентичны по форме. Атерома – это образование сальной железы может достигать в размере до 3 и более см, внешне похожее на липому. Она находится в зоне

роста волос. В результате перекрытия протоков сальной железы происходит скопление густого секрета и увеличение атеромы. Благодаря своей текстуре это плотное и подвижное образование в виде шара, соединенное с кожей. Спаянность с кожей в месте выводного протока сальной железы – отличительный признак атеромы [4]. Миобластома, которая также локализуется в мягких тканях, может быть, небольших размеров, округлой формы; отличается от липом тем, что миобластома более плотная при пальпации, нет выраженной дольчатости и она менее подвижна. Доброкачественная плазмоцитома кожи характеризуется наличием в подкожной жировой клетчатке опухолевых узлов в виде ограниченной, безболезненной, более плотной, чем липома консистенции, кожа над образованием синюшного оттенка. Дифференциальную диагностику липом проводят также с дермоидной кистой, которая имеет более плотную консистенцию, четкие границы, не имеет дольчатости, расположена более глубоко, смещается при глотательных движениях. При локализации липомы в подчелюстной области она схожа по клиническим признакам с боковой кистой шеи, а при локализации в области средней линии шеи – со срединной кистой шеи. При постановке диагноза важны данные инструментальных методов исследования – по результатам которых в случаях с кистами шеи в описании будут кистозные образования с жидкостным содержимым.

Важную роль для дифференциальной диагностики липомы имеет цитологический метод исследования, который рекомендуется большинством авторов в качестве основного метода морфологической диагностики [9]. С помощью цитологического исследования пунктата на дооперационном этапе в 82–87 % случаев возможно правильно установить диагноз. Последующее гистологическое исследование операционного материала подтвердило пра-

тельность цитологических заключений и предполагаемого диагноза. Эти данные свидетельствуют о важной роли метода тонкоигольной аспирационной биопсии.

Метод лечения липом – хирургический. Производят линейный разрез при небольших опухолях или иссекают участок кожи двумя сходящимися разрезами и удаляют опухоль вместе с капсулой. Липосакцию можно использовать как для удаления небольших липом, так и для крупных, особенно в тех местах, где нежелательны большие рубцы. Полного удаления липомы с помощью липосакции добиться трудно [8].

Цель исследования. Проведение анализа встречаемости липом челюстно-лицевой области и описание клинического случая липомы височной области с прорастанием под скуловой дугой.

Материалы и методы

Работа выполнялась на базе отделения челюстно-лицевой хирургии УЗ «11 город-

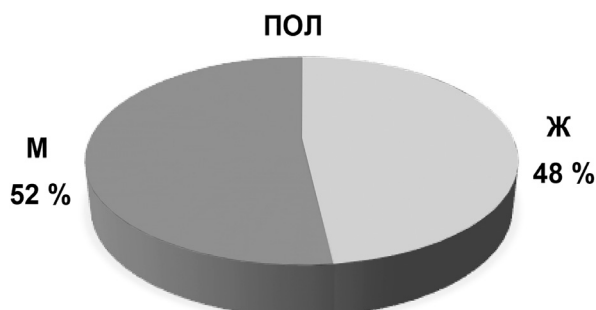


Рисунок 1. Диаграмма распределения пациентов с липомой челюстно-лицевой области в зависимости от половой принадлежности

ская клиническая больница» г. Минска. В ходе исследования проведен анализ 81 пациента с диагнозом липома челюстно-лицевой области. В период с 2018 по 2022 г. данным пациентам проводилось хирургическое лечение по поводу удаления липом. Возраст пациентов от 24 лет до 88 лет. В зависимости от половой принадлежности, места локализации липомы и возрастных категорий, пациенты распределялись следующим образом.

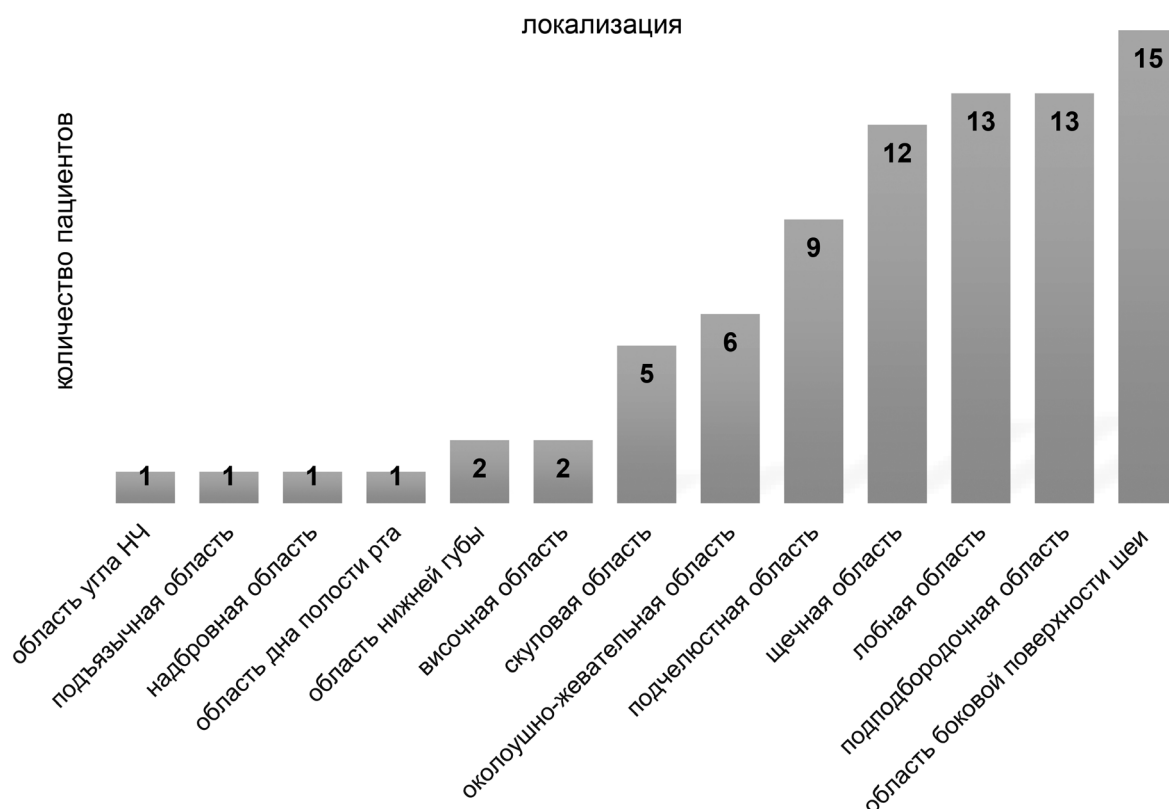


Рисунок 2. Диаграмма распределения пациентов с липомой челюстно-лицевой области в зависимости от локализации

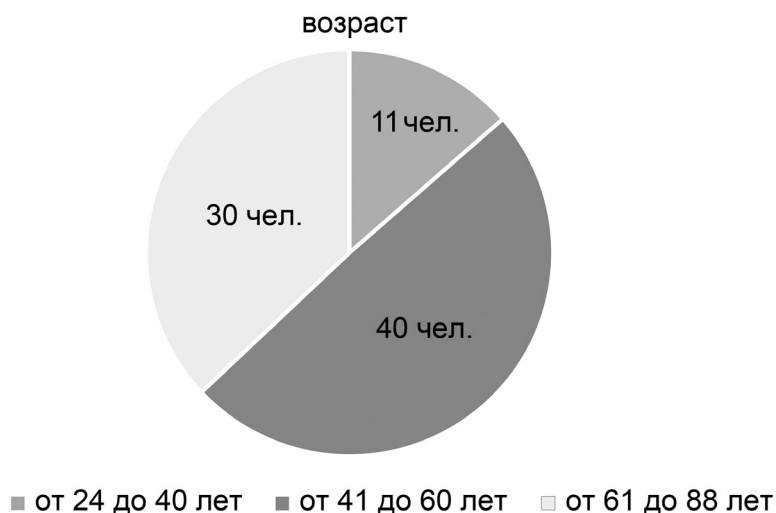


Рисунок 3. Диаграмма распределения пациентов с липомой челюстно-лицевой области в зависимости от возрастных категорий пациентов

Клинический случай. Пациент А. 54 года поступил в отделение челюстно-лицевой хирургии 11-й городской клинической больницы г. Минска с жалобами на наличие образования в правой височной области. В 2019 г. ему проводилось хирургическое лечение в объеме: удаление липомы правой щечной, скуловой, околоушно-жевательной области. Ход операции: произведен разрез кожи в правой околоушно-жевательной области по Ковтуновичу с продлением разреза в поднижнечелюстную область справа. Отслоен кожно-жировой лоскут. Под контролем операционного микроскопа тупо и остро проведено удаление образования щёчной, околоушно-жевательной, скуловой областей справа. При удалении образования было выявлено, что образование в виде тяжа продлевается под скуловую дугу. На уровне скуловой дуги образование резецировано. На дно раны наложены швы ПГА для герметичного закрытия послеоперационной раны. Лоскут уложен на место. Наложены швы. Данные гистологического исследования – липома. Через 2 года после данной операции пациент отметил рост опухоли височной области.

Данные клинического обследования. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Послеоперационный рубец в правой под-



Рисунок 4. Пациент при поступлении на базу 11 ГКБ в отделение челюстно-лицевой хирургии челюстной области без особенностей. В правой височной области пальпируется безболезненное образование мягко эластичной консистенции, размером 6,0×7,0 см. По данным МРТ опухоль распространяется в мягкие ткани височной области (рис. 4). Диагноз: Липома мягких тканей височной области справа. Состояние после хирургического лечения в 2019 г. Продолжение роста опухоли. Для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства, рекомендовано МРТ лицевого и основного черепа (рис. 5).

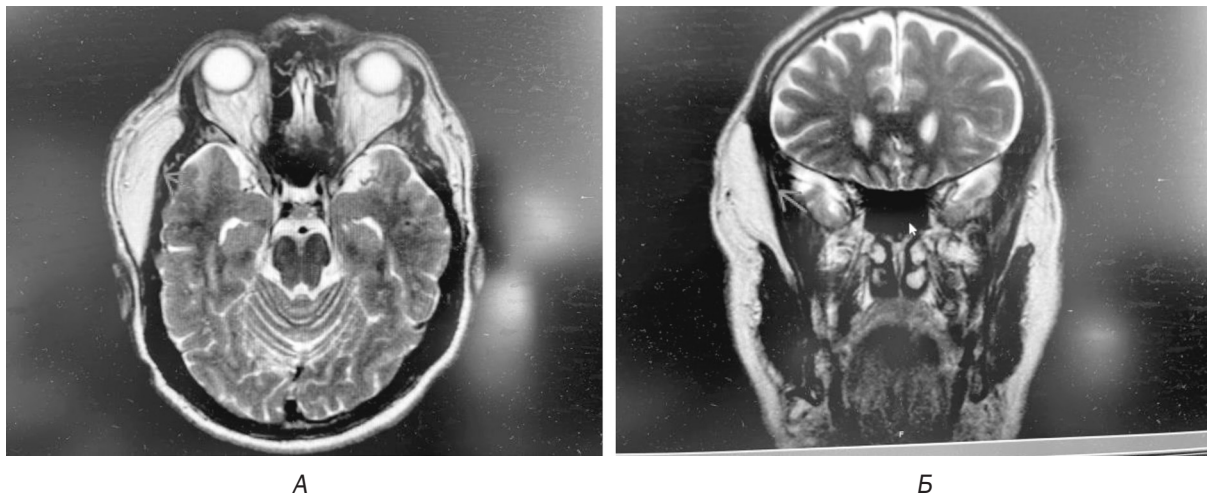


Рисунок 5. МРТ пациента с липомой височной области: А – горизонтальный срез;
Б – фронтальный срез



Рисунок 6. Планирование линии разреза
пациента с липомой височной области

После проведенного обследования проведено хирургическое вмешательство: произведен разрез кожи в правой височной области, вдоль волосистой части головы (рис. 6).

Отслоен кожно-жировой лоскут (рис. 7).

Обнаружено образование височной области справа (рис. 8).

При удалении образования было выявлено, что образование тяжа продлевается



Рисунок 7. Вид раны после отслоения
кожно-жирового лоскута



Рисунок 8. Частично выделенная липома
в операционной ране

под скуловую дугу, тупо и остро образование удалено полностью. Лоскут уложен на место, наложены отдельные узловатые швы (рис. 9).

Описание препарата – образование однородной жировой структуры: размером $8,0 \times 6,0$ см в диаметре (рис. 10).



Рисунок 9. Вид операционной раны после наложения швов



Рисунок 10. Макропрепарат-липома

Результаты исследования

При анализе медицинских карт пациентов с липомами челюстно-лицевой области отмечено следующее возрастное распределение: чаще болеют мужчины от 40 до 60 лет. В зависимости от локализации образования пациенты распределяются следующим образом: более частая локализация липом – боковой поверхности шеи 15 пациентов. С липомами щечной области оперировалось 12 пациентов, лобной области 13 пациентов, подбородочной области 13 пациентов, лобной области 13 пациентов, подчелюстной области 9 пациентов, околоушно-жевательной области 6 пациентов, скуловой области 5 пациентов, височной области 2 пациента, области нижней губы 2 пациента, надбровной области, подъязычной области, области дна полости рта, угла нижней челюсти по 1 пациенту.

Всем пациентам проводилось хирургическое лечение – удаление липом вместе с оболочкой. В послеоперационном периоде назначалась антибиотикотерапия.

При анализе клинического случая пациента с липомой височной области отмечено, что оперативное вмешательство проводилось в зоне локализации крупных сосудов, образование достаточно больших размеров – $8,0 \times 6,0$ см; однако удаление липомы удалось провести без перевязки сосудов и выделить из анатомически сложной локализации под скуловой дугой.

Выводы:

1. Наиболее частая локализация липом челюстно-лицевой области – подбородочная, щечная, лобная, боковая поверхность шеи.
2. Чаще болеют мужчины от 40 до 60 лет.
3. Лечение липом хирургическое, сложность оперативного вмешательства зависит от размера образования и его локализации.

Литература

1. Огнерубов, Н. А., Улитина Е. Д., Огнерубова О. Н. Рецидивирующее течение липомы мягких тканей: клиническое наблюдение // Вестник российских университетов. Математика. – 2013. – № 3–5.
2. Demiralp, B., Alderete J. F., Kose O. et al. Osteolipoma independent of bone tissue: a case report // Cases Journal. – 2009. – № 2. – P. 8711.
3. Снарская, Е. С. Гигантская липома атипичной локализации / Е. С. Снарская, Л. М. Шнахова, Ю. М. Семиклет // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2022. – Т. 25, № 5. – С. 341–348.
4. Aiste Matuleviciute-Stojanoska, Almut Einert, Thorsten Klink Es sieht aus wie ein Lipom – Differenzialdiagnosen eines fetthaltigen abdominellen // Tumors. – 2022. – P. 1147–1149.
5. Fanburg-Smith, Julie C., Esther L. B. Childers. Lipoma of the oral and maxillofacial region: Site and subclassification of 125 cases. – 2004. – Vol. 98(4). – P. 441–50.
6. Ластовка, А. С. Особенности топографо-анатомического расположения и хирургического лечения липом околоушно-жевательной области. А. С. Ластовка, А. Б. Шабанович // Стоматологический журнал: научно-практический журнал. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 64–66.
7. Фавро, К. Алгоритмы цитологической диагностики: как цитология может помочь практикующему врачу в постановке диагноза и оценке прогноза / К. Фавро // Vet. Pharma. – 2015. – № 3(25). – С. 55–63.
8. Руденских, Н. В. Эрбиевый лазер в амбулаторном лечении детей с доброкачественными опухолями мягких тканей челюстно-лицевой области / Н. В. Руденских, П. Г. Сысолятин // Клиническая стоматология. – 2011. – № 3(59). – С. 105–107.
9. Диагностика и лечение врожденных кист и свищей шеи / Н. В. Пилипюк, Т. А. Гобжелянова, А. Н. Чумаков [и др.] // Вестник стоматологии. – 2011. – № 2. – С. 44–48.
10. Luna, M. A. Cysts and Unknown Primary and Secondary Tumours of the Neck, and Neck Dissection / M. A. Luna, K. Pineda-Daboin // Pathology of the Head and Neck. – 2006. – P. 263–282.
11. Иванова, С. В. Клинико-морфологическая характеристика боковых, срединных кист и свищей шеи: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Иванова. – Омск, 2003. – С. 29.

References

1. Ognerubov, N. A., Ulitina E. D., Ognerubova O. N. Recidiviruyushchee techenie lipomy myagkikh tkanej: klinicheskoe nablyudenie // Vestnik rossijskikh universitetov. Matematika. – 2013. – № 3–5.
2. Demiralp, B., Alderete J. F., Kose O. et al. Osteolipoma independent of bone tissue: a case report // Cases Journal. – 2009. – № 2. – P. 8711.
3. Snarskaya, E. S. Gigantskaya lipoma atipichnoj lokalizacii / E. S. Snarskaya, L. M. Shnahova, Yu. M. Semiklet // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. – 2022. – T. 25, № 5. – S. 341–348.
4. Aiste Matuleviciute-Stojanoska, Almut Einert, Thorsten Klink Es sieht aus wie ein Lipom – Differenzialdiagnosen eines fetthaltigen abdominellen // Tumors. – 2022. – P. 1147–1149.
5. Fanburg-Smith, Julie C., Esther L. B. Childers. Lipoma of the oral and maxillofacial region: Site and subclassification of 125 cases. – 2004. – Vol. 98(4). – P. 441–50.
6. Lastovka, A. S. Osobennosti topografo-anatomicheskogo raspolozheniya i hirurgicheskogo lecheniya lipom okoloushno-zhevatel'noj oblasti / A. S. Lastovka, A. B. Shabanovich // Stomatologicheskij zhurnal: nauchno-prakticheskij zhurnal. – 2007. – T. 8, № 1. – S. 64–66.
7. Favro, K. Algoritmy citologicheskoy diagnostiki: kak citologiya mozhет pomoch' praktikuyushchemu vrachu v postanovkediyagnoza i oцenke prognoza / K. Favro // Vet. Pharma. – 2015. – № 3(25). – S. 55–63.
8. Rudenskih, N. V. Erbievyj lazer v ambulatornom lechenii detej s dobrokachestvennymi opuholyami myagkikh tkanej chelyustno-licevoj oblasti / N. V. Rudenskih, P. G. Sysolyatin // Klinicheskaya stomatologiya. – 2011. – № 3(59). – S. 105–107.
9. Diagnostika i lechenie vrozhdennyh kist i svishchej shei / N. V. Pilipyuk, T. A. Gobzhelyanova, A. N. Chumakov [et al.] // Vestnik stomatologii. – 2011. – № 2. – S. 44–48.
10. Luna, M. A. Cysts and Unknown Primary and Secondary Tumours of the Neck, and Neck Dissection / M. A. Luna, K. Pineda-Daboin // Pathology of the Head and Neck. – 2006. – P. 263–282.
11. Ivanova, S. V. Kliniko-morfologicheskaya harakteristika bokovyh, sredinnyh kist i svishchej shei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / S. V. Ivanova. – Omsk, 2003. – S. 29.

Поступила 05.10.2023 г.

С. А. Гребень

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ И СПЕЦИФИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ РЕЧИ И ЯЗЫКА

Республиканский научно-практический центр оториноларингологии,
Минск, Беларусь

Сложную структуру дефекта, обуславливающую дисгармоничную клинико-психологическую картину аутизма, в большей степени составляет широкий спектр речевых нарушений. Целесообразность использования метода определения речевых нарушений у детей с детским аутизмом обосновывается по результатам анализа диагностической эффективности с позиций доказательной медицины. Определены различия диагностических критериев речевых нарушений характерных для детей с детским аутизмом и специфическими расстройствами развития речи. У детей с детским аутизмом и специфическими расстройствами развития речи диагностическими критериями являются речевые параметры, имеющие различия по выраженности измеряемого признака — нарушения речевого навыка и речевого симптомокомплекса в целом.

Ключевые слова: аутизм, специфическими расстройствами развития речи, диагностические критерии, диагностический метод.

S. A. Hreben

STRATEGY FOR USING THE METHOD OF DETERMINING SPEECH DISORDERS RELATED TO 4–7-YEAR-OLD CHILDREN WITH AUTISM IN SPECIALIZED MEDICAL CARE

A wide range of speech disorders causes the complex structure of the defect, which results in a disharmonious clinical and psychological characteristic of autism. The expediency of using the method of speech disorders in children with infantile autism is justified by the results of diagnostic efficiency analysis from the standpoint of evidence-based medicine. A wide range of speech disorders causes the complex structure of the defect, which results in a disharmonious clinical and psychological characteristic of autism. Objectivization of speech pathologies with the help of scientifically grounded diagnostic method of speech disorders in children with infantile autism gives an opportunity to create a speech profile of the child, which helps to determine the principles of their correction. The expediency of using the method is justified by the results of diagnostic efficiency analysis from the standpoint of evidence-based medicine.

Key words: autism, specialized medical care, speech profile, principles of correction of speech disorders.

Сложную структуру дефекта, обуславливающую дисгармоничную клинико-психологическую картину детского аутизма, составляет широкий спектр речевых нарушений, имеющих высокую степень схожести со специфическими рас-

стройствами развития речи [1, 2]. При этом неполноценная речевая деятельность негативно влияет на все стороны формирующейся личности ребенка: затрудняется развитие познавательной деятельности, нарушаются все формы общения и межличностного взаимодействия, тем самым усугубляется социальное функционирование [2–4].

В работе С. А. Морозова (2010) явление *коморбидности* при расстройствах аутистического спектра рассматривалось как один из факторов, лежащих в основе выраженной полиморфности клинических проявлений аутизма. По данным его исследования, среди 628 детей с тяжелыми множественными нарушениями развития частота аутистических расстройств (40–50 %) была существенно выше, чем среднепопуляционная (по данным ВОЗ – 1 %). Им были выделены варианты взаимосвязи аутизма и коморбидных расстройств, а также рассмотрены возможности использования полученных данных для реализации дифференцированного подхода к сопровождению лиц с аутизмом. Автор отмечает, что в последние 10–15 лет регулярно появляются сведения о «выздоровлении» от аутизма [1].

Сотрудниками Центра психолого-медико-социального сопровождения детей и подростков Московского городского психолого-педагогического университета в 2015 году проведена пилотная апробация методики оценки базовых речевых и учебных навыков (Assessment of Basic Language and Learning Skills – Revisited,

ABLLS-R) [6]. При этом процедура тестирования является крайне трудоемкой и утомительной для детей и специалистов, так как занимает от нескольких недель до 1,5 месяцев, в связи с чем, не во всех ситуациях или учреждениях специалисты могут позволить себе такое продолжительное обследование пациента. За рубежом данная методика используется для диагностики и оценки функциональных навыков и уровня развития речи у детей и взрослых, имеющих задержку речевого развития или расстройства аутистического спектра, для составления индивидуальной программы развития и определения эффективности обучения [7].

Таким образом, необходимость диагностических методов, направленных на дифференциальную диагностику речевых нарушений при детском аутизме и специфических расстройствах развития речи заключается в том, что они позволяют выставить правильный клинический диагноз и способствовать оказанию специализированной медицинской помощи детям с данной патологией.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 609 человек в возрасте 4–7 лет. Были сформированы три группы исследования: основная группа (клиническая группа) – 259 пациентов (42,5 %) с детским аутизмом; группа сравнения – 161 пациент (26,4 %) со специфическими расстройствами речи; контрольная группа 189 человек (31,1 %) – здоровые дети.

Таблица 1. Группы детей с нормальным развитием и детским аутизмом

Группа	Количество испытуемых	Процентное выражение (%)
Норма	189	31
Детский аутизм	259	43
Дети со специфическими расстройствами речи	161	26
Итого	448	100

Таблица 2. Результаты расчета Н-критерия Краскела–Уоллиса

Показатель речевого симптомокомплекса	Значение Н-критерия Краскела–Уоллиса	Уровень статистической значимости <i>p</i>
<i>Метод</i>		
Утрата речевого навыка	450,60	0,0000
Развитие экспрессивной речи	514,14	0,0000
Понимание обращенной речи	371,01	0,0000
Взаимодействие со взрослым	569,27	0,0000
Спонтанная инициация речи	565,96	0,0000
Способность к диалогу	542,17	0,0000
Формирование фразовой речи	472,91	0,0000
Способность к пересказу	529,35	0,0000
Формирование грамматического строя речи	437,74	0,0000
Способность к выражению просьбы	508,34	0,0000
Темп речи	537,32	0,0000
Звукопроизношение	433,17	0,0000
Формирование слоговой структуры слова	435,40	0,0000
Монотонная речь	530,53	0,0000
Способность к эмоциональной выразительности речи	545,91	0,0000
Итого	543,07	0,0000

С целью определения структурных особенностей речевых нарушений по выраженности измеряемого признака во всех трех группах применялся стандартизированный метод определения речевых нарушений у детей 4–7 лет с детским аутизмом, который включает 15 речевых параметров (объединенных в шесть блоков), являющихся клиническими критериями, часто встречающимися при аутизме и имеющие значимость различий частоты встречаемости в группах детей со специфическими расстройствами развития речи и с аутизмом (χ^2 -критерий Пирсона): развитие экспрессивной речи, способность к выражению просьбы, понимание обращенной речи, формирование грамматического строя речи, формирование слоговой структуры слова, формирование фразовой речи, способность к пересказу, звукопроизношение, взаимодействие со взрослым, темп речи, способность к диалогу, монотонная речь, способность к эмоциональной выразительности речи, утрата речевого навыка, спонтанная инициация речи (социальное взаимодействие).

Метод позволяет определить наличие и степень имеющихся речевых нарушений с критериальной оценкой по каждому параметру:

0 баллов – вариант нормы;

1 балл – легкие нарушения;

2 балла – умеренные нарушения;

3 балла – сильная степень выраженности речевых нарушений.

Статистическая обработка производилась с использованием Н-критерия Краскела – Уоллиса (таблица 2).

Результаты и обсуждение

Результаты расчета Н-критерия Краскела–Уоллиса и последующих множественных сравнений (post-hoc) трех групп: основная группа с детским аутизмом (259 пациентов); группа сравнения со специфическими расстройствами речи (161 пациент; контрольная группа – здоровые дети (189 человек), показали, что такие речевые характеристики, как развитие экспрессивной речи, понимание обращенной речи, формирование фразовой речи, способность к пересказу, форми-

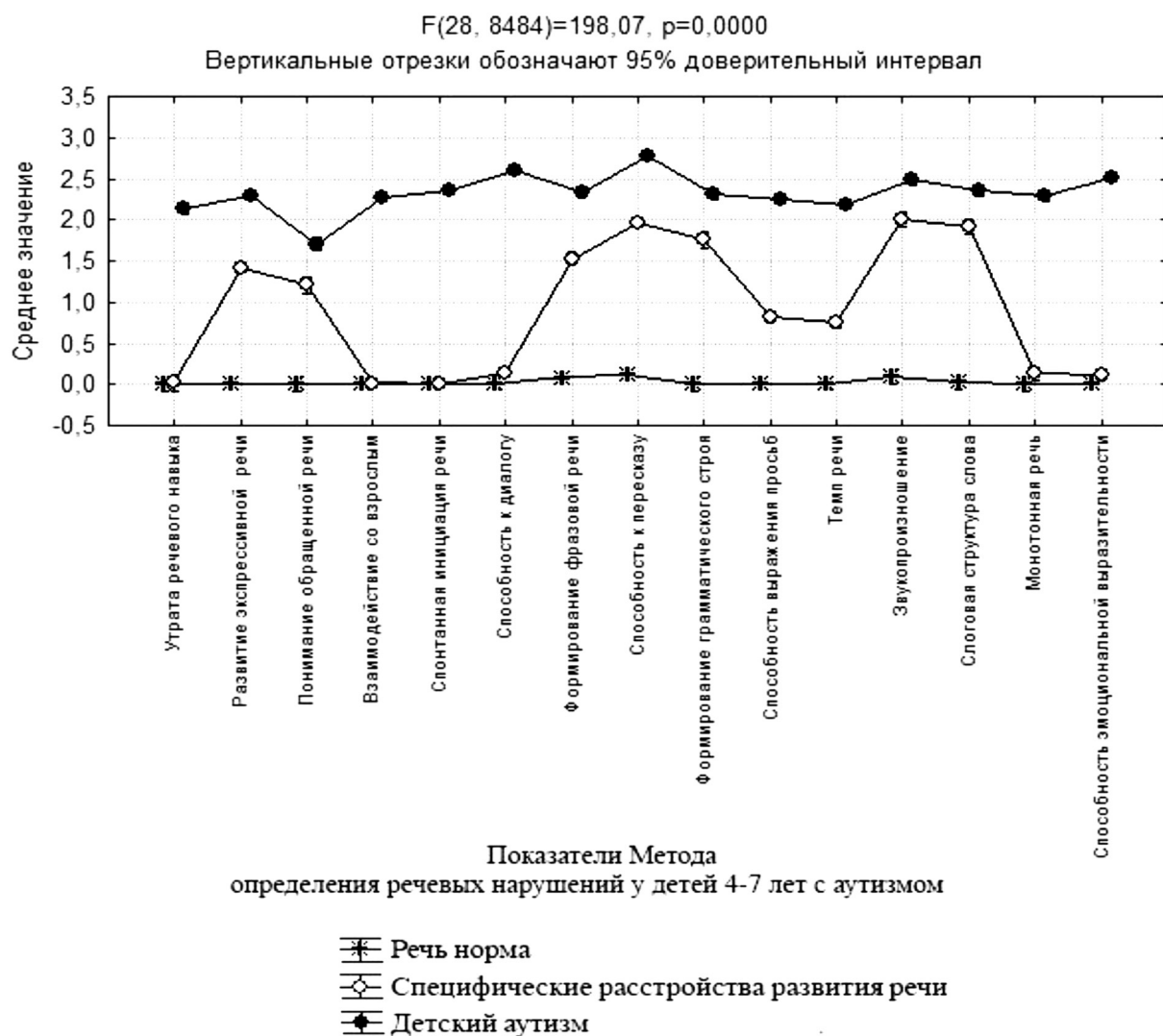


Рисунок 1. Средние значения выраженности речевых нарушений в трех группах

рование грамматического строя речи, способность к выражению просьбы, темп речи, звукопроизношение, формирование слоговой структуры слова, а также по итоговому показателю метода на уровне статистической значимости $p < 0,001$, все три группы отличаются.

При этом наиболее выраженные расстройства вышеперечисленных сторон речи (средние значения варьируют от 1,7 до 2,8, рисунок 1), а также наибольшая выраженность речевого симптомокомплекса в целом ($M = 35$) определена в группе пациентов с детским аутизмом (рисунок 1). Меньшие значе-

ния обсуждаемых свойств речи (средние значения находятся в интервале от 0,8 до 2,0 (рисунок 1) и речевого развития в целом ($M = 14$, см. рисунок 1) наблюдались в группе пациентов со специфическими расстройствами развития речи. Группа здоровых данных речевых нарушений не продемонстрировала (рисунок 1).

По таким параметрам, как утрата речевого навыка, взаимодействие со взрослым, спонтанная инициация речи, способность к диалогу, монотонная речь и способность к эмоциональной выразительности речи, дети из исследуемой

группы с детским аутизмом, у которых средние значения по данным показателям колеблются в пределах от 2,1 до 2,5, статистически значимо на уровне $p < 0,001$ отличаются от детей как из контрольной группы здоровых детей с нормальным речевым развитием, так и из группы сравнения со специфическими расстройствами развития речи. При этом, пациенты со специфическими расстройствами речи имеют крайне низкие средние баллы (от 0,1 до 0,2). У здоровых детей средние баллы по шести указанным показателям практически равны нулю (до 0,1) (см. рисунок 1). Данный факт свидетельствует о том, что расстройства тех сторон речи, которым соответствуют всем шести речевым параметрам, имеются преимущественно у пациентов с детским аутизмом.

Выводы. Диагностический инструментальный метод определения речевых нарушений у детей 4–7 лет с детским аутизмом определяет дифференцированный подход диагностики речевых нарушений в группе пациентов 4–7 лет с детским аутизмом и специфическими расстройствами развития речи, выявляя различия по выраженности измеряемого признака – нарушения речевого навыка и речевого симптомокомплекса в целом.

Такие нарушения как *утрата речевого навыка, взаимодействие со взрослым, спонтанная инициация речи, способность к диалогу, монотонная речь и способность эмоциональной выразительности речи* встречаются только у детей с детским аутизмом.

Развитие экспрессивной речи, понимание обращенной речи, формирование фразовой речи, способность к пересказу, формирование грамматического строя речи, способность к выражению просьбы, темп речи, звукопроизношение, формирование слоговой структуры сло-

ва, так же в большей степени выражены у детей с аутизмом, и характеризуются наибольшей выраженностью речевого симптомокомплекса в целом (M = 35). Меньшие нарушения обсуждаемых свойств речи (средние значения от 0,8 до 2,0), и речевого развития в целом (M = 14) наблюдаются у пациентов со специфическими расстройствами развития речи.

Литература

1. Морозова, С. С. Аутизм: коррекционная работа при тяжелых и осложненных формах: пособие для учителя-дефектолога / С. С. Морозова. – М.: Владос, 2010. – 176 с.
2. Нуриева, Л. Г. Развитие речи у аутичных детей: Методическое пособие и наглядные материалы / Л. Г. Нуриева. – М.: Теревинф, 2016. – 129 с.
3. Никольская, О. С. Аутичный ребенок. Пути помощи / О. С. Никольская, Е. Р. Баенская, М. М. Либлинг. – 9-е изд. – М.: Теревинф, 2016. – 288 с.
4. Баенская, Е. Р. Закономерности раннего аффективного развития в норме и при синдроме аутизма / Е. Р. Баенская // Дефектология. – 2010. – № 3. – С. 3–11.
5. Хаустов, А. В. Формирование навыков речевой коммуникации расстройств аутистического спектра: учебно-методическое пособие / А. В. Хаустов. – М.: ЦПМССДиП, 2010. – 88 с.
6. Семенович, М. Л., Манелис Н. Г., Хаустов А. В., Козорез А. И., Морозова Е. В. Описание методики оценки базовых речевых и учебных навыков (ABLLS-R) // Аутизм и нарушения развития. – 2015. – Т. 13, № 3. – С. 3–10.
7. Sundberg, M. L. Intraverbal behavior and verbal conditional discriminations in typically developing children and children with autism / M. L. Sundberg, C. A. Sundberg // The Analysis of Verbal Behavior. – 2011. – № 27. – P. 23–43.

References

1. Morozova, S. S. Autizm: korrekcionnaya rabota pri tyazhelyh i oslozhnennyh formah: posobie dlya uchitelya-defektologa [Autism: corrective work in severe and complicated forms: a manual for a teacher-defectologist]. – M.: Vlados, 2010. – 176 p. (in Russian).

2. *Nurieva, L. G. Razvitie rechi u autichnyh detej: Metodicheskoe posobie i naglyadnye materialy* [Development of speech in autistic children: Methodical manual and visual materials]. – M.: Terevinf, 2016. – 129 p. (in Russian).

3. *Nikol'skaya, O. S., Baenskaya E. R., Libling M. M. Autichnyj rebenok. Puti pomoshchi* [Autistic child. Ways of help]. – M.: Terevinf, 2016. – 288 p. (in Russian).

4. *Baenskaya, E. R. Zakonomernosti rannego affektivnogo razvitiya v norme i pri sindrome autizma* [Patterns of early affective development in norm and in autism syndrome]. *Defektologiya*. – 2010. – Vol. 3. – P. 3–11 (in Russian).

5. *Haustov, A. V. Formirovaniye navykov rechevoi kommunikacii rasstroistvami autisticheskogo spektra. Uchebno-metodicheskoe posobie* / A. V. Haustov. – M.: ZPMSSDTiP, 2010. – 88 p. (in Russian).

6. *Semenovich, M. L. Opisanii metodiki ocenki bazovuch I rechevyh navykov (ABLLS-R)* / M. L. Semenovich, N. G. Manelis, A. B. Haustov [et al.] // *Autism i narucheniya razvitiya*. – 2015. – Vol. 13, № 3. – С. 3–10 (in Russian).

7. *Sundberg, M. L. Intraverbal behavior and verbal conditional discriminations in typically developing children and children with autism* / M. L. Sundberg, C. A. Sundberg // *The Analysis of Verbal Behavior*. – 2011. – Vol. 27. – P. 23–43.

Поступила 20.11.2023 г.

А. В. Копытов, Е. В. Волох, К. И. Павлов,
А. В. Гиндюк

КЛИНИКО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АГРЕССИВНЫХ И ВРАЖДЕБНЫХ РЕАКЦИЙ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Работа проведена с использованием вербально коммуникативного метода психологического исследования, участниками которого стали несовершеннолетние лица 12–17 лет как с признаками синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), так и без данной патологии, с целью выявления особенностей их агрессивного поведения с учетом факторов риска образа жизни для последующего обоснования мероприятий медицинской профилактики. Установлены статистически значимые различия в распространенности агрессивных и враждебных реакций в группах исследования с более низкими значениями в группе здоровых респондентов и более высокими — у детей и подростков, проходящих стационарное лечение по профилю поведенческих расстройств. У участников исследования с признаками СДВГ чаще отмечалась патология систем кровообращения и пищеварения, чем среди респондентов без признаков гиперактивности и склонности к девиантному поведению, а наличие агрессивных моделей поведения достоверно повышает риск развития вышеуказанных заболеваний. Установлена высокая доля детей и подростков, употребляющих алкогольную продукцию. При этом, риск формирования физически агрессивного поведения выше в 1,16 раз на фоне потребления алкогольсодержащей продукции и устранение данного риск-фактора дает возможность снизить на 13,8 % вероятность реализации физической агрессии.

Ключевые слова: агрессия, первичная профилактика, синдром дефицита внимания и гиперактивности, поведение, факторы риска.

A. V. Kopytov, E. V. Volakh, A. V. Hindziuk, K. I. Pavlov

CLINICAL AND HYGIENIC CHARACTERISTICS OF AGGRESSIVE AND HOSTILE REACTIONS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH HYPERACTIVITY

The work was carried out using a verbal communication method of psychological research, the participants of which were minors 12–17 years old both with signs of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and without this pathology, in order to identify the characteristics of their aggressive behavior, taking into account lifestyle risk factors for the subsequent justification of medical prevention measures. Statistically significant differences were established in the prevalence of aggressive and hostile reactions in the study groups with lower values in the group of healthy respondents and higher — among children and adolescents undergoing inpatient treatment according to the profile of behavioral disorders. In the study participants with signs of ADHD, the pathology of the circulatory and digestive systems was more often noted than among respondents without signs of hyperactivity and tendency to deviant behavior, and the presence of aggressive behavior

models significantly increases the risk of developing the above diseases. A high proportion of children and adolescents who consume alcoholic beverages has been established. At the same time, the risk of physically aggressive behavior is 1.16 times higher against the background of alcohol-containing products consumption and the elimination of this risk factor makes it possible to reduce the likelihood of physical aggression by 13.8 %.

Key words: aggression, primary prevention, attention deficit disorder with hyperactivity, behavior, risk factors.

Возрастающая частота проявлений детской и подростковой агрессии обращает на себя внимание специалистов различных уровней и профессий [1–10]. Под термином «агрессия», чаще всего понимают такую форму поведения, которая нацелена на оскорбление или причинение вреда другому живому существу, не желающему подобного обращения [3].

Неконтролируемое поведение с проявлениями агрессии зачастую проявляется в подростковом возрасте и может быть реализовано в двух направлениях: адаптивной агрессии (доброкачественной) и деструктивной (дезадаптация) [4]. К функциям адаптивной агрессии относятся освобождение от страха, помощь в отстаивании своих интересов, протективное действие от внешней угрозы, формирование социальной адаптации. Деструктивная агрессия, в свою очередь, способствует реализации поведенческих моделей индивида, отклоняющихся от принятых социальных норм (аддикции, насилие, делинквентное поведение) [6].

Проявления агрессии дифференцированы в зависимости от различных обстоятельств (неуверенности, предыдущих ошибочных действий и реакции на них взрослых, необходимости разрешения конфликта с окружением), в том числе факторов среды обитания ребенка (социальных особенностей, образа жизни) и являются результатом испытанного гнева, сильной и неуправляемой отрицательной эмоции с агрессивной направленностью, проявляемой посредством внезапных, неконтролируемых двигательных, экспрессивных

жестов и вербальных выпадов [3–5]. Все эти разновидности агрессии проявляются на всех возрастных этапах у детей и подростков, что объясняется незрелостью организма различного характера и, как следствие, несформированностью навыков самоконтроля [5, 9]. По данным источников литературы агрессивное поведение детей и подростков имеет возрастную динамику с пиками активности в 3–4 года, 6–7 лет, 11–12 лет и 14–15 (до 17) лет [2]. При этом, отмечено, что если агрессивные тенденции в поведении не нивелируются до 13-летнего возраста, то проблема может усугубляться и требовать использования наиболее эффективных мер медицинской профилактики.

Причины, активизирующие детскую агрессивность, комплексные и связаны с индивидуальными особенностями растущего организма, например, его психического развития, а также факторами среды обитания ребенка, в том числе и поведенческими, обусловленными образом жизни [3, 10]. Среда обитания детей и подростков играет решающую роль в формировании механизмов для перенаправления и преобразования разрушительного поведения с агрессивной составляющей в полезное действие, которое параллельно с этим должно предложить альтернативу для подростков, проявляющих агрессию [1, 5, 7, 8]. То есть, в основе медицинской профилактики девиантного поведения современной молодежи должно лежать изучение не только клинических особенностей заболеваний, но и гигиенических факторов среды обитания подростков, в том

числе особенностей их образа жизни, что и реализовано в нашем исследовании.

Цель работы: клинико-гигиенический анализ особенностей формирования и проявления агрессивного поведения детей и подростков с синдромом дефицита внимания и гиперактивности для последующего обоснования профилактических мероприятий.

Материал и методы

Данные получены с использованием вербально коммуникативного метода психологического исследования, участниками которого стали несовершеннолетние лица 12–17 лет ($n = 132$). Для проведения сравнительного анализа изучаемых показателей с учетом критериев включения выделены 3 группы респондентов: здоровые ($n = 56$, группа 1), с признаками СДВГ и сформированным девиантным поведением ($n = 59$, группа 2), лица с признаками СДВГ и склонностью к девиантным формам поведения по данным опросника А. Н. Орела ($n = 17$, группа 3). Субъекты группы 2 поступали на стационарное лечение в детское психиатрическое отделение городской клинической больницы г. Минска. Группы исследования не отличались по возрастному и половому составу.

В исследовании использованы 4 стандартизованных опросника (шкала Коннерса для скрининга СДВГ; опросник А. Басса – А. Дарки – оценка агрессивных и враждебных реакций; опросник А. Н. Орела – оценка склонности к агрессии и насилию, а также волевого контроля эмоциональных реакций; опросник В. Р. Кучмы, И. В. Звездиной, Е. И. Ивановой – индикация поведенческих факторов риска и образа жизни детей и подростков). Анализ состояния здоровья и распространенности соматических заболеваний проведен на основе выкопировки данных из медицинской до-

кументации респондентов. Исследование проведено в соответствии с правилами биомедицинской этики.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием табличного редактора Microsoft Office Excel, статистической программы STATISTICA 10,0. Для оценки статистической значимости различий независимых групп использованы критерий χ^2 Пирсона, Фишера. В рамках оценки риска произведен расчет относительного, абсолютного риска, атрибутивной фракции.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования в группах респондентов наличие признаков СДВГ различной степени выраженности по опроснику Коннерса выявлено у всех респондентов групп 2 и 3, что являлось критерием отбора их в данные группы исследования, как и полное отсутствие дефицита внимания и гиперактивности у респондентов группы 1. Средние значения в группах составили: $35,7 \pm 2,1$ балла в группе 1, $117,3 \pm 6,6$ – в группе 2 и $92,4 \pm 3,2$ – в группе 3 ($p_{2,3-1} < 0,05$).

При оценке проявлений агрессии в общей выборке респондентов установлена значительная распространенность высоких уровней (высокий и очень высокий) большинства анализируемых видов данного психологического феномена. У 48,5 % респондентов имели место высокие уровни косвенной агрессии (КА), раздражительности (Р) у 42,4 %, подозрительности (П) у 53,8 %, обиды (О) у 48,5 %, чувства вины (ЧВ) у 41,7 %, физической (ФА) и вербальной (ВА) видов агрессии (14,4 % и 18,2 %, соответственно), негативизма (Н) в повседневной жизни у 31,1 %.

Результаты сравнительного анализа распространенности агрессивных и враждебных реакций в группах исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты сравнительного анализа видов агрессивных и враждебных реакций в группах респондентов с помощью таблиц кросстабуляции

Виды реакций и достоверность (p)	Группы	Уровни выраженности реакций				
		низкий, %	средний, %	повышенный, %	высокий, %	очень высокий, %
Физическая агрессия	1	66,1	23,2	5,4	1,8	3,6
	2	17,6	23,5	29,4	11,8	17,6
	3	32,2	28,8	20,3	13,6	5,1
p		$p_{1-2,3} < 0,05$	–	$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{2-1,3} < 0,05$
Косвенная агрессия	1	3,6	35,7	32,1	17,9	10,7
	2	0,0	0,0	35,3	11,8	52,9
	3	1,7	8,5	27,1	18,6	44,1
p		–	$p_{1-3} < 0,05$	–	–	$P_{1-2,3} < 0,05$
Вербальная агрессия	1	19,6	42,9	33,9	3,6	0,0
	2	5,9	35,3	35,3	11,8	11,8
	3	5,1	16,9	47,5	15,3	15,3
p		$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{1,2-3} < 0,05$	–	$p_{1-2,3} < 0,05$	$P_{1-2,3} < 0,05$
Негативизм	1	48,2	23,2	16,1	10,7	1,8
	2	41,2	5,9	5,9	41,2	5,9
	3	16,9	13,6	25,4	35,6	8,5
p		$p_{1,2-3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$	$P_{2-1,3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$	$P_{1-2,3} < 0,05$
Раздражение	1	5,4	39,3	30,4	17,9	7,1
	2	0,0	11,8	35,3	17,6	35,3
	3	3,4	5,1	35,6	27,1	28,8
p		$p_{2-1,3} < 0,05$	$p_{1,2-3} < 0,05$	–	–	$P_{1-2,3} < 0,05$
Обида	1	12,5	14,3	57,1	7,1	8,9
	2	5,9	0,0	35,3	11,8	47,1
	3	5,1	5,1	13,6	20,3	55,9
p		$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{2-1,3} < 0,05$	$p_{1,2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$	$P_{1-2,3} < 0,05$
Подозрительность	1	5,4	28,6	32,1	14,3	19,6
	2	0,0	0,0	17,6	29,4	52,9
	3	1,7	6,8	27,1	22,0	42,4
p		$p_{1,2-3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$
Чувство вины (аутоагрессия)	1	5,4	21,4	46,4	12,5	14,3
	2	11,8	17,6	35,3	11,8	23,5
	3	3,4	6,8	32,2	25,4	32,2
p		$p_{2-1,3} < 0,05$	$p_{1,2-3} < 0,05$	–	$p_{1,2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$

Повышенный и высокий уровни ФА (прямой) достоверно чаще отмечались в группах 2 и 3. При этом, распространенность очень высокого уровня агрессивного поведения с использованием физической силы, направленное против другого субъекта или объекта, выше у респондентов с проявлениями СДВГ, которые находились на стационарном лечении (таблица 1). Аналогичны внутригрупповые проявления и не прямой (ненаправленной) агрессии (КА):

наибольшая доля респондентов с очень высоким уровнем данного вида агрессии в группах 2 и 3 (таблица 1). Повышенный и высокий уровни КА встречались с одинаковой частотой во всех трех группах исследования. Аналогичная ситуация имела место и в результатах оценки раздражительности опрошенных.

Выражение негативных чувств как через форму (ссора, крик, визг), так и через содержание словесных ответов (угрозы,

проклятия, ругань) обобщенных под фактором ВА проявлялись в наибольшей степени (высокий и очень высокий уровни) среди детей и подростков с признаками дефицита внимания и гиперактивности (таблица 1). Характеристика уровней проявления обиды и подозрительности как проекции враждебности со стороны других людей, такая же, как и ВА: с наибольшей манифестацией у гиперактивных лиц.

Убеждения обследуемого в том, что он совершает неправильные поступки либо наличие у него угрызений совести (чувство вины) повышенного уровня не имеют достоверных различий в трех группах исследования, в отличие от более выраженных проявлений, встречающихся чаще у респондентов с симптомами СДВГ и наличием склонности к девиантному поведению (высокий и очень высокий уровни у 35,4 % и 22,2 % группы 3 соответственно).

Показатели обоих расчетных индексов в общей анализируемой выборке характеризуются как повышенные (индекс агрессивных реакций (ИАР) = $52,3 \pm 1,55$ бал-

ла; индекс враждебности (ИВ) = $56,3 \pm 1,81$ балла). Данные показатели выше в группе лиц с признаками СДВГ, по сравнению с лицами контрольной группы (ИАР ($\chi^2 = 38,3$, $p = 0,001$), ИВ ($\chi^2 = 41,0$, $p = 0,001$)), что представлено на рисунке 1.

По результатам скрининга доля респондентов с очень высоким уровнем враждебности статистически значимо (данные таблиц кросстабуляции) больше в группах респондентов с наличием симптомов СДВГ (35,3 % и 44,1 % в группах 2 и 3, соответственно, против 5,4 % – в группе 1).

Результаты по общей выборке. Показатели ФА и негативизма характеризуются в общей выборке как средние ($42,5 \pm 2,19$ балла и $47,5 \pm 2,67$ балла, соответственно). Повышенными являются показатели ВА ($55,9 \pm 1,78$), раздражительности ($52,4 \pm 1,61$), подозрительности ($55,7 \pm 1,86$). Уровни КА и ЧВ – высокие ($58,6 \pm 1,94$ и $65,8 \pm 1,84$ балла). Индексы агрессивности и враждебности являются наименьшими в группе 1 ($41,7 \pm 1,99$ и $43,6 \pm 2,28$ балла, соответственно),

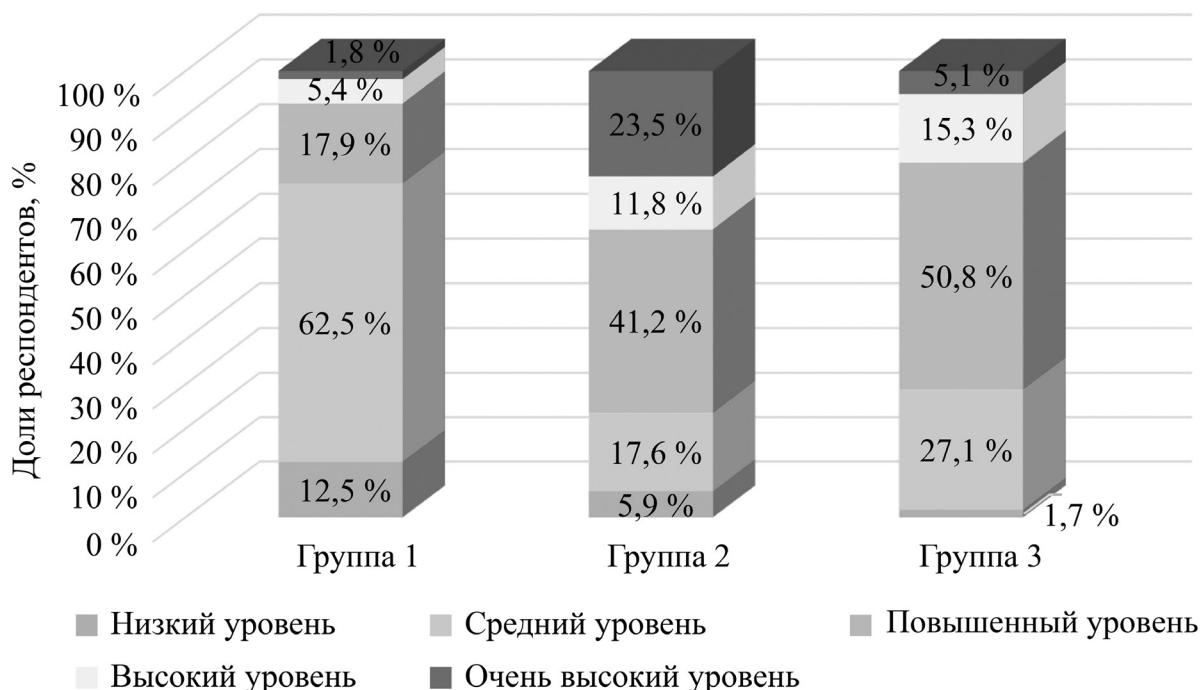


Рисунок 1. Распространенность выраженности индекса агрессивных реакций у респондентов групп исследования с использованием опросника Басса-Дарки

Таблица 2. Средние значения по разделам опросника Басса-Дарки среди опрошенных с учетом разделения на группы исследования ($M \pm m$)

Шкалы Группы	ФА	КА	ВА	Н	Р	О	П	ЧВ
1	30,4±2,94	47,1±2,44	47,7±2,71	34,6±3,62	43,6±2,36	45,7±2,65	41,6±2,86	59,7±2,61
2	58,8±6,41	58,8±5,36	69,9±4,62	51,8±7,87	60,4±4,48	69,4±4,58	65,8±6,45	60,8±5,90
3	49,3±2,96	63,3±2,49	65,6±2,70	58,6±3,80	58,4±2,07	61,2±2,55	69,0±3,24	72,9±2,58
	$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,05$

наибольшими в группе подростков с сформированным девиантным поведением – группа 2 ($62,5 \pm 4,87$ и $67,6 \pm 4,97$ балла, соответственно). В группе респондентов со склонностью к девиантности и симптомами СДВГ (группа 3) – ИАР = $59,4 \pm 1,87$ и ИВ = $65,1 \pm 2,32$ балла.

Статистически данные сравнения средних значений (с учетом нормального распределения показателей в группах) по всем шкалам опросника Басса-Дарки в исследуемых группах представлены в таблице 2.

У представителей исследуемой выборки определено преобладание вербального и косвенного компонентов агрессии над физическим, как в абсолютных, так и в относительных величинах (таблицы 1, 2). Наиболее выраженным проявлением изучаемых психологических характеристик является ЧВ (аутоагрессия): от 59,7 балла в группе здоровых детей и подростков до 72,9 балла в группе несовершеннолетних с признаками СДВГ и девиантного поведения.

Представленные выше данные агрессивных тенденций респондентов в изучаемых группах подтверждаются результатами обработки опросника А. Н. Орела. Данные о готовности испытуемых к реализации агрессивных тенденций у субъектов

исследуемых групп представлены в таблице 3.

Средние значения по шкале склонности к агрессии выше в группе 2 – $47,3 \pm 2,81$ и в группе 3 – $48,6 \pm 1,14$, по сравнению с группой 1, где значения составили $34,7 \pm 0,81$ балла, ($F = 44,9$, $p = 0,001$).

В рамках данного исследования оценена выраженность волевого контроля эмоций подростков изучаемой выборки. Отмечено, что нежелание или неспособность контролировать поведенческие проявления эмоциональных реакций характерно для 28,8 % респондентов всей выборки исследования и каждого второго из участников исследования с признаками СДВГ (50,0 %). Измеряемая психологическая характеристика считается выраженной у 47,1 % респондентов группы 2 и 50,8 % представителей группы 3, что сопровождается слабостью волевого контроля эмоциональной сферы (средние значения в группе 2 – $58,6 \pm 2,89$, в группе 3 – $59,2 \pm 1,30$). Средние значения по шкале волевого контроля в группе 1 составили $43,5 \pm 0,92$ балла, что проявляется жестким самоконтролем любых поведенческих эмоциональных реакций и чувственных влечений ($F = 47,2$, $p = 0,001$).

Таблица 3. Результаты оценки готовности респондентов с асоциальным поведением к агрессивной реализации

Группы	Агрессивные тенденции поведения		
	отсутствие абс, %	наличие склонности к агрессии абс, %	наличие склонности к насилию абс, %
2	11 (64,8)	3 (17,6)	3 (17,6)
3	35 (59,3)	18 (30,5)	6 (10,2)

Проведено изучение особенностей и оценка рисков возникновения нарушений состояния здоровья среди детей и подростков с особенностями психического здоровья в виде СДВГ и склонностями к агрессивному поведению. По результатам анализа медицинской документации респондентов установлено и применения статистической обработки данных с использованием метода кросстабуляции и χ^2 , установлено, что как среди представителей группы 2, так и группы 3 достоверно чаще встречается патология системы кровообращения (47,1 % и 44,1 % соответственно), чем среди респондентов без признаков гиперактивности и склонности к девиантному поведению – группа 1 (23,2 %) ($\chi^2 = 6,6$, $p = 0,038$). Анализ оценки риска возникновения вышеуказанной патологии среди респондентов со склонностью к агрессивному поведению (экспонированных) и без наличия данной склонности (не экспонированных) показал, что абсолютный риск среди экспонированных составил $Re = 0,60$, а среди не экспонированных $Rne = 0,28$. Следовательно, риск появления отклонений в состоянии здоровья в группе подверженных агрессивным влияниям выше, чем вероятность заболеваний среди тех, у кого отсутствует вышеуказанная характеристика поведения ($Re > Rne$, $p < 0,05$). То есть, наличие агрессивных моделей поведения достоверно повышает риск развития заболеваний системы кровообращения: относительный риск (RR) составил 2,11 (ДИ 1,38–3,23), атрибутивная фракция (AF) – 52,6 %. Риск возникновения заболеваний органов пищеварения также достоверно выше при наличии склонности к агрессии в поведении детей и подростков ($RR = 2,91$ (ДИ 1,06–8,01), $AF = 65,6$ %). Величина атрибутивной фракции указывает, что при устранении агрессивного поведенческого элемента можно снизить вероятность патологии си-

стемы кровообращения у респондентов на 52,6 % и патологии органов пищеварения – на 65,6 %.

Согласно оценке факторов риска образа жизни несовершеннолетних (с использованием опросника В. Р. Кучмы, И. В. Звездиной, Е. И. Ивановой), на примере подверженности их употреблению алкогольных напитков установлено, что доля респондентов с данной вредной привычкой составляет 37,9 %, при этом 6,0 % из них имеют высокий риск развития нарушений здоровья, связанных с алкоголизацией. При этом, доля детей и подростков, употребляющих алкогольсодержащую продукцию, выше в группе респондентов с высоким и очень высоким уровнями физической агрессии (47,4 %), чем в группе с низким ее уровнем (42,4 %). Расчетным путем установлено, что риск формирования физически агрессивного поведения выше в 1,16 раз на фоне потребления алкогольсодержащей продукции и устранение данного риск-фактора дает возможность снизить на 13,8 % вероятность реализации физической агрессии ($RR = 1,16$, $AF = 13,8$ %).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выявить особенности агрессивности поведения современных подростков с проявлениями СДВГ:

1) у детей и подростков с признаками СДВГ чаще отмечаются высокие уровни большинства агрессивных характеристик поведения: косвенная агрессия, раздражительность, подозрительность, обида и чувство вины, а также неспособность контролировать поведенческие проявления эмоциональных реакций, чем у респондентов без признаков СДВГ;

2) доля детей и подростков с патологией системы кровообращения больше в группе респондентов с проявлениями СДВГ, чем среди здоровых субъектов ($p < 0,05$);

3) наличие агрессивных моделей поведения повышает риск развития заболеваний системы кровообращения и органов пищеварения у детей и подростков ($p < 0,05$);

4) установлена значительная доля несовершеннолетних, употребляющих алкогольную продукцию, преимущественно в группе респондентов с высоким и очень высоким уровнями физической агрессии ($p < 0,05$);

5) риск физической агрессии у детей и подростков выше на фоне употребления алкогольсодержащей продукции;

6) выявленные особенности поведения и образа жизни современных подростков подчеркивают необходимость проведения целенаправленной профилактической работы в наиболее уязвимых целевых группах с учетом предварительной диагностики неблагоприятных факторов и оценки риска их состоянию здоровья.

Литература

1. Волох, Е. В. Социальная поддержка молодежи с учетом психологических особенностей личности и условий воспитания / Е. В. Волох, А. В. Копытов, А. В. Гиндюк // Военная медицина. – 2022. – № 4. – С. 2–8.

2. Ермолова, Е. О. К вопросу о детской агрессивности в дошкольном, младшем школьном и подростковом возрасте / Е. О. Ермолова, Е. О. Булавина // Развитие человека в современном мире. – 2022. – № 1. – С. 7–21.

3. Михайлова, О. Б. Агрессивность личности: основные подходы и перспективы в изучении / О. Б. Михайлова, С. М. Сафи, А. В. Шептура // Интернет-журнал «Мир науки». – 2017. – Т. 5, № 6. – С. 1–7.

4. Реан, А. А. Психология адаптации личности. Анализ. Теория. Практика: монография / А. А. Реан, А. Р. Кудашев, А. А. Баранов. – М.: МПГУ, 2022. – 524 с.

5. Стаматова, Р. М. Влияние окружающей среды на подростков и причины их агрессии / Р. М. Стаматова // Обучение и воспитание: методики и практика: сборник материалов XXXI Международной научно-практической конференции (Новосибирск, 27 января 2017 г.) / под общ.

ред. С. С. Чернова. – Новосибирск, 2017. – С. 96–104.

6. Bor, W. Prevention and treatment of childhood and adolescent aggression and antisocial behaviour: a selective review // The Australian and New Zealand journal of psychiatry. – 2004. – Vol. 38, № 5. – P. 373–80.

7. Guerra, N. Prevention of Aggression, Violence, and Mental Health Problems in Childhood and Adolescence: Innovative and Sustainable Approaches from Around the World: Introduction and Overview / N. Guerra, S. Duryea // Prevention science: the official journal of the Society for Prevention Research. – 2017. – Vol. 18, № 7. – P. 749–753.

8. Melendez-Torres, G. J. Integration of academic and health education for the prevention of physical aggression and violence in young people: systematic review, narrative synthesis and intervention components analysis / G. J. Melendez-Torres [et al.] // BMJ open. – 2018. – Vol. 8, № 9. – P. 1–16.

9. Pechorro, P. The Role of Low Self-Control as a Mediator between Trauma and Antisociality/Criminality in Youth / P. Pechorro [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 567.

10. Scott, J. G. The aggressive child / J. G. Scott [et al.] // Journal of paediatrics and child health. – 2018. – Vol. 54, № 10. – P. 1165–1169.

References

1. Volakh, E. V. Sotsial'naya podderzhka molodezhi s uchetom psikhologicheskikh osobennostey lichnosti i usloviy vospitaniya / E. V. Volakh, A. V. Kopytov, A. V. Hindziuk // Voennaya meditsina. – 2022. – № 4. – S. 2–8.

2. Ermolova, E. O. K voprosu o detskoj agressivnosti v doshkol'nom, mladshem shkol'nom i podrostkovom vozraste / E. O. Ermolova, E. O. Bulavina // Razvitie cheloveka v sovremennom mire. – 2022. – № 1. – S. 7–21.

3. Mikhaylova, O. B. Agressivnost' lichnosti: osnovnye podkhody i perspektivy v izuchenii / O. B. Mikhaylova, S. M. Safi, A. V. Sheptura // Internet-zhurnal «Mir nauki». – 2017. – Vol. 5, № 6. – S. 1–7.

4. Rean, A. A. Psikhologiya adaptatsii lichnosti. Analiz. Teoriya. Praktika: monografiya / A. A. Rean, A. R. Kudashev, A. A. Baranov. – M.: MPGU, 2022. – 524 s.

5. Stamatova, R. M. Vliyanie okruzhayushchey sredy na podrostkov i prichiny ikh agressii / R. M. Stamatova // Obuchenie i vospitanie: meto-

diki i praktika: sbornik materialov XXXI Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (Novosibirsk, 27 yanvarya 2017 g.) / pod obshchey redaktsiey S. S. Chernova. – Novosibirsk, 2017. – S. 96–104.

6. Bor, W. Prevention and treatment of childhood and adolescent aggression and antisocial behaviour: a selective review // The Australian and New Zealand journal of psychiatry. – 2004. – Vol. 38, № 5. – P. 373–80.

7. Guerra, N. Prevention of Aggression, Violence, and Mental Health Problems in Childhood and Adolescence: Innovative and Sustainable Approaches from Around the World: Introduction and Overview / N. Guerra, S. Duryea // Prevention science: the official journal of the Society for Prevention Research. – 2017. – Vol. 18, № 7. – P. 749–753.

8. Melendez-Torres, G. J. Integration of academic and health education for the prevention of physical aggression and violence in young people: systematic review, narrative synthesis and intervention components analysis / G. J. Melendez-Torres [et al.] // BMJ open. – 2018. – Vol. 8, № 9. – P. 1–16.

9. Pechorro, P. The Role of Low Self-Control as a Mediator between Trauma and Antisociality/Criminality in Youth / P. Pechorro [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 567.

10. Scott, J. G. The aggressive child / J. G. Scott [et al.] // Journal of paediatrics and child health. – 2018. – Vol. 54, № 10. – P. 1165–1169.

Поступила 16.10.2023 г.

Т. С. Милош

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ЖЕНЩИН ПРИ ЕСТЕСТВЕННОЙ ИЛИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЕ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Одним из действенных механизмов снижения роста патологий в менопаузе является поиск значимых альтернативных средств снижения степени тяжести климактерических проявлений. С целью выявления корригирования степени тяжести климактерических симптомов проведено исследование 154 пациенток, разделенных на три группы: 53 женщины в условиях естественной менопаузы, 50 — хирургической менопаузы, пациентки ($n = 53$ и $n = 50$) через 6 месяцев приема льняного масла и 51 контрольная участница.

Установлено, что у прооперированных женщин чаще экстрагенитальная патология и обращаемость к узким специалистам, чем с естественной менопаузой и здоровыми участницами. Коморбидность в основных группах более двух нозологий с преобладанием артериальной гипертензии. По шкале Грина климактерические симптомы тяжелой степени тяжести у пациенток с овариэктомией и средней — с биологической менопаузой, лидируют симптомы вазомоторного и эмоционально-психического статуса. После ежедневного применения льняного масла у прооперированных женщин и с естественной менопаузой снизилась степень тяжести климактерических симптомов, ровняясь средней и легкой степени тяжести соответственно наряду с частотой обращаемости пациенток к специалистам в большей степени у пациенток с естественной менопаузой. Прием льняного масла женщинами с хирургической или естественной менопаузой при климактерических расстройствах разной степени выраженности — эффективная альтернатива коррекции эстрогенодефицита.

Ключевые слова: менопауза, тотальная овариэктомия, коморбидность, шкала Грина, льняное масло.

T. S. Milosh

ALTERNATIVE CORRECTION OF CLIMACTERIC SYMPTOMS IN WOMEN AT NATURAL OR SURGICAL MENOPAUSE

One of the effective mechanisms for reducing the development of pathologies at menopause is the search for significant alternative means of reducing the severity of menopausal manifestations. In order to identify the correction of the severity of climacteric symptoms a study of 154 patients was conducted, the patients were divided into three groups: 53 women at natural menopause, 50 women at surgical menopause, the same patients ($n = 53$ and $n = 50$) 6 months after taking flaxseed oil and 51 control patients.

Thus, it was found out that operated women develop more often extragenital pathology and more frequently consult medical specialists than those at natural menopause and healthy participants. Comorbidity in the main groups is more than two nosologies with a predominance of arterial hypertension. According to the Green scale menopausal severe symptoms in female patients with oophorectomy and moderate biological menopause symptoms of vasomotor

and emotional-mental status are leading. After daily use of flaxseed oil in operated women and those at natural menopause the severity of menopausal symptoms decreased equaling moderate and mild severity, respectively, along with the frequency of patients' visits to specialists to a greater extent in patients at natural menopause. The effectiveness of taking flaxseed oil by women at surgical or natural menopause for menopausal disorders of varying severity makes it possible to use it as an alternative for correction during the period of estrogen deficiency.

Key words: menopause, total ovariectomy, comorbidity, Green scale, flaxseed oil.

Известно, что климактерий часто проявляется климактерическими симптомами (КС), приводя к росту соматических (коморбидных) заболеваний: сердечно-сосудистых, метаболических [8]. Среди причин роста числа инфарктов миокарда, инсультов, аритмий, наблюдающихся в это время у женщин, служат дисфункция эндотелия, дефицит омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, активация системы перекисного окисления липидов и др. [1]. Риск развития коморбидных заболеваний наиболее высок после тотальной овариэктомии (ТО) в молодом возрасте в сравнении с женщинами с естественной МП, вызывая снижение качества жизни женщин, ограничение трудоспособности, социальной активности и представляют опасность из-за развития новых ранних соматических заболеваний или обострения имеющихся [4].

Современная медицина не имеет единого мнения по способам предотвращения и лечения менопаузальных нарушений, обусловленных гипоестрогенией разного происхождения, не в полном объеме разработаны методы их корригирования. Малоисследованными являются особенности тяжести проявлений КС в зависимости от соматического статуса у женщин с хирургической или естественной МП. Лидером у пациенток с климактерическими нарушениями разного генеза с целью их лечения и профилактики является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [3]. Но к МГТ нередко есть противопоказания, сомнения женщин и отказы от применения гормонов из-за риска гиперактива-

ции гена, стимулирующего онкологию, приводя к увеличению рака груди и матки, маточных кровотечений [2]. Альтернативой в таких случаях служит многообразие негормональных средств, их используют 50–75 % женщин в настоящее время. Поэтому актуальность применения немедикаментозных средств с достаточно высокой эффективностью и безопасностью является безусловной.

Внимание привлекло льняное масло (ЛМ), поскольку это ценное растительное масло включает витамины Е, F, А и полиненасыщенные жирные кислоты, альфалипоевую кислоту. Данное масло имеет гиполипидемический, гипокоагуляционный, антиагрегантный, противовоспалительный, иммуномодулирующий и противоопухолевый эффекты, обладает антиоксидантным действием, с возможным применением при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, антиаритмическими свойствами [7].

Цель исследований – изучить частоту, особенности коморбидного статуса и характер климактерических расстройств у женщин при хирургической или естественной менопаузе в условиях приема льняного масла.

Материал и методы исследования. Дизайн: проспективное открытое одноцентровое исследование. Были обследованы 154 женщины, разделенные на три группы: 53 пациента с естественной МП в разгар клинических симптомов – I-я основная группа, 50 женщин с хирургической МП – II-я основная группа с сохраненным менструальным циклом до операции, перенес-

ших ТО изолированно либо в сочетании с гистерэктомией по поводу лейомиомы матки, эндометриоза, опухолевидных образований яичников, либо их перекрута; и пациентки через 6 месяцев ежедневной оптимизирующей терапии с приемом ЛМ по 1 десертной ложке 2 раза в день внутрь (per os) IA-я ($n = 53$) и IIA-я ($n = 50$) группы, соответственно.

Контрольную группу составили 51 неоперированная женщина позднего репродуктивного и перименопаузального возрастов: 43–50 лет, наличие менструаций.

Критерии включения пациенток в I группу обследования: возраст 45–57 лет, длительность менопаузы – от 1 года до 5 лет, наличие КС и лабораторных (уровень фолликулостимулирующего гормона в крови более 30 МЕ/л) признаков эстрогенного дефицита, регулярного менструального цикла в анамнезе.

Критериями включения во II группу были: возраст 44–57 лет, в анамнезе тотальная аднексэктомия с гистерэктомией либо изолированно удаление яичников, длительность МП – давность операции от 6 месяцев до 5 лет; наличие КС. Показаниями к оперативному вмешательству явились миома матки, доброкачественные опухоли придатков матки, аденомиоз, воспалительные tuboовариальные образования.

У всех пациенток, включенных в исследование, регистрировалось информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия 3-й степени по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 (уровень систолического артериального давления ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолического ≥ 110 мм рт. ст.), сердечная недостаточность; бронхиальная астма и тяжелые заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью; печеночная и почечная недостаточность; сахарный диабет, заболевания щитовид-

ной железы, протекающие с нарушениями её функции; мигрень, эпилепсия, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, обострение хронических заболеваний, применение заместительной гормонотерапии.

Проводился анализ медицинской документации: «История болезни» (форма № 003/у-07), «Медицинская карта амбулаторного пациента» (форма № 025/у-07), а также осмотр, обследование, анализ соматической патологии женщин, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении, с целью выявления у них коморбидной патологии, частоты обращаемости к врачам различных специальностей. Диагноз в медицинских документах устанавливался в соответствии с МКБ 10. Индекс коморбидности (ИК) определялся по шкале Чарлсон [5].

У всех женщин был изучен анамнез, данные общеклинического обследования. Для определения степени тяжести климактерия – климактерического синдрома (КСД) использовалась шкала Грина [6]. Изучены эмоционально-психическое состояние (сердцебиение и тахикардия, чувство напряжения, нервозность, нарушение сна, панические атаки, возбудимость, нарушение концентрации, усталость, потеря интереса ко многим вещам, депрессия, плаксивость, раздражительность), соматический статус (головокружения, обмороки, напряжение и сдавление в голове и теле, чувство онемения и дрожь в теле, головные боли, мышечные и суставные боли, слабость в конечностях, затруднения дыхания), вазомоторный статус (приливы, ночная потливость), сексуальный статус (потеря интереса к сексу).

Степень выраженности каждого симптома определялась по 4-балльной шкале: 0 баллов – симптомы вовсе не беспокоят; 1 балл – симптомы слегка беспокоят; 2 балла – симптомы беспокоят достаточно сильно; 3 балла – симптомы крайне

выражены. Подсчет баллов проводился отдельно по 4 группам симптомов, также оценивалась общая сумма баллов. Сумма всех полученных данных формировала суммарное значение по 4 группам симптомов с оценкой общей суммы баллов: 1–11 баллов слабые симптомы, что соответствовало КСД легкой степени; 12–19 баллов – средней степени и более 20 баллов – тяжелому течению КСД.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 10» и RStudio. После проверки данных на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) описывали численные переменные при помощи минимума, максимума, медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1 и Q3), среднего арифметического и стандартного отклонения (указываемых как $M \pm SD$). Сравнение численной переменной между 3 группами проводилось при помощи непараметрического критерия Н-Краскела – Уоллиса с последующим использованием апостериорного критерия Стила – Дваса – Кричлоу – Флигнера для попарных сравнений. Для оценки динамики показателей на фоне терапии в каждой группе использовались непараметрические критерии для повторных измерений: критерий знаков и критерий Вилкоксона. Во всех исследованиях пороговый уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Результаты. Установлено, что средний возраст пациенток с естественной МП на момент обследования составил 50 (48; 52) лет, наступление МП отмечено в $47,9 \pm 1,0$ лет, наличие КС, у прооперированных женщин среднее число лет регистрировалось 51 (49; 53), проведение оперативного вмешательства наблюдалось в $49,6 \pm 0,7$ лет, средний возраст контрольных пациенток равнялся 46 (44; 50) лет.

Среди прооперированных женщин выполнена экстирпация матки с придатками в 68,54 % (95 % ДИ 54.62–79.77) случаях, надвлагалищная ампутация матки с придатками – у 7,87 % (95 % ДИ 3.05–18.79) пациенток, двусторонняя овариэктомия – у 19,1 % (95 % ДИ 10.52–32.16) участниц. Показаниями к оперативному вмешательству явились миома матки, доброкачественные опухоли придатков матки, аденомиоз, воспалительные тубовариальные образования. У всех пациенток с ТО наблюдались клинические проявления постовариэктомического синдрома.

Анализ экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток показал, что абсолютное большинство страдали сопутствующими соматическими заболеваниями (таблица 1).

В структуре соматической патологии у прооперированных женщин более часто диагностировались сердечно-сосудистые

Таблица 1. Структура заболеваемости по нозологии у женщин с естественной менопаузой (ЕМ) или хирургической менопаузой (ХМ) в климактерии

Нозология / Число случаев	Группы женщин		
	контроль (n = 51)	ЕМ (n = 53)	ХМ (n = 50)
АГ I-II	8	28	36
Заболевания верхних и нижних дыхательных путей	3	10	9
Заболевания ЖКТ	9	19	20
Заболевания почек	2	6	13
Варикозная болезнь нижних конечностей	5	7	30
Эндокринные заболевания	1	13	17
Анемия	4	10	29
Заболевания молочных желез	1	20	22
Отягощенный аллергоанамнез	1	7	6

заболевания – 72 %, варикозное расширение вен нижних конечностей у 60 % пациенток, анемия 58 %, фиброзно-кистозная мастопатия в 44 % наблюдений, в 40 % диагностирована патология желудочно-кишечного тракта.

Среди женщин с естественной МП на первом месте также преобладали сердечно-сосудистые заболевания – 52,8 %, на втором – фиброзно-кистозная мастопатия в 37,7 % наблюдений, далее 35,8 % – патология желудочно-кишечного тракта и 24,5 % эндокринные заболевания.

Для всех пациенток рассчитывался ИК Чарлсона. В ходе его подсчета выявлено, что сочетание двух и более патологий чаще отмечается у прооперированных пациенток и женщин с физиологической МП. Установлено, что три и более заболевания отмечались у 33,7 % овариэктомированных женщин, в 20,9 % в естественной МП, и в 3,3 % в контрольной группе. Среднее значение ИК Чарлсона в общей группе – 2,4 (2,0; 3,1) балла. Выявлена сильная корреляционная зависимость между ИК и возрастом пациенток ($r = 0,78$; $p < 0,05$), а также между ИК и длительностью наступления менопаузы ($r = 0,74$; $p < 0,05$).

В ходе исследований выявлено, что обращаемость к врачам различных специальностей у обследуемых женщин с ТО выше, чем у женщин с естественными климактерическими расстройствами и контрольными пациентками (таблица 2).

При анализе данных медианное значение по шкале Грина у прооперированных участниц равнялось 26,76 (12; 38) баллов и соответствовали КС тяжелой степени тяжести (таблица 3), что значимо было выше, чем у контрольных респонденток на 96,3 % ($p < 0,001$) и выше в сравнении с женщинами при естественной МП на 32,5 % ($p < 0,05$).

У женщин с оперативной МП в большей степени регистрировались критерии вазомоторного статуса и были выше на 97,1 % в сравнении с контрольными женщинами, но не отличались от неоперированных. Симптомы эмоционально-психического состояния были на 96,9 % выше ($p < 0,001$) в сравнении с интактными женщинами, выше в 1,5 раза ($p < 0,05$) в сравнении с физиологической МП. Показатели соматического статуса были выше на 95,9 % ($p < 0,001$), в сравнении с контрольными участницами и стремились к возрастанию в отличие от пациенток с естественной МП. Баллы сексуального статуса были выше на 83,3 % ($p < 0,001$) по сравнению с интактными пациентками и выше в 2,1 раза ($p < 0,05$) в отличие женщин с биологической МП.

У женщин с физиологической МП суммарный уровень симптомов равнялся 18,06 (8;29) и соответствовал КСД средней степени тяжести. Среди критериев были выше симптомы вазомоторного статуса на 95,6 % ($p < 0,001$), эмоционально-психического состояния на 95,3 % ($p < 0,001$),

Таблица 2. Обращаемость женщин с естественной менопаузой (ЕМ) или хирургической менопаузой (ХМ) в поликлинику для направления к узким специалистам

Специалист/ Число обращений	Группы женщин				
	контроль (n = 51)	ЕМ (n = 53)	ХМ (n = 50)	ЕМ + ЛМ (n = 53)	ХМ + ЛМ (n = 50)
Терапевт	51	53	50	53	50
Эндокринолог	1	3	5	–	–
Невролог	16	25	28	20	21
Уролог	1	10	14	4	6
Травматолог	–	2	5	1	3
Психотерапевт	4	28	33	19	22

Таблица 3. Характеристика климактерических симптомов (КС) у женщин с хирургической менопаузой (ХМ) и естественной менопаузой (ЕМ), принимавших льняное масло (ЛМ), климактерическая шкала Грина

Проявления КС / степень выраженности в баллах)	Группы женщин						р К-IA/ р К-IIA р IA-IIA р/ε²	р I-IIA / р II-IIA W/p
	Конт- роль (n = 51)	I	II	р К-I / р К-II р I-II р/ε²	IA	IIA		
		До лечения			После лечения			
		ЕМ (n = 53)	ХМ (n = 50)		ЕМ + ЛМ (n = 53)	ХМ + ЛМ (n = 50)		
Эмоционально- психическое состояние	0,43 (0;2)	9,17 (4;18)**	13,76 (9;19)**#	0,0000***/ 0,696	5,81 (1;12)*Ψ	11,28 (6;16)*#Ψ	0,002**/ 43,0	570, 0,0063***/ 341, 0,002**
Соматический статус	0,31 (0;1)	5,47 (1;11)**	7,5 (3;12)**	0,0000***/ 0,35	3,3 (0;7)*	6,42 (2;12)*	0,022*/ 49,9	122,5, 0,2171/ 379,5/0,8
Вазомоторный статус	0,12 (0;1)	2,83 (0;6)**	4,18 (2;6)**	0,0000***/ 0,456	1,66 (0;3)*	3,76 (1;6)*	0,0058*/ 34,5	892,5, 0,71/ 479,5/0,548
Сексуальный статус	0,22 (0;1)	0,64 (0;2)**	1,32 (0;2)**#	0,0000***/ 0,633	0,57 (0;2)*	1,19 (0;2)*#	0,003**/ 37,1	102,5, 0,2171/ 479,5/0,68
Сумма баллов	1 (0;2)	18,06 (8;29)**	26,76 (12;38)**#	0,0000***, 0,729	11,32 (3;19)**Ψ	22,62 (14;32)**#Ψ	0,0000***/ 0,727	770, 0,0003***/ 861,0***

Примечания: 1 – Данные представлены в виде медианы Ме (25-й; 75-й процентиля); 2 – * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями контрольной и основных групп; 3 – # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями основных групп (I-II и IA-IIA); 4 – Ψ – $p < 0,05$, ΨΨ – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями основных групп после приема ЛМ.

соматического статуса на 94,3 % ($p < 0,001$), сексуального статуса на 65,6 % ($p < 0,001$) соответственно в сравнении с интактными женщинами.

Среди пациенток основных групп, получавших ЛМ, отмечено снижение частоты обращаемости к врачам различных специальностей, однако, оставаясь выше в сравнении с контрольными пациентками (таблица 2).

После приема ЛМ медианное значение по шкале Грина среди прооперированных пациенток стало 22,62 (14;32) баллов, что ниже на 15,5 % ($p < 0,05$), по сравнению с женщинами в хирургической МП до приема данного масла, однако выше в 2 раза ($p < 0,05$) в отличие от пролеченных пациенток с естественной МП и равнялись КСД тяжелой степени тяжести, оста-

ваясь выше по сравнению с контрольными (таблица 3).

По отдельным симптомам у прооперированных женщин после приема ЛМ показатели эмоционально-психического состояния снизились на 18,9 % ($p < 0,001$) в сравнении с прооперированными женщинами без его приема, однако были выше в 1,9 раза ($p < 0,05$) в сравнении пролеченными женщинами в физиологической МП.

При этом, после употребления ЛМ симптомы сексуального статуса у пациенток с оперативной МП оставались на 43,8 % выше ($p < 0,05$) в сравнении с пролеченными пациентками с биологической МП. Критерии соматического, вазомоторного, сексуального статуса стремились к снижению в сравнении с прооперированными женщинами не принимавшими ЛМ.

Медианное значение по шкале Грина участниц с ЕМП, получавших ЛМ стало 11,32 (3;19) баллов, что соответствовало КСД легкой степени тяжести и снизилось на 37,3 % ($p < 0,05$) в отличие от пациентов его не употреблявших, но оставаясь выше ($p < 0,001$) в сравнении с интактными женщинами.

У пролеченных ЛМ пациенток в естественной МП критерии эмоционально-психического состояния снизились на 36,6 % ($p < 0,05$) в сравнении с таковыми без лечения.

Среди принимавших ЛМ женщин с биологической МП показатели соматического, вазомоторного, сексуального статуса стремились к снижению ($p > 0,05$) в сравнении с участницами без его приема, однако оставались выше ($p < 0,05$) по сравнению с интактными пациентками.

Таким образом, после ежедневного применения ЛМ спустя 6 месяцев у пациенток с ТО и естественной МП в сравнении с женщинами, его не принимавших, уменьшаются КС по симптомам и суммарный показатель шкалы Грина.

Выводы

1. Частота экстрагенитальной патологии и обращаемости к узким специалистам выше среди прооперированных пациенток и с естественным угасанием репродуктивной функции, в сравнении с практически здоровыми женщинами.

2. Лидирующие позиции занимает у прооперированных пациенток артериальная гипертензия, нарастает частота варикозного расширения вен нижних конечностей, анемии. Женщины с естественной менопаузой чаще всего страдают артериальной гипертензией, фиброзно-кистозными мастопатиями, патологией желудочно-кишечного тракта.

3. Коморбидная патология участниц с хирургической менопаузой характеризуется одновременно тремя и более со-

матическими патологиями, с биологической менопаузой представлена одной или двумя нозологиями.

4. Анализ индекса степени тяжести климактерия по шкале Грина показал наличие климактерического синдрома тяжелой степени тяжести среди пациенток с удаленными яичниками и средней степени тяжести у женщин имеющих естественное угасание репродуктивной функции с более выраженными симптомами вазомоторного и эмоционально-психического статуса.

5. Более высокая частота обращаемости к специалистам, коморбидной патологии и тяжесть климактерических изменений указывают на более значимые расстройства у пациенток после удаления яичников.

5. Ежедневное применение льняного масла спустя 6 месяцев у женщин основных групп снизило степень тяжести климактерических симптомов и частоту обращаемости пациенток к специалистам в большей степени у пациенток с естественной менопаузой, указывая на его эффективность.

6. Прием ЛМ женщинами с хирургической или естественной менопаузой уменьшает климактерические расстройства разной степени выраженности и может служить альтернативой для корригирования эстрогенодефицита.

Благодарности – при поддержке гранта БРФФИ № M21-158 от 01.07.2021.

Литература

1. Васильев, А. П. Омега-3-жирные кислоты в кардиологической практике/ А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова // Consilium Medicum. – 2017. – № 19 (10). – С. 96–104.

2. Кузнецова, И. В. Выбор между гормональной и альтернативной терапией в периоде менопаузального перехода и постменопаузе / И. В. Кузнецова // РМЖ. – 2018. – № 2(1). – С. 43–47.

3. Ощепкова, С. Ю. Хирургическая менопауза. Важные аспекты течения и лечения / С. Ю. Ощеп-

кова, И. П. Зязева // Международный студенческий научный вестник. – 2020. – № 5. – С. 2.

4. Шабалова, О. В. Хирургическая менопауза как фактор риска раннего развития коморбидных состояний у женщин репродуктивного возраста/ О. В. Шабалова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 54–59.

5. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation /M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. McKenzie // J. Chron Dis. – 1987. – Vol. 40(5). – P. 373–383.

6. Greene, J. G. Climacteric Scale (GCS) / J. G. Green // Constructing a standard climacteric scale. Maturitas. – 1998. – Vol. 29. – P. 25–31.

7. Saravanan, P. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids / P. Saravanan, N. C. Davidson, E. B. Schmidt, P. C. Calder // Lancet. 2010. – Vol. 375. – P. 540–550.

8. Virani, S. S. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 update: A report from the American Heart Association / S. S. Virani [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141, № 9. – P. e139–e596.

References

1. Vasil`ev, A. P. Omega-3-zhirny`e kisloty` v kardiologicheskoy praktike / A. P. Vasil`ev, N. N. Strel`czova // Consilium Medicum. – 2017. – № 19(10). – С. 96–104.

2. Kuzneczova, I. V. Vy`bor mezhdu gormonal`noj i al`ternativnoj terapij v periode menopauzal`nogo

perekhoda i postmenopauze / I. V. Kuzneczova // RMZh. – 2018. – № 2(I). – С. 43–47.

3. Oshhepkova, S. Yu. Khirurgicheskaya menopauza. Vazhny`e aspekty` techeniya i lecheniya / S. Yu. Oshhepkova, I. P. Zyazeva // Mezhdunarodny`j studencheskij nauchny`j vestnik. – 2020. – № 5. – С. 2.

4. Shabalova, O. V. Khirurgicheskaya menopauza kak faktor riska rannego razvitiya ko-morbidny`kh sostoyanij u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta / O. V. Shabalova [et al.] // Aku-sherstvo i ginekologiya. – 2021. – № 6. – С. 54–59.

5. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. McKenzie // J. Chron Dis. – 1987. – Vol. 40(5). – P. 373–383.

6. Greene, J. G. Climacteric Scale (GCS) / J. G. Green // Constructing a standard climacteric scale. Maturitas. – 1998. – Vol. 29. – P. 25–31.

7. Saravanan, P. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids / P. Saravanan, N. C. Davidson, E. B. Schmidt, P. C. Calder // Lancet. 2010. – Vol. 375. – P. 540–550.

8. Virani, S. S. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 update: A report from the American Heart Association / S. S. Virani [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141, № 9. – P. e139–e596.

Поступила 05.10.2023 г.

А. В. Полянская, О. А. Паторская, Э. Поваляев, Л. Фаел

ИЗМЕНЕНИЕ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ, ПАРАМЕТРОВ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ И ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ГИПОТИРЕОЗОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены результаты исследования изменений липидного спектра плазмы крови и отдельных показателей холтеровского мониторинга и эхокардиографических данных у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипотиреозом, находившихся в условиях кардиологического стационара. Частота выявляемости гипотиреоза у кардиологических пациентов составила 2,8 %. У пациентов с ИБС и гипотиреозом не установлено достоверной корреляционной связи между наличием гипотиреоза и дислипидемией, но обнаружена высокая частота выявления при ИБС в сочетании с гипотиреозом гиперхолестеринемии и повышения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, как и в контрольной группе. Экстрасистолия определялась у всех пациентов с ИБС независимо от наличия у них гипотиреоза. Только у 4,7 % пациентов с ИБС и гипотиреозом наблюдалось снижение сократительной функции миокарда по данным оценки фракции выброса левого желудочка (ФВ). Частота выявления гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с ИБС и гипотиреозом составила 83,7 %. Отмечалось достоверно значимая умеренная корреляционная связь в группе пациентов с ИБС независимо от наличия у них гипотиреоза между количеством преждевременных предсердных комплексов (ППК) и числом преждевременных желудочковых комплексов (ПЖК). Не выявлено влияния уровня ТТГ на значения ФВ и наличие ГЛЖ у пациентов с ИБС в сочетании с гипотиреозом и при отсутствии последнего.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипотиреоз, тиреотропный гормон, общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, Холтеровское мониторирование, эхокардиография.

A. V. Polyanskaya, O. A. Patorskaya, E. Povalyaev, L. Fael

CHANGES IN THE BLOOD PLASMA LIPID PROFILE, HOLTER MONITORING PARAMETERS AND ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND HYPOTHYROIDISM

The article presents the results of a study of changes in the lipid spectrum of the blood plasma and certain indicators of Holter monitoring and echocardiographic data in patients with coronary heart disease (CHD) and hypothyroidism who were in a cardiology hospital. The incidence of hypothyroidism in cardiac patients was 2.8 %. In patients with ischemic heart disease and hypothyroidism, no reliable correlation has been established between the presence of hypothyroidism and dyslipidemia, but a high incidence of hypercholesterolemia and increased levels of low-density lipoprotein cholesterol was found in patients with ischemic heart disease in combination with hypothyroidism, as in the control group. Extrasystole was determined in all patients with coronary artery disease, regardless of the presence

of hypothyroidism. Only 2.7 % of patients with coronary artery disease and hypothyroidism had a decrease in myocardial contractile function according to the assessment of left ventricular ejection fraction (EF). The detection rate of left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with coronary artery disease and hypothyroidism was 83.7 %. There was a significantly significant moderate correlation in the group of patients with coronary artery disease, regardless of the presence of hypothyroidism, between the number of premature atrial complexes (PAC) and the number of premature ventricular complexes (PVC). There was no effect of TSH level on EF values and the presence of LVH in patients with coronary artery disease in combination with hypothyroidism and in the absence of the latter.

Key words: coronary heart disease, hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, Holter monitoring, echocardiography.

Гипотиреоз – распространенное заболевание эндокринной системы, выявляемость которого среди населения постоянно увеличивается. У взрослых частота манифестного гипотиреоза среди женщин составляет от 1,4 до 2 %, среди мужчин – 0,2 %, а частота выявляемости субклинического гипотиреоза, по данным различных исследований, достигает 10–12 %. Женщины болеют гипотиреозом в 8–10 раз чаще мужчин. Наибольшая распространенность гипотиреоза наблюдается в возрастной группе свыше 60 лет. Так, среди обследованных лиц старше 60 лет без заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в анамнезе процент пациентов с гипотиреозом достигает 6 % среди женщин и 2,5 % у мужчин. Наиболее частыми причинами гипотиреоза являются хронический аутоиммунный тиреоидит, оперативные вмешательства на ЩЖ или терапия радиоактивным ^{131}I по поводу различных форм зоба [1]. Характерной чертой гипотиреоза является постепенное, очень медленное его развитие и нечеткая клиническая картина [1]. Сердечно-сосудистые проявления занимают одно из ведущих мест в симптоматике гипотиреоза. Многогранные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы определяются проявлениями и опосредованными эффектами тиреоидных гормонов на сердце и сосуды. Основными проявлениями поражения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе являются арте-

риальная гипертензия), изменения сердечного ритма, дислипидемия, ИБС, кардиомиопатия, сердечная недостаточность [2, 3]. У большинства пациентов с гипотиреозом симптомы поражения сердечно-сосудистой системы проявляются на ранних стадиях заболевания ЩЖ и во многом определяют его тяжесть.

Цель работы – оценить выявляемость гипотиреоза у пациентов кардиологического стационара и возможное влияние гипофункции ЩЖ на липидный профиль плазмы крови, показатели холтеровского мониторирования (ХМ) и эхокардиографических данных у пациентов с ИБС и гипотиреозом.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезней 7483 пациентов с кардиологической патологией, госпитализированных в учреждение здравоохранения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в 2020–2022 годах. Гипотиреоз был выявлен у 209 (2,8 %) пациентов. Для ретроспективного исследования были отобраны истории болезни 43 пациентов с ИБС и гипотиреозом. Они составили основную группу (ГрО). Мужчин было 11, женщин 32 со средним возрастом $67 \pm 4,1$ лет. В группу контроля (ГрК) были включены 30 пациентов с наличием ИБС без гипотиреоза соответствующего ГрО пола и возраста. Критерием исключения было наличие у пациента острого

коронарного синдрома, сахарного диабета, хронических болезней почек, печени, не ишемической кардиомиопатии, онкологического заболевания, тяжелой сердечной недостаточности.

Оценивались следующие показатели: уровни в плазме крови общего холестерина (ОХ), ТГГ, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП); показатели ХМ и эхокардиографического исследования (Эхо-КГ): количество ППК, число ПЖК, ФВ по Simpson и наличие ГЛЖ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel и Statsoft Statistica 13.0 методом вариационной статистики с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Анализ полученных результатов

У пациентов ГрО и ГрК отмечалось повышение уровня ОХ в плазме крови в 20 (46,5 %) и 10 (33,3 %) случаях соответственно (рисунок 1).

У пациентов ГрО и ГрК выявлено повышение уровня ХС ЛПНП в 20 (46,5 %)

и 8 (26,7 %) случаях соответственно (рисунок 2).

Отмечалось повышение уровня ТГ в плазме крови у пациентов ГрО в 1 (2,3 %) случае и у пациентов ГрК – в 3 (10 %) случаях (рисунок 3).

Снижение уровня ХС ЛПВП в плазме крови имелось у 8 (18,6 %) пациентов ГрО и у 8 (26,7 %) – в ГрК (рисунок 4).

Достоверная связь между наличием гипотиреоза и дислипидемией у пациентов с ГрО и ГрК обнаружена не была ($r = 0,016$; $p > 0,05$).

Экстрасистолия выявлена у 73 (100 % пациентов).

Только у 2 (4,7 %) пациентов ГрО и у 2 (6,7 %) пациентов ГрК наблюдалось снижение сократительной функции миокарда, что выражалось в уменьшении ФВ менее 50 % (рисунок 5).

В 36 (83,7 %) и 19 (63,3 %) случаев соответственно у пациентов ГрО и ГрК выявлено наличие ГЛЖ (рисунок 6).

Отмечалось достоверно значимая умеренная корреляционная связь в обеих группах между количеством ППК и ПЖК ($r = 0,32$; $p < 0,05$).

Не выявлено достоверной зависимости между уровнем ТГГ и значением ФВ и ГЛЖ в ГрО и ГрК (таблица 1).

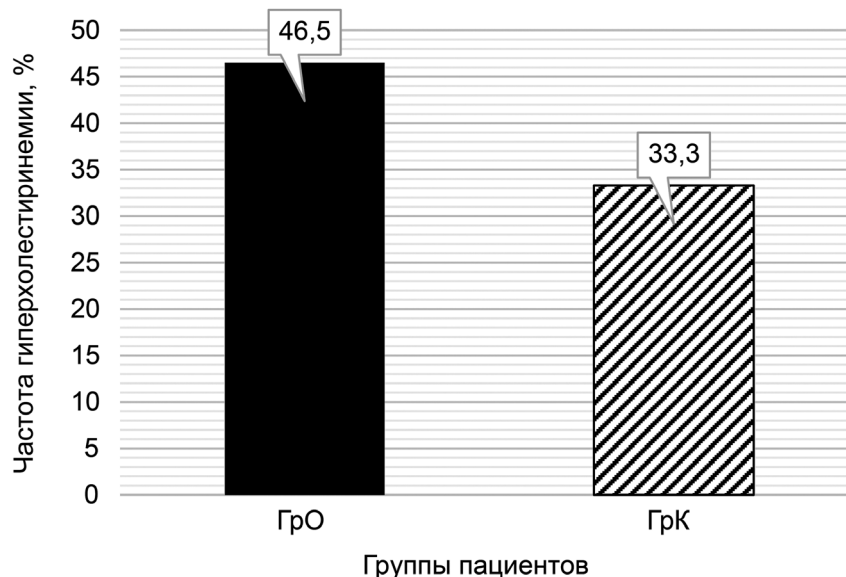


Рисунок 1. Частота повышения уровня ОХ в плазме крови у пациентов ГрО и ГрК

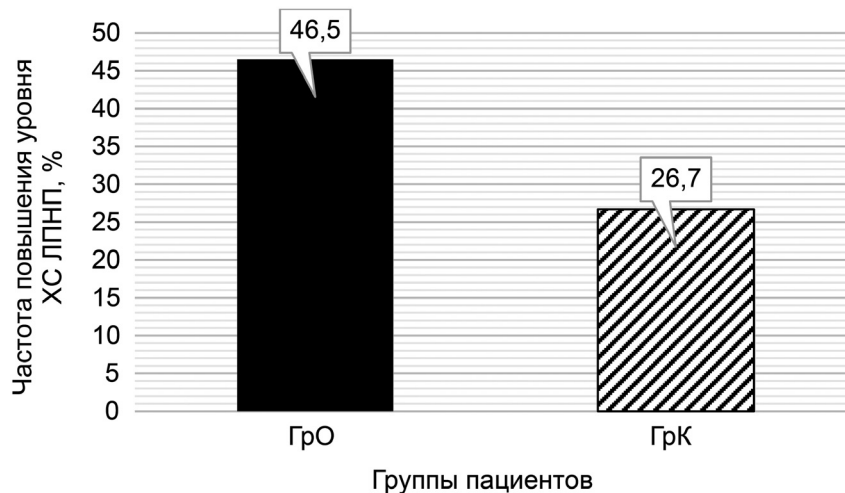


Рисунок 2. Частота повышения уровня ХС ЛПНП в плазме крови у пациентов GrO и GrK

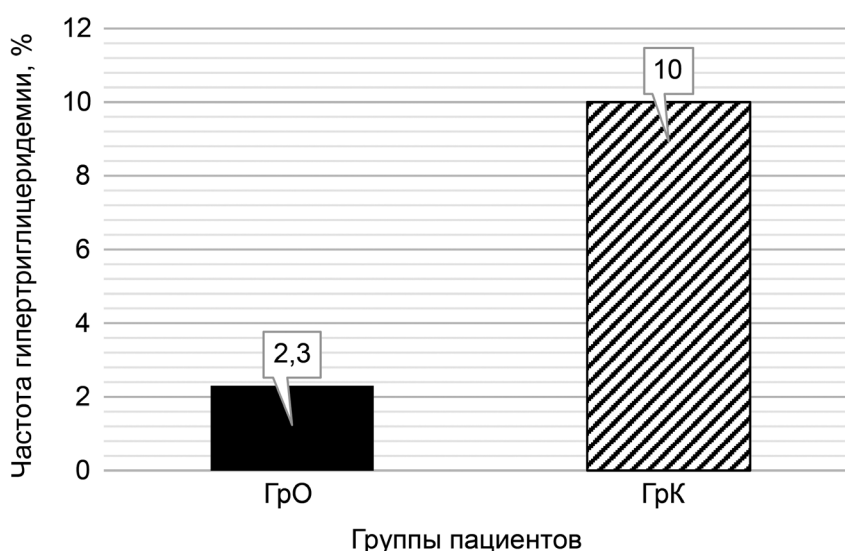


Рисунок 3. Частота повышения уровня ТГ в плазме крови у пациентов GrO и GrK

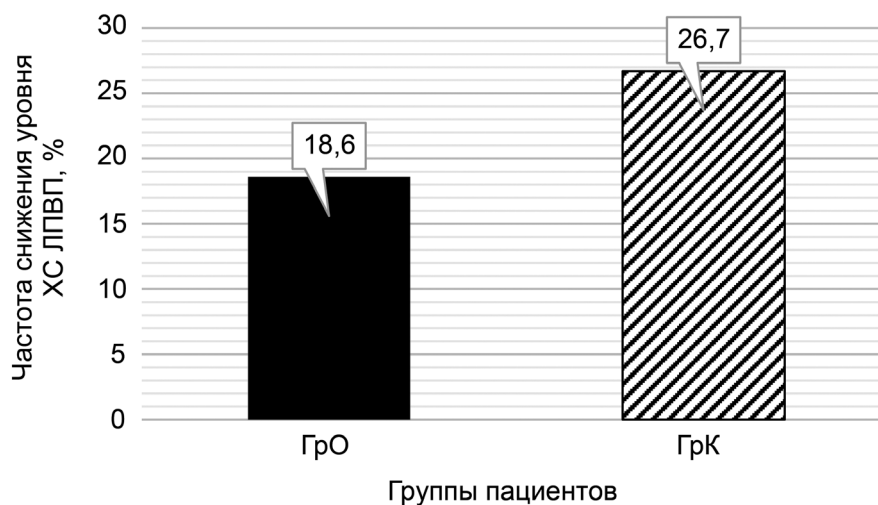


Рисунок 4. Частота снижения уровня ХС ЛПВП в плазме крови у пациентов GrO и GrK

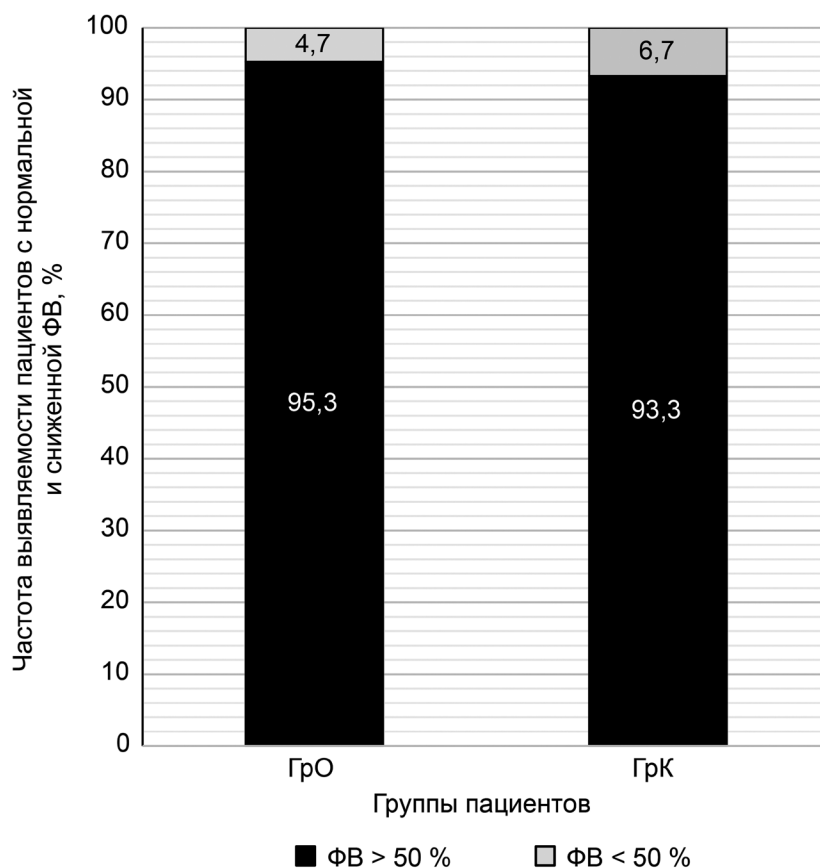


Рисунок 5. Отношение числа пациентов с нормальной ФВ к числу пациентов со сниженной ФВ в GrO и GrK

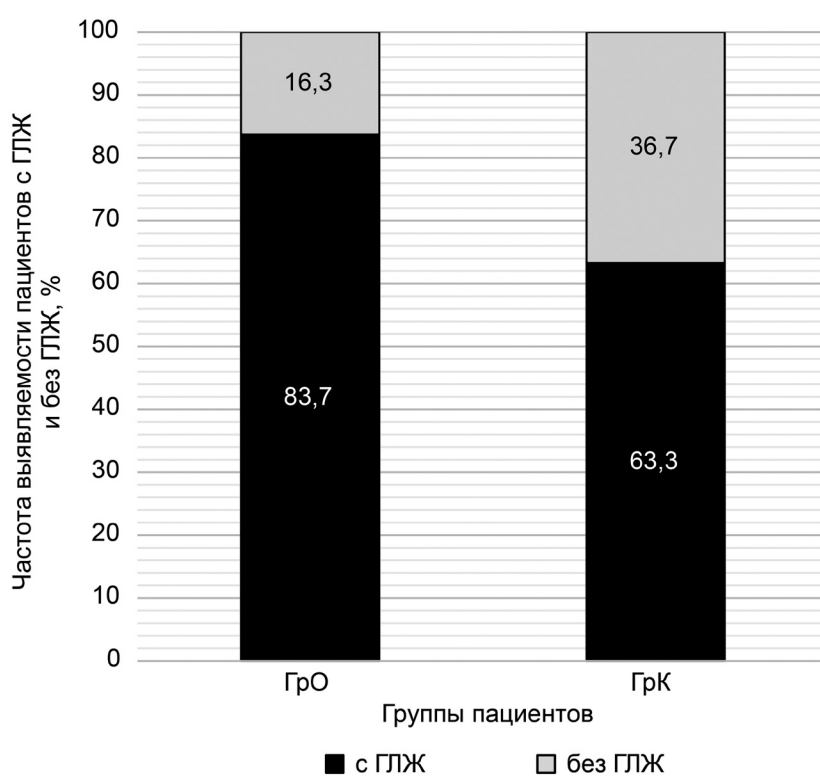


Рисунок 6. Отношение пациентов GrO и GrK с нормальными показателями толщины стенки левого желудочка к пациентам с наличием ГЛЖ

Таблица 1. Значения корреляционной связи у пациентов исследуемых групп между количеством ППК и ПЖК, уровнем ТТГ и значениями ФВ, уровнем ТТГ и наличием ГЛЖ

Параметр	ГрО (r)	ГрК (r)	ГрО и ГрК (r)
Количество ППК и ПЖК	0,325	0,333	0,325
Уровень ТТГ и значение ФВ	-0,115	0,095	-0,083
Уровень ТТГ и наличие ГЛЖ	0,149	-0,428	0,009

Таким образом, гипотиреоз – нередкая патология, наблюдаемая у пациентов кардиологического стационара. Женщин, страдающих ИБС в сочетании с гипотиреозом, было в 3 раза больше, чем мужчин. Наши данные согласуются с данными литературы [4]. У пациентов с ИБС и гипотиреозом не отмечено достоверной корреляционной связи между наличием гипотиреоза и дислипидемией, но обнаружена высокая частота выявления при ИБС в сочетании с гипотиреозом гиперхолестеринемии и повышения уровня ХС ЛПНП, как и в контрольной группе. Экстрасистолия определялась у всех пациентов с ИБС независимо от наличия у них гипотиреоза. В группе пациентов с ИБС была обнаружена умеренная корреляционная связь между количеством ППК и ПЖК, которая не зависела от наличия у них гипотиреоза. При этом не было обнаружено влияния уровня ТТГ на значение ФВ и частоту ГЛЖ у пациентов с ИБС независимо от наличия гипотиреоза.

Выводы:

1. Выявляемость гипотиреоза среди пациентов кардиологического стационара составила 2,8 %.
2. Не обнаружена достоверная связь между наличием гипотиреоза и дислипидемией у пациентов с ИБС.
3. Экстрасистолия определялась у всех пациентов с ИБС независимо от наличия у них гипотиреоза.
4. Обнаружена достоверно значимая умеренная корреляционная связь между количеством ППК и ПЖК как у пациентов с ИБС в сочетании с гипотиреозом, так и при отсутствии последнего.

5. Частота выявления снижения сократительной функции миокарда и ГЛЖ по данным Эхо-КГ у пациентов с ИБС и гипотиреозом составила 4,7 % и 83,7 % соответственно.

6. Не выявлено влияния уровня ТТГ на значения ФВ и наличие ГЛЖ у пациентов основной и контрольной групп.

Литература

1. *Hypothyroidism and the Heart* / Maja Udovcic, Raul Herrera Pena, Bhargavi Patham [et al.] // *Methodist Debaquey Cardiovasc Journal*. – 2017. – № 13(2). – P. 55–59.
2. *Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile* / C. V. Rizos, M. S. Elisaf, E. N. Liberopoulos // *Open Cardiovasc Med J*. – 2011. – № 5. – P. 76–84.
3. *Hypothyroidism-Associated Dyslipidemia: Potential Molecular Mechanisms Leading to NAFLD* / Maria Mavromati, R. François // *Jornayvaz International Journal of molecular science*. – 2021. – Vol. 22(23). – P. 42–44.
4. *Understanding the risks of thyroid hormone replacement: is there a relationship between TSH level and atrial fibrillation and stroke?* / D. Reyes Gastelum [et al.] // *Thyroid*. – 2019. – Oct. – P. 62–64.

References

1. *Hypothyroidism and the Heart* / Maja Udovcic, Raul Herrera Pena, Bhargavi Patham [et al.] // *Methodist Debaquey Cardiovasc Journal*. – 2017. – № 13(2). – P. 55–59.
2. *Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile* / C. V. Rizos, M. S. Elisaf, E. N. Liberopoulos // *Open Cardiovasc Med J*. – 2011. – № 5. – P. 76–84.
3. *Hypothyroidism-Associated Dyslipidemia: Potential Molecular Mechanisms Leading to NAFLD* / Maria Mavromati, R. Francois // *International Journal of molecular science*. – 2021. – Vol. 22(23). – P. 42–44.
4. *Understanding the risks of thyroid hormone replacement: is there a relationship between TSH level and atrial fibrillation and stroke?* / D. Reyes Gastelum [et al.] // *Thyroid*. – 2019. – Oct. – P. 62–64.

Поступила 05.12.2023 г.

О. И. Родионова¹, А. Р. Сакович¹, Д. А. Шумовская²

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ НАРУЖНОГО УХА: УДВОЕНИЕ НАРУЖНОГО СЛУХОВОГО ПРОХОДА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «3 городская детская клиническая больница» г. Минска²

Врожденные пороки развития органа слуха встречаются с частотой от 1–2 на 500 (легкие аномалии) до 1–2 на 10 000 (тяжелые аномалии) новорожденных, до 15 % из них – наследственные, до 10% – двусторонние. Аномалии первой жаберной щели, из которой преимущественно развиваются структуры наружного уха, хоть и являются достаточно редким пороком развития (менее 10 % всех жаберных аномалий), могут представлять существенную проблему дифференциальной диагностики. Чаще всего такие аномалии клинически проявляются по типу периаурикулярной кисты, свищевого хода или удвоения наружного слухового прохода. Встречаются как изолированные аномалии развития какого-либо из отделов органа слуха, так и синдромальные. В статье описано собственное наблюдение врожденной аномалии наружного слухового прохода у ребенка (по типу удвоения наружного слухового прохода) и вторичной холестеатомы на этом фоне. Данный случай интересен тем, что у пациентки имелась множественная врожденная патология: боковые кисты шеи с двух сторон, по поводу которых она была прооперирована ранее, и удвоение наружного слухового прохода, – гораздо более редкая патология первой жаберной щели. При этом разница по времени, когда проявились и были выявлены данные аномалии, составила почти 10 лет.

Ключевые слова: наружный слуховой проход, врожденный порок развития, холестеатома.

V. Radzionava, A. Sakovich, D. Shumouskaya

A RARE CASE OF A CONGENITAL ANOMALY OF THE EXTERNAL EAR – REDUPLICATION OF THE EXTERNAL AUDITORY CANAL

Congenital malformations of the hearing organ occur with a frequency of 1–2 per 500 (mild anomalies) to 1–2 per 10 000 (severe anomalies) newborns. Up to 15 % of them are heritable and up to 10 % are bilateral. Anomalies of the first branchial cleft from which the structures of the external ear predominantly develop, are quite rare malformations (less than 10 % of all gill anomalies), but can present a significant problem of differential diagnosis. Most commonly, these anomalies manifest clinically as periauricular cysts, fistulous or reduplication of the external auditory canal. There are both isolated congenital anomalies of any of the parts of the hearing organ and syndromal ones. This article describes our own observation of a congenital anomaly of the external auditory canal in a child (a type of reduplication of the external auditory canal) and secondary cholesteatoma on this background. This case is interesting because the patient had multiple congenital anomalies: branchial cysts on both sides for which she had been operated on earlier and reduplication of the external auditory canal, a much rarer pathology of the first branchial cleft. At the same time, the difference in time when these anomalies manifested and were detected was almost 10 years.

Key words: external auditory canal, congenital anomaly, cholesteatoma.

Эмбриогенез органа слуха весьма сложен, как в отношении его отдельных структур, так и в отношении источников их развития. Так, известно, что наружный слуховой проход (НСП) развивается из персистирующего остатка I жаберной щели; ушная раковина – из шести возвышений аурикулярных бугорков в хвостовом (каудальном) конце I жаберной щели, при этом верхние три расположены на I (мандибулярной) жаберной дуге, другие три – ниже, на II (гиодной) дуге. Из эпителия первого жаберного кармана образуются покров слизистой оболочки слуховой трубы и барабанной полости. Слуховые косточки имеют двойное происхождение: головка молоточка, тело наковальни – из I жаберной дуги, в то время как рукоятка молоточка, длинный отросток наковальни, головка и ножки стремени – из II, подножная пластинка стремени – производное костного лабиринта. Внутреннее ухо развивается из слухового пузырька, который формируется путем погружения части эктодермы (слуховой пластинки) в мезодерму, при этом перепончатый лабиринт имеет эктодермальное происхождение, костный – мезодермальное. Такое многообразие источников происхождения структурных компонентов органа слуха, безусловно, является причиной нередких врожденных аномалий. Кроме того, в филогенетическом отношении самым «молодым» является наружное ухо, самым «старым» – внутреннее, в частности, задний отдел лабиринта, что сказывается на частоте аномалий развития разных отделов уха: наиболее часто встречается врожденная патология наружного уха, затем – среднего, а во внутреннем ухе чаще встречаются врожденные аномалии улитки. Встречаются как изолированные аномалии развития какого-либо из отделов органа слуха, так и синдромальные, например, при синдромах Конигсмарка, Тричера Коллинза, Голденхара, Видервана, Менде, Гречча, Мебиуса,

Эннера, Нагера. Врожденные пороки развития органа слуха встречаются с частотой от 1–2 на 500 (легкие аномалии) до 1–2 на 10 000 (тяжелые аномалии) новорожденных, до 15 % из них – наследственные, до 10 % – двусторонние [1, 3].

Эмбриологически различают три важных шага к правильному формированию наружного уха из первой и второй жаберных дуг и первой жаберной щели: удлинение, облитерация и реканализация. Сбой на одном или нескольких этапах этого процесса приводит к развитию аномалии наружного уха. Если первая жаберная щель не удлиняется, то не формируется НСП (аплазия). Если вентральная щель не зарастает, происходит либо его удвоение, либо удвоение и атрезия (при последующей невозможности реканализации). Если НСП не реканализируется, то формируется его атрезия или стеноз [8]. Клинически это определяется как различного вида врожденные деформации ушной раковины, периаурикулярные кисты, врожденные «ушные придатки», атрезии или удвоение НСП, сопровождающиеся хроническим гнойным отделяемым из уха, отеком или персистирующим свищом в околоушной области или на боковой поверхности шеи, как у взрослых, так и у детей.

В клинической практике проявления аномалий развития первой жаберной щели Work и Proctor (1963) разделяют на два типа.

Тип I: исключительно эктодермального происхождения в виде удвоения перепончатой части наружного слухового прохода. Свищевой ход или пазуха остаются поверхностными по отношению к лицевому нерву и могут располагаться параллельно НСП и заканчиваться слепо на уровне мезотимпанума или открываться в предушной области.

Тип II: смешанного экто-мезодермального происхождения в виде удвоения НСП. Свищи и кисты располагаются позади или

ниже угла нижней челюсти. Аномалия данного типа также прилежит к лицевому нерву и околоушной железе, что необходимо учитывать при хирургическом вмешательстве. Данный вид аномалий встречается чаще [6–8].

В научных источниках описаны также отдельные случаи ассоциации аномалий первой жаберной щели и вторичной холестеатомы на данном фоне [5, 8, 9]. Холестеатомы представляют собой ороговевающие эпидермальные кисты среднего уха, сосцевидного отростка или наружного слухового прохода, которые классически описываются как круглая «жемчужная» масса из эпидермальных клеток, скоплений кератина, кристаллов холестерина, ассоциированная с костной эрозией. Холестеатомы могут быть классифицированы как врожденные или приобретенные, последние встречаются чаще. Факторы риска приобретенной холестеатомы включают рецидивирующий острый средний отит, хронический гнойный эптимпано-антральный гнойный средний отит, экссудативный средний отит и др. Врожденная холестеатома происходит из сместившихся зачатков эпидермиса, может локализоваться в любой части височной кости, иметь или не иметь связь с барабанной полостью. Общим для обоих видов холестеатом является то, что они развиваются в замкнутом пространстве, неуклонно прогрессируют и разрушают окружающую костную ткань. Н. Schuknecht еще в 1974 году классически охарактеризовал холестеатому как «кожу в неподходящем месте» [4]. При этом манифестировать холестеатому может как в детском возрасте, так и у взрослых.

Приводим собственное наблюдение врожденной аномалии НСП у ребенка.

Девочка 10 лет обратилась в УЗ «3-я городская детская клиническая больница г. Минска» 21.02.23 с жалобами на насморк. Амбулаторно получала лечение по поводу острого двустороннего верхнечелюстного синусита, на фоне лечения отмечалась положительная динамика. При контрольном осмотре ЛОР-врачом в правом наружном слуховом проходе обнаружено образование (инородное тело?), которое амбулаторно удалить не удалось, ребенок направлен на госпитализацию.

При поступлении в ЛОР-отделение предъявляла жалобы на насморк, со стороны уха жалоб не было. При осмотре в правом ухе на передненижней стенке наружного слухового прохода – образование (инородное тело?) белого цвета, частично obturirующее наружный слуховой проход, при исследовании которого пугочатым зондом ребенок отмечает болезненность. Барабанная перепонка на видимом участке не изменена. Носовое дыхание умеренно затруднено, слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отечна, слизистое отделяемое в общих носовых ходах. Другие ЛОР-органы – без патологии. На шее с обеих сторон в верхней трети послеоперационные рубцы, без воспаления. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Из анамнеза известно, что ребенок перенес хирургическое лечение – удаление кисты шеи справа в 1,5 года, а в 2 года – иссечение свища на шее слева. Выставлен диагноз: Острый двусторонний верхнечелюстной синусит (рентгенограмма околоносовых пазух от 17.02.23). Образование (инородное тело?) наружного слухового прохода справа? Пациентка госпитализирована в ЛОР-отделение. Лабораторные показатели на момент поступления были в пределах нормы. Аудиологическое обследование 22.02.23 – в норме с обеих сторон. В ЛОР-отделении пациентка получала противовоспалительное лечение по поводу острого синусита. Удалить образование (инородное тело?) путем промывания наружного слухового прохода или при помощи инструментов не удалось.

Учитывая наличие болезненного плотно фиксированного образования в правом

наружном слуховом проходе, obtурирующего его просвет, которое не удавалось удалить ни путем промывания наружного слухового прохода, ни инструментально, болезненность данных манипуляций для пациентки, было принято решение об удалении или биопсии патологического субстрата под наркозом под контролем микроскопа. При отомикроскопии обнаружены обильно слущивавшиеся белесые массы в просвете костного отдела наружного слухового прохода, после удаления которых выяснилось, что имеющееся образование проникает в глубже лежащие ткани в области нижней стенки костной части наружного слухового прохода, в связи с чем полностью удалить его эндаурально не представлялось возможным. Барабанная перепонка интактна. Удаленные массы сданы на гистологическое исследование.

Учитывая отомикроскопические находки, с целью дополнительного обследования 27.02.23 ребенку выполнена КТ лицевого черепа и височных костей. По данным КТ:

в нижней стенке костной части правого НСП определяется дефект, продолжающийся в костный канал диаметром 4–6 мм и протяженностью 11 мм, заканчивается в области медиальной части правой околоушной слюнной железы, заполнен субстратом плотностью 46НУ. В самой наружной части правого НСП по задней нижней стенке определяется структура размером 1,5*2*1мм. НСП слева нормального вида. Заключение: КТ-картина поражения правого НСП может соответствовать аномалии развития первой жаберной щели по типу удвоения НСП и вторичной холестеатоме на этом фоне. Полученные данные следует интерпретировать с учетом результатов биопсии, также целесообразно проведение МРТ. Пневматизация ячеек сосцевидных отростков, барабанных полостей не нарушена. Минимальное утолщение слизистой оболочки околоносовых пазух. Искривление носовой перегородки (рисунок 1).

Гистологическое заключение подтвердило наличие роговых масс в материале.



Рисунок 1. КТ-исследование пациентки (коронарная проекция). В костной части правого наружного слухового прохода визуализируется дефект в виде костного канала (отмечен стрелкой)

Учитывая результаты дообследования, выставлен заключительный диагноз: Острый двусторонний верхнечелюстной синусит, реконвалесцент. ВПР: аномалия развития первой жаберной щели по типу удвоения наружного слухового прохода, вторичная холестеатома. Искривление носовой перегородки.

По окончании курса противовоспалительного лечения и купирования реактивных явлений в правом НСП девочка выписана из ЛОР-отделения с рекомендацией консультации челюстно-лицевого хирурга.

Описанная аномалия относится к аномалии первой жаберной щели II типа (по Work-Proctor, 1963) – удвоение НСП и вторичной холестеатомы на этом фоне. Аномалии первой жаберной щели – относительно редкие врожденные пороки развития головы и шеи, составляющие менее 10% всех жаберных аномалий. Аномалии второй жаберной щели (врожденные боковые кисты шеи) встречаются, как правило, чаще [1,7]. Данный случай интересен тем, что у пациентки имелась множественная аномалия развития жаберного аппарата: аномалия вторых жаберных щелей (с двух сторон) – боковые кисты шеи, по поводу которых она была прооперирована ранее (по данным анамнеза), а также удвоение НСП, – гораздо более редкая патология первой жаберной щели. При этом разница по времени, когда проявились и были выявлены данные аномалии, составила почти 10 лет. Таким образом, нарушения эмбриогенеза могут проявляться в любом возрасте, под «маской» хронических заболеваний и даже опухолей. Комплексный подход к диагностике позволит установить правильный диагноз и выбрать адекватное лечение.

Литература

1. Детская оториноларингология: Руководство для врачей / под ред. М. Р. Богомилского, В. Р. Чистяковой: в 2 т. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – Т. I. – 660 с.: ил.

2. Джафек, Б. Секреты оториноларингологии / Б. Джафек, Э. Старк / пер. с англ. – М.; СПб.: Изд. БИНОМ Невский диалект, 2001. – 624 с.

3. Меркулова, Е. П. Орган слуха у детей: монография: в 2 ч. Ч. 1 / Е. П. Меркулова. – Минск: Тесей, 2010. – 246 с.: ил.

4. Холестеатома среднего уха: определение, вопросы классификации и этиопатогенеза (краткий обзор литературных данных). Часть I / М. И. Аникин [и др.] // Российская оториноларингология. – 2016. – № 3 (82). – С. 115–124.

5. Шувалов, С. М. Синдром первой жаберной дуги – особенности формирования и проявления в челюстно-лицевой области / С. М. Шувалов // Экспериментальна та клінічна стоматологія. – 2018. – № 2(3). – С. 34–38. – Режим доступа: <https://ecd.knmu.edu.ua/article/download/94/87>. – Дата доступа: 16.04.2023.

6. Янфаза, Парвиз. Хирургическая анатомия головы и шеи / Парвиз Янфаза [и др.] / пер. с англ. – М.: Изд. Панфилова, 2014. – 896 с.

7. Goudakos, John K. Duplication of the External Auditory Canal: Two Cases and a Review of the Literature / John K. Goudakos [et al.] // Case Rep Otolaryngol. – 2012. – Nov. 19. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507044/>. – Дата доступа: 12.04.2023.

8. Chan, Dylan K. Congenital aural atresia and first branchial cleft anomalies: Cholesteatoma and surgical management / Dylan K. Chan, Elizabeth N. Liao // Laryngoscope Investigative Otolaryngology. – 2022. – Vol. 7, Issue 3. – P. 863–869. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lio2.793>. – Дата доступа: 13.04.2023.

9. Chaouki, A. Atypical first branchial cleft fistula: A case report / A. Chaouki [et al.] // Int J Surg Case Rep. – 2021. – Jan. – P. 159–161. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352445/>. – Дата доступа: 15.04.2023.

References

1. Detskaya otorinolaringologiya: Rukovodstvo dlya vrachej / pod red. M. R. Bogomil'skogo, V. R. Chistyakovoj: V dvukh tomakh. – M.: OAO «Izdatel'stvo «Medicina», 2005. – T. I. – 660 s.: il.

2. Dzhafeek, B. Sekrety` otorinolaringologii / B. Dzhafeek, E. Stark / per. s angl. – M.; SPb.: Izd. BINOM Nevskij dialekt, 2001. – 624 s.

3. Merkulova, E. P. Organ slukha u detej: monografiya: v 2 ch. Ch. 1 / E. P. Merkulova. – Minsk: Tesej, 2010. – 246 s.: il.

4. Kholesteatoma srednego ukha: opredelenie, voprosy` klassifikaczii i e`tiopatogeneza (kratkij obzor

literaturny`kh danny`kh). Chast` I / M. I. Anikin [et al.] // Rossijskaya otorinolaringologiya. – 2016. – № 3(82). – S. 115–124.

5. Shuvalov, S. M. Sindrom pervoj zhabernoj dugi – osobennosti formirovaniya i proyavleniya v chelyustno-liczevoj oblasti / S. M. Shuvalov // Eksperimentalna ta klinichna stomatologiya. – 2018. – № 2(3). – S. 34–38. – Access of mode: <https://ecd.knmu.edu.ua/article/download/94/87>. – Access of date: 16.04.2023.

6. Yanfaza, Parviz. Khirurgicheskaya anatomiya golovy` i shei / Parviz Yanfaza [et al.] / per. s angl. – M.: Izd. Panfilova, 2014. – 896 s.

7. Goudakos, John K. Duplication of the External Auditory Canal: Two Cases and a Review of the Literature / John K. Goudakos [et al.] // Case Rep Otolaryngol. – 2012. – Nov. 19. – Access

of mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507044>. – Access of date: 12.04.2023.

8. Chan, Dylan K. Congenital aural atresia and first branchial cleft anomalies: Cholesteatoma and surgical management / Dylan K. Chan, Elizabeth N. Liao // Laryngoscope Investigative Otolaryngology. – 2022. – Vol. 7, Issue 3. – P. 863–869. – Access of mode: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lio2.793>. – Access of date: 13.04.2023.

9. Chaouki, A. Atypical first branchial cleft fistula: A case report / A. Chaouki [et al.] // Int J Surg Case Rep. – 2021. – Jan. – P. 159–161. – Access of mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352445>. – Access of date: 15.04.2023.

Поступила 08.12.2023 г.

А. Н. Стожаров, В. В. Хрусталев, О. В. Дунай

ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ СРЕДИ ЖЕНЩИН, ОБЛУЧЕННЫХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ЗА СЧЕТ ИНКОРПОРАЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАДИОАКТИВНОГО ЙОДА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
ООО «Комфарм»*

В настоящей публикации анализируется в отдаленном периоде патология эндокринной системы у женщин, которые в апреле 1986 года были беременны и в результате аварии на ЧАЭС получили облучения за счет инкорпорации радиоактивного йода. Группой сравнения служили женщины, проживающие в том же регионе Беларуси, но у которых беременность наступила после распада радиоизотопа йода. Возраст женщин в обеих группах в момент беременности составлял 22–24 года, срок беременности 21–23 недели. За счет инкорпорации радиоактивного йода была сформирована средняя поглощенная доза на орган 60–80 мГр. Заболеваемость эндокринной системы у женщин была выражена, в основном, за счет заболеваний щитовидной железы, нарушений питания и обмена веществ (ожирение). Кумулятивная заболеваемость в основной группе мало чем отличалась от заболеваемости в группе сравнения. На основании приведенных данных делается вывод о нерадикационной природе выявленной патологии, которую можно связать с избытком стабильного йода за счет его поступления с продуктами питания и применения во время беременности йодосодержащих лекарственных препаратов.

Ключевые слова: радиоактивный йод, щитовидная железа, патология эндокринной системы, йодосодержащие лекарственные препараты.

A. N. Stojarov, V. V. Khrustalev, O. V. Dunai

PATHOLOGY OF THE ENDOCRINE SYSTEM AMONG WOMEN IRRADIATED DURING PREGNANCY DUE TO INCORPORATION OF RADIOACTIVE IODINE BY THE THYROID GLAND

This publication analyzes the long-term pathology associated with thyroid function in women who were pregnant in April 1986 and, as a result of the Chernobyl accident, received radiation due to the incorporation of radioactive iodine. The comparison group consisted of women living in the same region of Belarus, but whose pregnancy occurred after the decay of the iodine radioisotope. The age of women in both groups at the time of pregnancy was 22–24 years, the gestation period was 21–23 weeks. Due to the incorporation of radioactive iodine, an average absorbed dose of 60–80 mGy was generated. The incidence of endocrine system diseases in women was expressed mainly due to diseases of the thyroid gland, nutritional and metabolic disorders (obesity). The cumulative incidence in the main group was not much different from the incidence in the comparison group. Based on the data presented, a conclusion is made about the non-radiation nature of the identified pathology, which can be associated with an excess of stable iodine due to its intake from food and the use of iodine-containing medications during pregnancy.

Key words: radioactive iodine, thyroid gland, pathology of the endocrine system, iodine-containing drugs.

Данной публикацией мы продолжаем серию исследований, посвященных анализу патологии различных органов и систем у женщин, которые в апреле-мае 1986 года находились на разных стадиях беременности и получили облучение щитовидной железы за счет инкорпорации радиоактивного йода ($I-131$) от радиоактивного облака, выброшенного в результате аварии на ЧАЭС. Группа беременных женщин была взята для исследования по двум причинам. Во-первых, беременность характеризуется у женщины напряжением всех систем организма, обеспечивающих развитие и рост будущего ребенка. И именно это напряжение во многом может раскрывать механизм действия данного фактора. Во-вторых, большой интерес представляет собой изучение состояния здоровья женщин, а также заболеваемость в течении отдаленных промежутков времени рожденных от них детей. Ранее нами была проанализирована заболеваемость упомянутых выше женщин с 1986 по 2017 годы в отношении патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [1, 2], органов дыхания [3], нервной системы [4], пищеварительной системы [5]. Были получены интересные данные о фазном характере заболеваемости, дозовой зависимости эффектов, что указывает на центральную, интегрирующую роль щитовидной железы в реализации эффектов радиации на организм человека в возникновении общесоматической патологии.

В настоящей работе нами осуществлен анализ патологии со стороны эндокринной системы у женщин, облученных радиоактивным йодом по время их беременности, в сравнении с женщинами, которые не подвергались радиационному воздействию.

Материалы и методы

В исследования были взяты женщины, которые в первые дни после аварии на Чернобыльской АЭС находились на раз-

ных стадиях беременности и проживали на территории Столинского района Брестской области. Сразу после аварии через этот район прошло радиоактивное облако, которое помимо широкого набора радионуклидов содержало изотопы йода ($I-131$, $I-133$ и др.), которые ингаляционно и перорально поступали в организм жителей, накапливались в щитовидной железе и формировали, тем самым, различную по величине поглощенную дозу на этот орган. В когорту этих женщин вошла 221 жительница Столинского района Брестской области.

В качестве группы сравнения в исследование включали женщин из того же Столинского района Брестской области, беременность которых была зафиксирована позже, т. е. в 1987 году. Из-за короткого периода полураспада $I-131$ (8 суток) через год, т. е. в 1987 году йода в окружающей среде уже почти не было и на беременных женщин он не воздействовал. Однако одинаковые условия проживания на территории Столинского района, одинаковое радиационное воздействие от загрязненной местности, их социальный статус служили хорошими условиями для выбора контрольной группы. В группу сравнения было включено 40 женщин.

Данные по заболеваемости были получены из Государственного регистра лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. В работе использовали только данные уточненных диагнозов по первичной заболеваемости.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью прикладных компьютерных программ Статистика 10,0 (StatSoft. Inc, США) и SigmaPlot 12,5 (Systat Software Inc., Германия).

Результаты собственных наблюдений и их обсуждение

В исследуемой когорте женщин, получивших облучение радиоактивным йодом и у которых впоследствии выявлялись за-

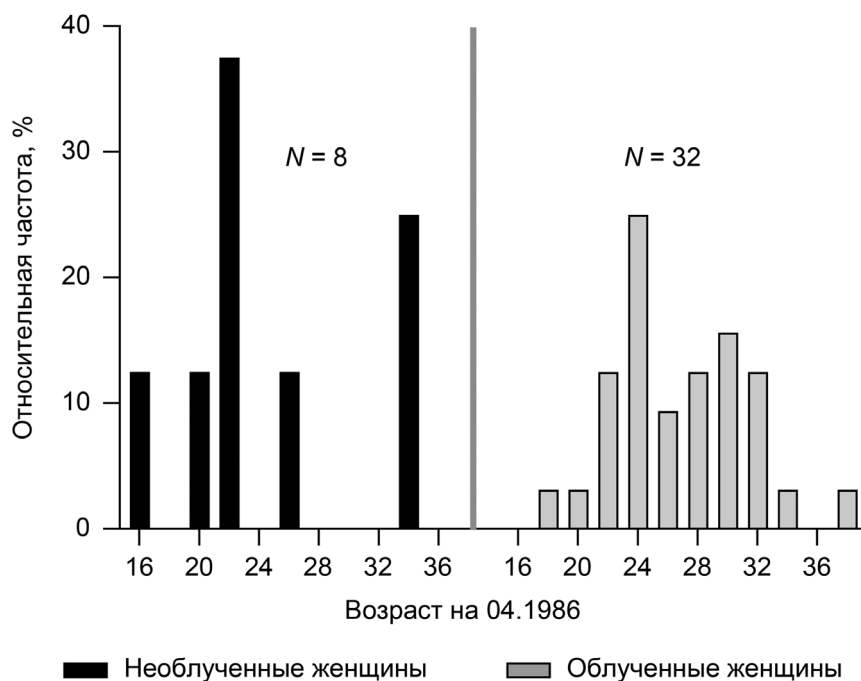


Рисунок 1. Распределение по возрасту беременных женщин контрольной (необлученные индивидуумы) и основной группы (облученные женщины)

болевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (класс E00-E90 по МКБ-10), было зарегистрировано 32 случая этой патологии, что составляет 14,5 % от общего числа заболевших. На рисунке 1 представлен возрастной состав исследуемой и контрольной групп женщин.

Доминирующий возраст женщин основной группы, т. е. тех из них, которые получили дозу облучения на ЩЖ, составлял 24 года. Напротив, в контрольной группе преобладали беременные в возрасте 22 лет, хотя разницу в возрасте нельзя признать критической.

Женщины из выбранной нами когорты в момент аварии на ЧАЭС (апрель 1986 года) находились на разных сроках беременности. Известно, что эти периоды связаны с определенными этапами развития плода, что может приводить к различной чувствительности к действию радиационного фактора. Особенно это касается первого и второго триместра беременности, когда происходит закладка органов у будущего ребенка и еще не функциони-

рует собственная ЩЖ. В этой связи необходимо было проанализировать сроки беременности в основной и контрольных группах (рисунок 2). Как видно, средний срок беременности в основной и контрольной группах существенно не различался и составлял 21–23 недели.

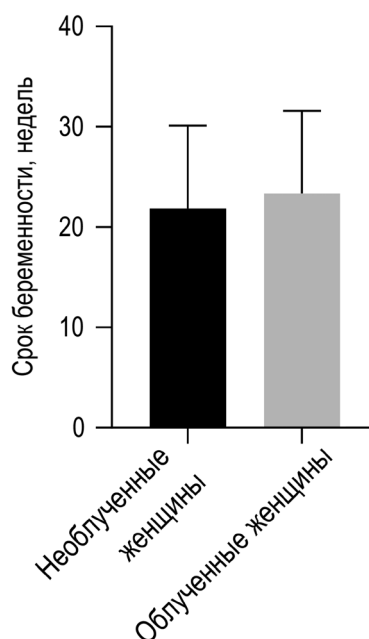


Рисунок 2. Сроки беременности на апрель 1986 года женщин основной группы и контрольной групп (на апрель 1987 года)

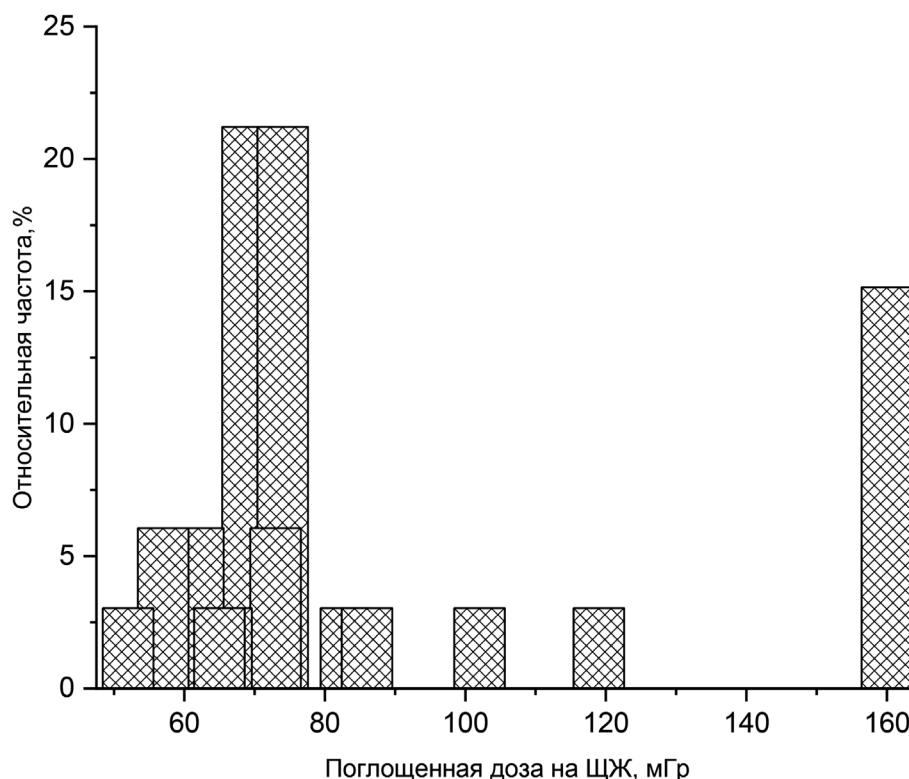


Рисунок 3. Распределение поглощенных доз на ЩЖ беременных женщин на момент аварии на ЧАЭС

Распределение поглощенных доз на щитовидную железу беременных женщин, показано на рисунке 3. Основной диапазон доз находился в пределах 60–80 мГр и только пятая часть женщин характеризовались значительно большими по значению поглощенными дозами (>80 мГр).

Анализ кумулятивной заболеваемости эндокринной патологией показал, что динамика процесса как в группе облученных, так и необлученных женщин за период времени 1996–2012 годы почти одинаковы (рисунок 4).

Известно, что в указанном классе заболеваний значится не только эндокринная патология, но и расстройства питания и нарушения обмена веществ. Анализ показал, что распределение разных видов патологии между двумя группами различно (рисунок 5, а и б). Однако можно заметить, что в обоих случаях велика доля заболеваний, которые связаны с нарушением

обмена веществ, т. е. с ожирением (Е66). Можно предположить, что последняя группа патологии может и не иметь отношения к действию радиационного фактора. В пользу этого могут свидетельствовать литературные данные, которые говорят о неопределенности эффекта, т. е. является ли воздействие тиреоидных гормонов на процесс ожирения доминирующим или, наоборот, ожирение отражается на функциях щитовидной железы [6]. В наших предыдущих исследованиях была предположена роль дисбаланса гормонов щитовидной железы в возникновении патологии в зависимости от активности тех или иных генов тиреоцитов. Однако однотипный эффект в отношении доминирования ожирения в структуре заболеваемости вряд ли можно связать с действием радиационного фактора. Тем не менее, можно ожидать, что эта патология способна вносить свою корреляцию в структуру заболеваемости когорты. В этой связи на следую-

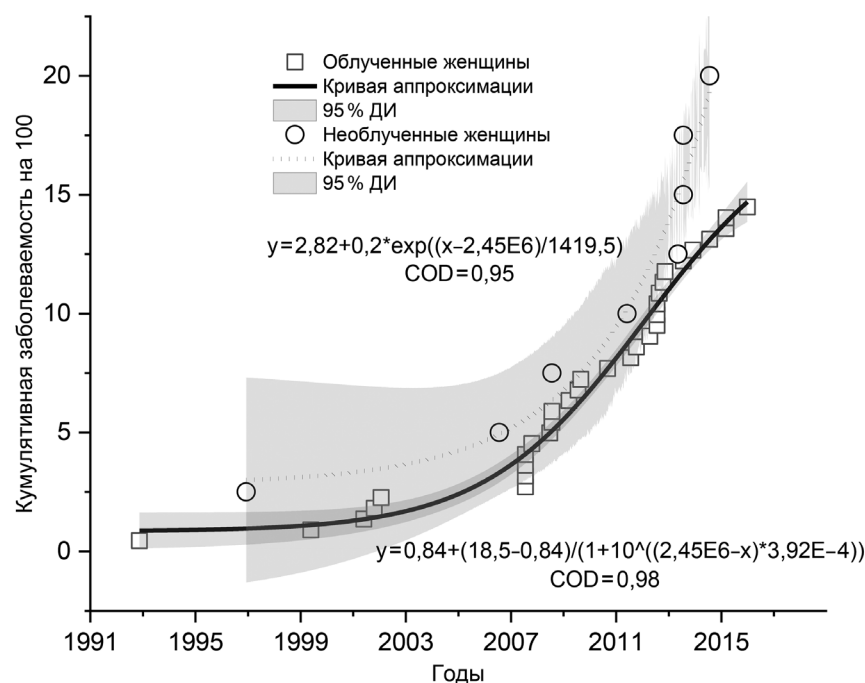


Рисунок 4. Кумулятивная заболеваемость эндокринной патологией в группе облученных и необлученных беременных женщин

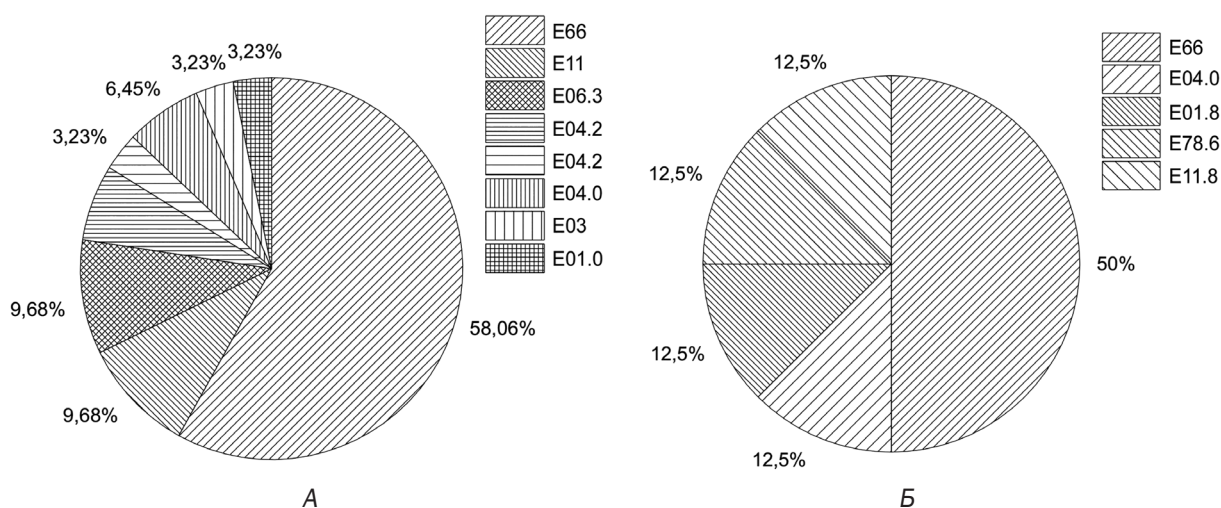


Рисунок 5. Структура заболеваемости облученных (А) и необлученных беременных женщин (Б)

щем этапе работы нами была проанализирована кумулятивная заболеваемость обеих групп женщин без учета вклада ожирения (рисунок 6).

Очевидно, что динамика заболеваемости в обеих группах схожа. Несколько более высокие показатели заболеваемости в группе необлученных женщин не являются статистически значимыми. При детальном анализе становится очевидным, что из других видов тиреоидной патологии

в обеих группах исследуемых женщин регистрируются нетоксический зоб (E04) и другие болезни щитовидной железы, связанные с недостаточностью йода (E01). Следовательно, можно сделать предварительное заключение о нерадиационной природе наблюдаемой заболеваемости жителей Столинского района. В тоже время, причиной описанных изменений не может являться эндемичность района по содержанию стабильного йода в окружающей

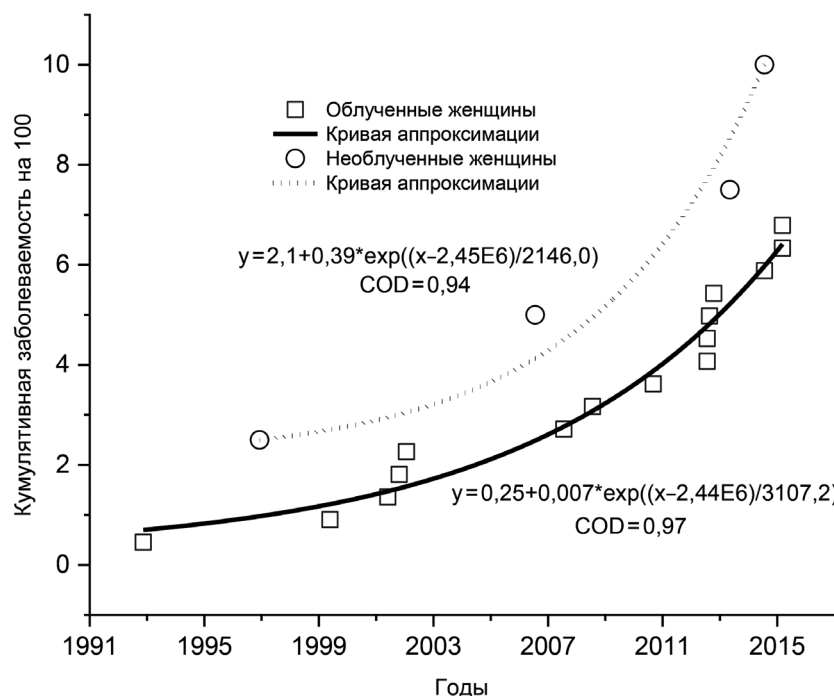


Рисунок 6. Кумулятивная заболеваемость облученных и необлученных беременных женщин без вклада индивидуумов с ожирением (Е66 по МКБ-10)

среде с недостаточным поступлением его в организм жителей, так как согласно имеющимся данным в Беларуси преодолен дефицит этого микроэлемента [7]. Более того, имеются данные об избыточности по-

требления йода населением Беларуси [8]. Данное обусловлено значительными масштабами йодирования продуктов питания и применением добавок в животноводстве [9]. Этому может способствовать

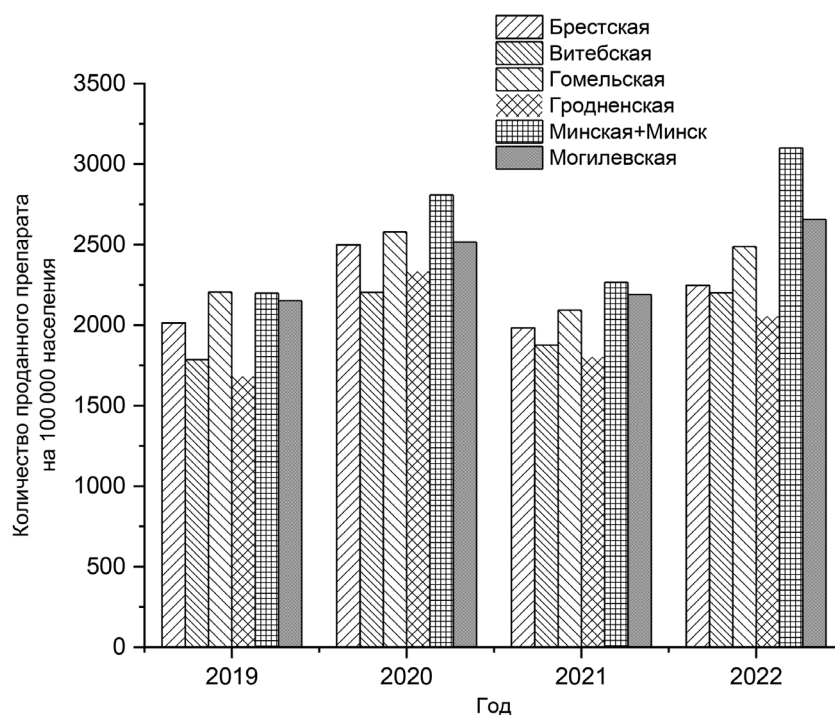


Рисунок 7. Продажи в областях Беларуси Йодомарин® 200 (0,2 мг × 100), Йодомарин® 200 (0,2 мг × 50) и Йодомарин® 100 (0,1 мг × 10)

и применение йодсодержащих лекарственных препаратов, среди которых особой популярностью у населения пользуется Йодомарин® (производство компании «Берлин-Хеми/Менарини»). В каждой таблетке этого средства содержится 50, 100 или 200 мкг калия йодида, что позволяет полностью обеспечить суточную потребность детского и взрослого организма в этом микроэлементе. Его используют не только для лечения заболеваний щитовидной железы, но и для профилактики йододефицитных состояний [10]. Широко применяется он с профилактической целью при беременности. Нами проанализировано потребление за последние годы этого препарата в областях Беларуси, в том числе и в Брестской области (рисунок 7).

Как видно из представленных данных, потребление этого препарата в Брестской области несколько выше, чем в Витебской и Гродненской областях. Вполне возможно, что в условиях упомянутого выше ликвидированного йододефицита, а также применения этого препарата при беременности будут формироваться условия, способные вести к отсроченному во времени росту патологии щитовидной железы, что мы и наблюдаем в наших исследованиях.

Таким образом, радиационное воздействие во время беременности за счет инкорпорации радиоактивного йода, как это ни парадоксально, не оказывает существенного воздействия на структуру и динамику роста заболеваний щитовидной железы в отличие от таковых для других систем организма.

Литература

1. Stojarov, A. N., Khrustalev V. V. Cardiovascular Pathology in Women Who Received Radioactive Iodine Exposure During Pregnancy as a Result of the Chernobyl Accident // Biomed. J. Sci & Tech Res. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 20320–29328.

2. Stojarov, A. N., Khrustalev V. V. Essential Hypertension after Radiation Exposure // JSM Environmental Science & Ecology. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 1–5.

3. Stojarov, A. N., Khrustalev V. V. Delayed Consequences of the Radiactive Iodine Intake by Pregnant Women from the Site of Respiratory System // Am. J. of Biomedical Science and Research. – 2021. – Vol. 15, № 2. – P. 208–214.

4. Stojarov, A. N., Khrustalev V. V. Delayed Pathology of the Nervous System in Women exposed to Radioactive Iodine During Pregnancy and their Children // Am. J. of Biomedical Science and Research. – 2023. – Vol. 19, 5. – P. 567–569.

5. Stojarov, A. N., Khrustalev V. V. Gastrointestinal Pathology in the Long-Term Period after Chernobyl Accident in Women exposed to Radioactive Iodine During Pregnancy // Am. J. of Biomedical Science and Research. – 2023. – Vol. 19, № 6. – P. 733–736.

6. Reinehr, Thomas. Obesity and thyroid function // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2010. – Vol. 316, № 2. – P. 165–171.

7. Мохорт, Т. В., Коломиец Н. Д., Петренко С. В., Федоренко Е. В., Мохорт А. Г. Динамический мониторинг йодной обеспеченности в Беларуси: результаты и проблемы // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 170–179.

8. Яблонская, И. В., Жаворонок С. В., Стожаров А. Н. Оценка уровня и структур патологии щитовидно железы в условиях преодолённого йододефицита // Медицинский журнал. – 2020. – № 3. – С. 120–125.

9. Щеплягина, Л. А., Надеждин Д. С., Храмов П. И., Сотникова Е. Н. Йодный дефицит и интеллектуальное развитие детей: возможности коррекции // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 82.

References

1. Stojarov, A. N., Khrustalev V. V. Cardiovascular Pathology in Women Who Received Radioactive Iodine Exposure During Pregnancy as a Result of the Chernobyl Accident // Biomed. J. Sci & Tech Res. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 20320–29328.

2. Stojarov, A. N., Khrustalev V. V. Essential Hypertension after Radiation Exposure // JSM Environmental Science & Ecology. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 1–5.

3. Stojarov, A. N., Khrustalev V. V. Delayed Consequences of the Radiactive Iodine Intake by Pregnant Women from the Site of Respiratory System //

Am. J. of Biomedical Science and Research. – 2021. – Vol. 15, № 2. – P. 208–214.

4. Stojarov, A. N., Khrustalev V. V. Delayed Pathology of the Nervous System in Women exposed to Radioactive Iodine During Pregnancy and their Children // Am. J. of Biomedical Science and Research. – 2023. – Vol. 19, № 5. – P. 567–569.

5. Stojarov, A. N., Khrustalev V. V. Gastrointestinal Pathology in the Long-Term Period after Chernobyl Accident in Women exposed to Radioactive Iodine During Pregnancy // Am. J. of Biomedical Science and Research. – 2023. – Vol. 19, № 6. – P. 733–736.

6. Reinehr, Thomas. Obesity and thyroid function // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2010. – Vol. 316, № 2. – P. 165–171.

7. Mohort, T. V., Kolomiec N. D., Petrenko S. V., Fedorenko E. V., Mohort A. G. Dinamicheskij monitoring jednoj obespechennosti v Belarusi: rezul'taty i problem // Problemy endokrinologii. – 2018. – Vol. 64, № 3. – P. 170–179.

8. Yablonskaya, I. V., Zhavoronok S. V., Stozharov A. N. Ocenka urovnya i struktur patologii shchitovidno zhelezy v usloviyah preodolennogo jod-deficita // Medicinskij zhurnal. – 2020. – № 3. – P. 120–125.

9. Shcheplyagina, L. A., Nadezhdin D. S., Hramcov P. I., Sotnikova E. N. Jodnyj deficit i intellektual'noe razvitie detej: vozmozhnosti korrekcii // Russkij medicinskij zhurnal. – 2000. – № 1. – P. 82.

Поступила 24.11.2023 г.

Н. В. Строгая

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА НА СОСТОЯНИЕ МИЕЛОПОЭЗА И ТРОМБОЦИТОПОЭЗА У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Метотрексат является базисным препаратом в лечении ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Влияние метотрексата на систему кроветворения проявляется в виде ее угнетения, способствуя развитию апластической анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении.

Цель исследования состояла в изучении влияния метотрексата на состояние лейкоцитарного и мегакариоцитарного пула клеток у пациентов с ЮИА.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г.Минска. Исследование состояния гемопоэза было проведено у 82 детей с ЮИА, получавших только метотрексат. Группу сравнения составило 40 пациентов, которым был выставлен диагноз ЮИА, при этом общий анализ крови им был выполнен до начала терапии метотрексатом.

Результаты. Статистически значимые различия были выявлены как в мегакариоцитарном, так и в лейкоцитарном рядах. На фоне увеличения количества тромбоцитов до начала базисной терапии, отмечалось снижение среднего объема тромбоцитов ($p < 0,01$) и, соответственно, распределение тромбоцитов по объему ($p < 0,001$).

Изменения со стороны количества лейкоцитов (WBC) проявлялись в постепенном снижении количества лейкоцитов на фоне длительного приема метотрексата ($p < 0,001$).

Была выявлена средней силы отрицательная корреляционная связь между длительностью приема метотрексата и абсолютным числом палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и количеством моноцитов.

Заключение. Применение метотрексата у пациентов с ЮИА способствует достоверному снижению содержания тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, что обусловлено купированием воспалительного процесса. Длительность приема метотрексата не оказывала влияние на содержание лимфоцитов, базофилов.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, метотрексат, тромбоциты, лейкоциты.

N. V. Strohaya

THE EFFECT OF METHOTREXATE ON THE STATE OF MYELOPOIESIS AND THROMBOCYTOPOIESIS IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC ARTHRITIS

Methotrexate is the mainstay drug in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). The effect of methotrexate on the hematopoietic system manifests itself in the form of its inhibition, contributing to the development of aplastic anemia, leukopenia, neutropenia and thrombocytopenia.

The purpose of the study was to study the effect of methotrexate on the state of the leukocyte and megakaryocyte pool of cells in patients with JIA.

Material and methods. The study was carried out on the basis of the 2nd City Children's Clinical Hospital in Minsk. A study of the state of hematopoiesis was carried out in 82 children with JIA who received only methotrexate. The comparison group consisted of 40 patients who were diagnosed with JIA and had a complete blood count performed before starting methotrexate therapy.

Results. Statistically significant differences were identified in both the megakaryocyte and leukocyte series. Against the background of an increase in the number of platelets before the start of basic therapy, there was a decrease in the average volume of platelets ($p < 0.01$) and, accordingly, the distribution of platelets by volume ($p < 0.001$).

Changes in the white blood cell count (WBC) were manifested in a gradual decrease in the number of leukocytes during long-term use of methotrexate ($p < 0.001$).

Conclusion. The use of methotrexate in patients with JIA contributes to a significant decrease in the content of platelets, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, and monocytes, which is due to the relief of the inflammatory process. The duration of methotrexate administration did not affect the content of lymphocytes and basophils.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, methotrexate, leukocytes, platelets.

Метотрексат (далее – МТ) является базисным препаратом в лечении ювенильного идиопатического артрита (далее – ЮИА). При этом влияние МТ на состояние тромбоцитарного и лейкоцитарного звеньев гемопоэза у пациентов с ЮИА остается малоизученным. Непосредственно аутоиммунный воспалительный процесс при ЮИА способствует увеличению количества тромбоцитов, так как имеет место реактивный, вторичный тромбоцитоз [1]. При этом иммунная воспалительная реакция вызывает переход лейкоцитов из пристеночного (запасного) пула в системный кровоток [2]. Механизм действия МТ обусловлен его антиметаболическим действием, направленным на ингибирование дигидрофолатредуктазы, что способствует нарушению синтеза, репарации и репликации ДНК в первую очередь в наиболее чувствительных и активно пролиферирующих клетках костного мозга, слизистых оболочек полости рта и кишечника, злокачественных клетках. Влияние на систему кроветворения проявляется в виде ее угнетения, способствуя развитию апластической анемии, лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении. Согласно проведенным исследованиям [3], у пациентов с ЮИА наблюдается межиндивидуальная вариабельность concentra-

ций МТ в плазме крови, что проявляется различными изменениями в анализах крови. Так, по результатам двойных слепых исследований с участием пациентов взрослого возраста с ревматоидным артритом, которые принимали МТ перорально в низких дозах, было выявлено, что от 1 до 3 % случаев у пациентов отмечалась лейкопения, от 3 до 10 % тромбоцитопения [4]. Таким образом, исследование побочного влияния на состояние гемопоэза у детей с ЮИА является актуальным и малоизученным, что необходимо учитывать в лечении таких пациентов.

Цель исследования: изучить влияние МТ на состояние лейкоцитарного и мегакариоцитарного пула клеток у пациентов с ЮИА.

Материал и методы

Было обследовано 125 пациентов, которые находились на стационарном обследовании и лечении в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска с ЮИА и получали МТ. Из исследования было исключено 43 пациента, которые принимали комбинированную терапию с МТ (МТ + глюкокортикостероиды; МТ + генно-инженерный биологический препарат). Таким образом исследование состояния гемопоэза было проведено у 82 детей с ЮИА,

получавших только МТ. Средний возраст детей составил $10,1 \pm 0,4$ лет. Средняя длительность заболевания была $4,7 \pm 0,4$ лет. Группу сравнения составило 40 пациентов, которым был выставлен диагноз ЮИА, при этом общий анализ крови им был выполнен до начала терапии МТ. Данные группы были однородны по возрасту.

Исследование состояния тромбоцитарного звена и клеток лейкоцитарного ряда был выполнен на гематологическом анализаторе «Sysmex XS-800i» (Япония). Среди показателей тромбоцитов автоматически определялись следующие показатели: PLT – количество тромбоцитов в периферической крови ($\cdot 10^9/\text{л}$), MPV – средний объем тромбоцитов (в фл – фемтолитры), PDW – распределение тромбоцитов по объему (в фл), PCT – показатель тромбокриты (в %) и PLCR – количество гигантских (более 12 мкм в диаметре) тромбоцитов (в %). Клетки гранулоцитарного ряда исследовались по количеству лейкоцитов (WBC, $10^9/\text{л}$) и абсолютным количествам палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (NEUT *ben*, $10^9/\text{л}$; NEUT, $10^9/\text{л}$), лимфоцитов (LYMPH, $10^9/\text{л}$), моноцитов (MONO, $10^9/\text{л}$), эозинофилов (EOSIN, $10^9/\text{л}$) и базофилов (BASO, $10^9/\text{л}$).

В зависимости от длительности приема МТ пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу были включены пациенты с длительностью приема МТ $5,7 \pm 1,0$ месяцев (19 детей), 2-ю группу составило 35 пациентов с длительностью $3,3 \pm 0,3$ лет ($40,1 \pm 3,4$ месяцев). 3-я группа представлена 28 пациентами, принимавшими МТ $11,2 \pm 0,5$ лет ($133,9 \pm 5,7$ месяцев). Средняя длительность приема МТ для пациентов трех исследуемых групп составила $5,6 \pm 0,5$ лет ($67,7 \pm 6,1$ месяцев).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 13.0. Нормальность распределения переменных, проведенная по критериям Колмогорова–

Смирнова и Лиллиефорса и теста Шапиро–Уилка, показала их отличное от нормального распределения, в связи, с чем применялись методы непараметрической статистики сравнения двух независимых групп (U-критерий Манна–Уитни), сравнения нескольких независимых групп (H-критерий Краскелла–Уоллиса) и корреляционного анализа по Спирмену (*r*). Результаты представлены в виде медианы и межквартильным размахом в формате Me (Q25 %; Q75 %). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании различий между группой сравнения (не получавших МТ) и группой пациентов, получающих базисную терапию МТ, были выявлены статистически значимые различия как в megakaryocytic, так и в лейкоцитарном рядах (таблица 1).

Общий анализ крови в группе сравнения пациентов (не получавших Метотрексат до начала базисной терапии) характеризовался более высоким содержанием тромбоцитов, лейкоцитов. Статистически значимые различия также были выявлены и в лейкоцитарной формуле: пациенты до начала базисной терапии имели более высокие значения нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. На фоне увеличения количества тромбоцитов до начала базисной терапии, отмечалось снижение среднего объема тромбоцитов ($p < 0,01$) и, соответственно, распределения тромбоцитов по объему ($p < 0,001$). Такие изменения можно объяснить тем, что повышение количества тромбоцитов и клеток гранулоцитарного ряда было обусловлено воспалительным иммунным процессом, что с течением времени на фоне приема базисной терапии было статистически достоверно купировано.

В таблицах 2 и 3 представлена динамика некоторых показателей общего анализа

Таблица 1. Изменения показателей общего анализа крови у детей исследуемых групп до и после приема МТ, Ме (Q25; Q75)

Показатели	Группа сравнения (до приема МТ) (n = 40)	Группа, получавшая МТ (n = 82)	Достоверность различий (U; p)
PLT, 10 ⁹ /л	333,5 (288,5; 428,0)	287,0 (248,0; 341,0)	938,0; <0,001
PDW, фл	8,9 (8,2; 9,65)	10,5 (9,4; 11,6)	731,0; <0,001 ¹
MPV, фл	9,2 (8,65; 9,9)	9,8 (9,3; 10,3)	994,5; <0,01 ¹
PLCR, %	17,0 (12,75; 22,1)	22,1 (18,6; 26,2)	930,0; <0,01 ¹
PCT, %	0,33 (0,28; 0,39)	0,28 (0,24; 0,33)	914,5; <0,01 ¹
WBC, 10 ⁹ /л	7,87 (6,61; 9,87)	6,83 (5,52; 8,49)	1091,0; <0,01 ¹
NEUT ban., 10 ⁹ /л	0,12 (0,08; 0,2)	0,07 (0,06; 0,12)	1037,5; <0,01 ¹
NEUT segm., 10 ⁹ /л	3,62 (2,89; 4,82)	2,83 (2,1; 4,25)	1097,5; <0,01 ¹
LYMPH, 10 ⁹ /л	3,11 (2,45; 4,65)	2,69 (2,25; 3,36)	1238,5; 0,03 ¹
MONO, 10 ⁹ /л	0,65 (0,49; 0,84)	0,55 (0,43; 0,67)	1227,5; 0,02 ¹
EOSIN, 10 ⁹ /л	0,25 (0,15; 0,33)	0,16 (0,11; 0,28)	1314,5; 0,09
BASO, 10 ⁹ /л	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0; 1,0

Примечание. Здесь и далее – статистическая достоверность различий при $p < 0,05$.

Таблица 2. Изменения показателей тромбоцитарного ряда в зависимости от длительности приема МТ, Ме (Q25; Q75)

Показатели	До 1 года (n = 19)	1–5 лет (n = 35)	Свыше 5 лет (n = 28)	Влияние показателя (H; p)	Достоверность различий (U; p)
PLT, 10 ⁹ /л	293,0 (262,0; 359,0)	298,0 (253,0; 349,0)	269,5 (226,5; 314,0)	4,26; 0,1	$U_{1-2} = 331,5$; $p_{1-2} = 0,9$ $U_{1-3} = 190,5$; $p_{1-3} = 0,1$ $U_{2-3} = 354,5$; $p_{2-3} = 0,06$
PDW, фл	9,0 (8,3; 10,6)	10,6 (9,7; 11,6)	11,2 (10,1; 11,9)	9,96; <0,01 ¹	$U_{1-2} = 197,5$; $p_{1-2} = 0,01^1$ $U_{1-3} = 125,0$; $p_{1-3} < 0,01^1$ $U_{2-3} = 390,5$; $p_{2-3} = 0,2$
MPV, фл	9,3 (8,4; 9,8)	9,9 (9,4; 10,3)	10,0 (9,5; 10,3)	8,3; 0,02 ¹	$U_{1-2} = 196,5$; $p_{1-2} = 0,01^1$ $U_{1-3} = 138,0$; $p_{1-3} < 0,01^1$ $U_{2-3} = 439,0$; $p_{2-3} = 0,6$
PLCR, %	19,2 (11,9; 22,5)	23,5 (19,2; 26,2)	25,4 (19,9; 28,1)	8,4; 0,01 ¹	$U_{1-2} = 200,5$; $p_{1-2} = 0,02^1$ $U_{1-3} = 137,0$; $p_{1-3} < 0,01^1$ $U_{2-3} = 414,0$; $p_{2-3} = 0,4$
PCT, %	0,27 (0,23; 0,35)	0,29 (0,26; 0,33)	0,28 (0,24; 0,32)	2,4; 0,3	$U_{1-2} = 281,5$; $p_{1-2} = 0,4$ $U_{1-3} = 247,5$; $p_{1-3} = 0,8$ $U_{2-3} = 366,0$; $p_{2-3} = 0,1$

Таблица 3. Изменения показателей лейкоцитарного ряда в зависимости от длительности приема МТ, Ме (Q25; Q75)

Показатели	До 1 года (n = 19)	1–5 лет (n = 35)	Свыше 5 лет (n = 28)	Влияние показателя (H; p)	Достоверность различий (U; p)
WBC, $\cdot 10^9/\text{л}$	8,9 (7,59; 10,18)	6,88 (6,05; 8,49)	5,68 (4,89; 6,88)	24,3; <0,001 ¹	$U_{1-2} = 185,0$; $p_{1-2} < 0,01^1$ $U_{1-3} = 56,5$; $p_{1-3} < 0,001^1$ $U_{2-3} = 260,0$; $p_{2-3} < 0,01^1$
NEUT ban., $10^9/\text{л}$	0,1 (0,08; 0,2)	0,07 (0,06; 0,11)	0,06 (0,05; 0,09)	12,7; <0,01 ¹	$U_{1-2} = 213,0$; $p_{1-2} = 0,03^1$ $U_{1-3} = 117,5$; $p_{1-3} = 0,001^1$ $U_{2-3} = 334,0$; $p_{2-3} = 0,03^1$
NEUT segm., $10^9/\text{л}$	3,55 (2,78; 5,62)	2,9 (2,29; 4,25)	2,11 (1,92; 2,84)	12,9; < 0,01 ¹	$U_{1-2} = 229,5$; $p_{1-2} = 0,06$ $U_{1-3} = 112,5$; $p_{1-3} < 0,001^1$ $U_{2-3} = 319,0$; $p_{2-3} = 0,02^1$
LYMPH, $10^9/\text{л}$	2,7 (2,21; 4,33)	3,04 (2,42; 3,48)	2,50 (2,07; 2,75)	4,6; 0,09	$U_{1-2} = 305,5$; $p_{1-2} = 0,6$ $U_{1-3} = 214,0$; $p_{1-3} = 0,3$ $U_{2-3} = 330,5$; $p_{2-3} = 0,03^1$
MONO, $10^9/\text{л}$	0,77 (0,49; 0,92)	0,58 (0,5; 0,67)	0,47 (0,39; 0,56)	15,9; <0,001 ¹	$U_{1-2} = 236,0$; $p_{1-2} = 0,08$ $U_{1-3} = 108,0$; $p_{1-3} < 0,001^1$ $U_{2-3} = 267,0$; $p_{2-3} < 0,01^1$
EOSIN, $10^9/\text{л}$	0,26 (0,12; 0,45)	0,19 (0,13; 0,28)	0,12 (0,09; 0,16)	6,9; 0,03 ¹	$U_{1-2} = 267,5$; $p_{1-2} = 0,3$ $U_{1-3} = 162,0$; $p_{1-3} = 0,02^1$ $U_{2-3} = 329,5$; $p_{2-3} = 0,04^1$
BASO, $10^9/\text{л}$	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	1,8; 0,4	$U_{1-2} = 290,5$; $p_{1-2} = 0,5$ $U_{1-3} = 253,5$; $p_{1-3} = 0,8$ $U_{2-3} = 449,5$; $p_{2-3} = 0,6$

крови у детей с ЮИА по сравнению с длительностью приема МТ.

По результатам исследования установлено влияние длительности приема метотрексата на показатели, характеризующие размеры и объем тромбоцитов. При этом

отсутствует влияние на изменение количества тромбоцитов. Только у 1 пациента была отмечена тромбоцитопения и у 3-х пациентов выявлен тромбоцитоз, который носил вторичный, реактивный характер. Изменение объема тромбоцитов (MPV)

также зависело от длительности приема МТ ($p = 0,02$). Уменьшение объема тромбоцитов было выявлено у 19,5 % ($n = 16$) пациентов, в то время как увеличение объема отмечено только у 2,4 % ($n = 2$) пациентов. На первом году лечения уменьшение объема выявлялось чаще 52,6 % ($p < 0,01$). Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) (гетерогенность популяции тромбоцитов по размеру) также имела зависимость от длительности приема МТ и характеризовалась увеличением длины с увеличением длительности приема МТ ($p < 0,01$). Косвенно увеличение данного показателя свидетельствует о высокой степени агрегации тромбоцитов. Отмечено снижение PDW в 69,2 % случаев на первом году и в 30,8 % при приеме до 5 лет ($p = 0,01$). Увеличение количества тромбоцитов размером более 12 мкм (гигантских) (показатель PLCR) было выявлено лишь у 2-х пациентов. Статистически значимого влияния на тромбоциты длительности приема МТ выявлено не было. Таким образом, с увеличением длительности приема МТ у пациентов с ЮИА происходило увеличение объема и размеров тромбоцитов, что было обусловлено купированием воспалительного процесса, без достоверного увеличения количества тромбоцитов.

Также статистически значимые влияния оказывала длительность приема МТ как на количество лейкоцитов, так и на гранулоцитарный и агранулоцитарный ряды клеток крови (таблица 3).

Изменения со стороны количества лейкоцитов (WBC) проявлялись в постепенном снижении количества лейкоцитов на фоне длительного приема МТ ($p < 0,001$). При этом лейкопения была выявлена у 7,3 % пациентов, из них у 5 пациентов при приеме препарата более 5 лет. Лейкоцитоз был выявлен у 14,6 % пациентов 1-й группы, среди 3,7 % детей из 2-й группы и не обнаружен у пациентов из 3-й группы,

что свидетельствует о том, что МТ оказывал эффективность в купировании и лечении воспалительного процесса при ЮИА. Изменения показателей нейтрофильного ряда клеток характеризовались статистически значимыми различиями во всех трех исследуемых группах: уменьшение абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов было отмечено во всех группах и зависело от длительности приема МТ ($p < 0,01$). В отличие от палочкоядерных, абсолютное число сегментоядерных нейтрофилов имело значимое снижение к 5 году исследования ($p < 0,01$). Изменения абсолютного числа эозинофилов также зависели от длительности приема МТ и характеризовались значимым снижением ($p = 0,03$). На количество базофилов длительность лечения МТ влияния не оказывала. Длительность приема МТ по-разному оказывала влияние на агранулоцитарный ряд клеток крови. С одной стороны, с увеличением длительности времени приема МТ уменьшалось абсолютное число моноцитов ($p < 0,001$), а с другой стороны, отсутствовало изменение количества лимфоцитов ($p = 0,09$). Лимфоцитоз выявлен у 15,9 % пациентов: у 5 пациентов из 1-й группы, у 6 – 2-й группы и среди 2 детей из 3-й группы исследования. Лимфопения отмечена у 3 пациентов. Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что МТ оказывал влияние на лейкоцитарное звено, влияя как на гранулоциты (в большей степени на нейтрофильный ряд), так и на агранулоциты (преимущественно на моноцитарный ряд). Данное влияние заключалось в постепенном снижении абсолютного количества нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и общего количества лейкоцитов.

Проведенный корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 4, выявил слабую положительную статистически значимую корреляционную связь между длительностью приема МТ

Таблица 4. Результаты корреляционных связей между длительностью приема МТ и некоторыми показателями общего анализа крови (R; p)

Показатели	Значение (R; p)
PLT, 10 ⁹ /л	-0,16; 0,2
PDW, фл	0,32; <0,01 ¹
MPV, фл	0,25; 0,02 ¹
PLCR, %	0,27; 0,02 ¹
PCT, %	-0,03; 0,8
WBC, 10 ⁹ /л	-0,54; <0,001 ¹
NEUT ban., 10 ⁹ /л	-0,38; <0,001 ¹
NEUT segm., 10 ⁹ /л	-0,36; <0,001 ¹
LYMPH, 10 ⁹ /л	-0,25; 0,03 ¹
MONO, 10 ⁹ /л	-0,46; <0,001 ¹
EOSIN, 10 ⁹ /л	-0,23; 0,03 ¹
BASO, 10 ⁹ /л	0,03; 0,8

и средним объемом тромбоцитов (MPV), количеством гигантских тромбоцитов (PLCR), средней силы положительную корреляционную связь с шириной распределения тромбоцитов по объему (PDW).

Слабая отрицательная корреляционная связь выявлена между абсолютным количеством лимфоцитов, эозинофилов и длительностью лечения МТ. Средней силы отрицательная корреляционная связь имела между длительностью приема МТ и абсолютным числом палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и количеством моноцитов.

Применение МТ у пациентов с ЮИА способствует достоверному снижению содержания тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов, что обусловлено купированием воспалительного процесса.

Увеличение длительности применения МТ способствует морфологическим изменениям тромбоцитов: увеличению размера и объема.

Длительность приема МТ не оказывала влияние на содержание лимфоцитов, базофилов.

Установлена достоверная умеренная корреляционная связь между приемом МТ и количеством лейкоцитов, моноцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, шириной тромбоцитов.

Литература

1. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов (лекция для практикующих врачей) / Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, Е. В. Бурнашева [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 3. – С. 114–123. – doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-114-123.
2. *Pädiatrische Rheumatologie*. 2 Auflage / [edited by] N. Wagner, G. Denneker. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2014. – P. 564.
3. Ferrara, G. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting / G. Ferrara [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2018. – Vol. 11. – P. 46. – doi: 10.1186/s12969-018-0255-8.
4. ten Wolde, S., Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis / S. ten Wolde [et al.] // *Lancet*. – 1996. – Vol. 10, № 347. – P. 347–352. – doi: 10.1016/s0140-6736(96)90535-8.

References

1. *Differential diagnosis of thrombocytosis* (lecture for practitioners) / Yu. V. Shatokhin, I. V. Snezhko, E. V. Burnasheva [et al.] // *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. – 2023. – T. 4, № 3. – С. 114–123. – doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-114-123.
2. *Pädiatrische Rheumatologie*. 2 Auflage / [edited by] N. Wagner, G. Denneker. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2014. – P. 564.
3. Ferrara, G. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting / G. Ferrara [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2018. – Vol. 11. – P. 46. – doi: 10.1186/s12969-018-0255-8.
4. ten Wolde, S., Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis / S. ten Wolde [et al.] // *Lancet*. – 1996. – Vol. 10, № 347. – P. 347–352. – doi: 10.1016/s0140-6736(96)90535-8.

Поступила 01.12.2023 г.

В. Я. Хрыщанович¹, Н. А. Роговой¹, Н. Я. Скобелева²,
О. В. Красько³

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
Клинический родильный дом Минской области²,
Объединенный институт проблем информатики
Национальной академии наук Беларуси³

Цель. Провести оценку исходов беременности и родов у женщин с варикозной болезнью в условиях пандемии COVID-19.

Материал и методы. В исследование были включены 68 беременных женщин, 38 из которых использовали компрессионные чулки (основная группа), 30 пациенток вошли в группу сравнения. В процессе наблюдения 8/38 (21 %) пациенток из основной группы и 9/30 (30 %) пациенток из группы сравнения перенесли инфекцию COVID-19. Всем пациенткам проводилось клинико-лабораторное, гинекологическое и ультразвуковое обследование. Первичными конечными точками исследования являлись возникшие осложнения беременности и родов со стороны матери. Вторичными конечными точками были патологические состояния и перинатальные показатели, связанные с плодом.

Результаты. Количество случаев преждевременных родов, нарушения маточно-плацентарного кровотока, многоводия, преэклампсии, гестационного сахарного диабета было больше в контрольной группе по сравнению с группой сравнения ($p > 0,99$). Дистресс плода развился в 2/30 (6,7 %) наблюдениях из группы сравнения родильниц ($p = 0,605$). Наибольшее количество детей (70–75 %), набравших 9 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, было зарегистрировано в основной группе. Сравнительный анализ беременных женщин с COVID-19 легкого течения и без анамнеза COVID-19 не обнаружил достоверного влияния коронавирусной инфекции на акушерские и перинатальные исходы.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии сопутствующей варикозной болезни на исходы беременности и родов. Полученные данные обосновывают целесообразность применения компрессионной терапии у беременных с варикозной болезнью.

Ключевые слова: гестация, варикозная болезнь, осложнения, исходы, лечение.

V. Y. Khryshchanovich, N. A. Rogovoy, N. Y. Skobeleva, O. V. Krasko

PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH VARICOSE VEINS IN A COVID-19 PANDEMIC

Objective. To evaluate pregnancy and labor outcomes in women with varicose veins in a COVID-19 pandemic.

Material and methods. Sixty-eight pregnant women were included in the study, 38 of whom used compression stockings (main group), and 30 patients were included in the comparison group. During follow-up, 8/38 (21 %) patients from the main group and 9/30 (30 %) patients from the comparison group had COVID-19 infection. All patients underwent clinical, laboratory, gynecologic, and ultrasound examinations. The primary

endpoints of the study were maternal complications of pregnancy and labor. Secondary endpoints were pathologic conditions and perinatal parameters related to the fetus.

Results. *The number of cases of preterm labor, utero-placental blood flow disorders, preeclampsia, and gestational diabetes mellitus was higher in the control group compared to the comparison group ($p > 0.99$). Fetal distress developed in 2/30 (6.7 %) observations from the comparison group of laboring women ($p = 0.605$). The highest number of infants (70–75 %) who scored 9 Apgar score at the 5th minute of life was recorded in the main group. Comparative analysis of pregnant women with mild COVID-19 and without COVID-19 found no significant effect of coronavirus infection on obstetric and perinatal outcomes.*

Conclusion. *The results of this study confirm the information about the adverse effect of concomitant varicose veins on the outcomes of pregnancy and childbirth. These findings support the rationale for the combined use of compression and phlebotropic pharmacological therapy in pregnant women with varicose veins.*

Key words: *gestation, varicose veins, complications, outcomes, treatment.*

Начиная с 2020 года, по мере накопления научных и клинических данных, пандемия COVID-19 привела к существенным изменениям в принципах ведения беременности у SARS-CoV-2-инфицированных женщин [1]. Вирус SARS-CoV-2 относится к высоко контагиозным патогенам и связан с широким спектром клинических проявлений – от легких неспецифических симптомов (лихорадки, сухого кашля, диареи, легкой одышки) до тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью, необходимостью механической вентиляции легких, шоком и полиорганной дисфункцией [2]. У взрослых пациентов с COVID-19 был отмечен рост количества тромботических и других сердечно-сосудистых осложнений, включая острое повреждение миокарда, кардиогенный шок и аритмии [3]. Распространенность коронавирусной инфекции в популяции беременных женщин отмечалась на уровне 14–15 %, при этом 50–90 % от всех случаев составляли асимптомные формы заболевания [4]. Удельный вес пациенток с тяжелым течением COVID-19 (преимущественно в третьем триместре беременности) был сравнительно небольшим, однако показатели летальности и частота встречаемости серьезных осложнений значительно возрастали [5].

С другой стороны, одной из значимых экстрагенитальных патологий у беремен-

ных является варикозная болезнь (ВБ), которая более чем в два раза повышает риск возникновения венозной тромбоэмболии в перинатальный период, связана с веноспецифическими симптомами и снижением качества жизни [6]. Кроме того, сопутствующая ВБ может быть сопряжена с увеличением количества акушерских осложнений, среди которых выделяют фетоплацентарную недостаточность, гипоксию плода, преэклампсию, преждевременные роды и незапланированные оперативные пособия [7]. Поэтому цель настоящего исследования заключается в оценке влияния инфекции SARS-CoV-2 на исходы беременности и родов у женщин с ВБ.

Материалы и методы

В настоящей публикации представлен субанализ сравнительного исследования, которое было направлено на определение эффективности градуированной эластической компрессии у беременных женщин с ВБ и одобрено независимым Этическим комитетом учреждения здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко» г. Минска (протокол № 4 от 11.03.2022). Изучаемая популяция пациенток находилась под наблюдением в течение 2 месяцев в учреждениях здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» и «4-я городская

клиническая больница им. Н. Е. Савченко» г. Минска.

В исследование были включены пациентки ($n = 68$) в возрасте 18–40 лет, которые подписали добровольное информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией «WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013», пересмотренной секретариатом Всемирной медицинской ассоциации 5 мая 2015 г. Критериями включения в исследование являлись: срок гестации более 12 и менее 25 недель, С1–С3 классы и симптомы первичной ВБ по классификации СЕАР [8]. Критериями исключения из исследования являлись: тромбоз глубоких вен, подтвержденная тромбофилия, ассоциированная с высоким риском тромбоза глубоких вен и посттромботического синдрома, тромбоз легочной артерии в анамнезе, применение эластической компрессии за 7 дней до включения в исследование, С4–С6 клинические классы ВБ по СЕАР, облитерирующие заболевания артерий и лимфатический отек, абсолютные противопоказания к выполнению физических упражнений, согласно рекомендациям Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG) [9].

Базовые терапевтические мероприятия включали: 10-минутные периоды отдыха в горизонтальном положении (на левом боку) после каждого часа пребывания пациенток неподвижно в положении стоя или сидя; создание возвышенного положения нижним конечностям во время ночного сна; безопасные физические упражнения (ходьбу, езду на велотренажере, плавание, йогу, легкую гимнастику, пилатес, бег трусцой) продолжительностью 30 минут не менее 5 раз в неделю; ножные ванны в течение 30 минут (при температуре воды $+26\text{ }^{\circ}\text{C}$... $+30\text{ }^{\circ}\text{C}$) и 15-минутный восходящий контрастный душ утром и вечером с перепадом температуры от $+35\text{ }^{\circ}\text{C}$

до $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ [10]. В качестве сопутствующей терапии некоторые пациентки получали назначенные ранее поливитаминные и минеральные комплексы, аспирин, гипотензивные и другие препараты, не влияющие на флебологический статус.

В группе лечения ($n = 38$) применялись компрессионные чулки 2 класса стандарта RAL-GZ387, Oeko-Tex Standart 100, ISO, CE в течение 8 ч ежедневно на протяжении минимум 2 месяцев. При определении индивидуального размера чулок учитывали следующие параметры: окружности надлодыжечной области, наиболее широкой части голени (икры), бедра на 5 см ниже ягодичной складки и длину от пятки до измерения на бедре. Пациентки получали устные и письменные инструкции о правилах использования медицинского трикотажа и ухода за ним. В течение всего периода наблюдения осуществляли ежедневный мониторинг (по телефону) регулярного ношения компрессионных чулок.

Первичными конечными точками исследования являлись возникшие осложнения беременности и родов со стороны матери: преэклампсия, нарушение маточно-плацентарного кровотока (МПК), преждевременный разрыв плодных оболочек, мало- и многоводие, гестационный сахарный диабет (СД), гипотония матки, срок родов, метод родоразрешения, объем кровопотери, длительность нахождения в стационаре. Вторичными конечными точками были патологические состояния и перинатальные показатели, связанные с плодом: дистресс, антенатальная гибель, рост, вес, наличие гипоксии, оценка по шкале Апгар, потребность в искусственной вентиляции легких, госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), длительность нахождения в стационаре.

В процессе наблюдения, между первым и вторым визитами, 8/38 (21 %) пациенток из основной группы и 9/30 (30 %) пациенток из группы сравнения перенесли

инфекцию COVID-19, клинические проявления которой характеризовались легкими респираторными симптомами (сухим кашлем, незначительной одышкой), лихорадкой, астенией. Инфицирование SARS-CoV-2 подтверждалась амбулаторно результатом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией назофарингеального мазка. У женщин-реконвалесцентов COVID-19 оценивали влияние инфекции SARS-CoV-2 на параметры, обозначенные в первичных и вторичных конечных точках исследования.

Статистический анализ

На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от соответствия или несоответствия вида распределения анализируемых показателей закону нормального распределения в расчетах использованы параметрические и непараметрические методы описательной статистики. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75], в случае нормального распределения – средним и стандартным отклонением в виде *m* (SD). Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Крускала-Уоллиса

для показателей, которые не подчинялись закону нормального распределения. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия χ^2 , использовался точный критерий Фишера. Все расчеты осуществляли в статистическом пакете R, версия 4.2. [R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>]. Уровень ошибки первого рода α был принят равным 0,05 для статистического вывода.

Результаты

Исходные акушерско-демографические и клинические характеристики пациенток отражены в таблице 1. Средние значения возраста, веса, роста и ИМТ, равно как сроков гестации, количества предыдущих беременностей, родов и продолжительности ВБ, в сравниваемых когортах не имели статистически значимых отличий. Длительность наблюдения до конечной точки в основной и контрольной группах составила 63 [61; 63] и 63 [56; 65] дня соответственно ($p = 0,892$).

Количество случаев преждевременных родов, нарушения МПК, многоводия, преэклампсии, гестационного СД было больше

Таблица 1. Исходные акушерско-демографические и клинические характеристики беременных женщин из сравниваемых групп (n = 68)

Показатель	Группа		p-значение
	основная (N = 38)	сравнения (N = 30)	
Возраст, лет, <i>m</i> ± SD	34,3 ± 3,7	32,8 ± 4,3	0,175 ^a
Исходный вес, кг, <i>m</i> ± SD	70,2 ± 12,4	74,8 ± 14	0,188 ^a
Рост, м, <i>m</i> ± SD	1,66 ± 0,05	1,67 ± 0,05	0,353 ^a
Индекс массы тела, кг/м ² , <i>m</i> ± SD	25,7 ± 5,2	26,8 ± 5,1	0,390 ^a
Срок гестации, недель, <i>m</i> ± SD	17 ± 3	17 ± 3	0,826 ^a
Количество беременностей, <i>n</i> , Me [Q25; Q75]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,743 ^b
Количество родов, <i>n</i> , Me [Q25; Q75]	1 [0; 2]	1 [1; 2]	0,782 ^b
Анамнез ВБ, лет, Me [Q25; Q75]	7 [5; 9]	7 [4; 9]	0,840 ^b

Примечание: ^a t-критерий; ^b критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Таблица 2. Осложнения беременности и родов со стороны матери

Показатель	Группа		p-значение
	основная (N = 38)	сравнения (N = 30)	
Преэклампсия, N (%)	1 (3,3)	2 (6,7)	>0,99
Срок родов (дней), Ме [Q25; Q75]	275 [271; 279]	275 [272; 282]	0,590
Преждевременные роды, N (%)	1 (3,3)	2 (6,7)	>0,99
Нарушение МПК, N (%)	1 (3,3)	5 (16,7)	0,205
Преждевременный разрыв плодных оболочек, N (%)	6 (20,0)	4 (13,3)	0,510
Кесарево сечение, N (%)	6 (20,0)	6 (20,0)	>0,99
Маловодие, N (%)	2 (6,7)	1 (3,3)	>0,99
Многоводие, N (%)	0	2 (6,7)	0,604
Объем кровопотери (мл), Ме [Q25; Q75]	200 [200; 237]	250 [200; 512]	0,179
Гестационный СД, N (%)	2 (6,7)	3 (10,0)	>0,99
Гипотония матки, N (%)	5 (16,7)	3 (10,0)	0,658
Койко-день, Ме [Q25; Q75]	3 [3; 3]	3 [3; 5]	0,326

в контрольной группе по сравнению с группой компрессионной терапии ($p > 0,99$) (таблица 2). По другим первичным конечным точкам, включая операцию Кесарева сечения ($p > 0,99$), объем кровопотери ($p = 0,179$), срок родов ($p = 0,590$) и длительность пребывания женщин в стационаре ($p = 0,326$), межгрупповые количественные различия отсутствовали.

Дистресс плода развился в 2/30 (6,7 %) наблюдениях из группы сравнения рожениц ($p = 0,605$), при этом в 1/30 (3,3) случае потребовался перевод ребенка в ОИТ (таблица 3). Вместе с тем, случаев антенатальной гибели плода, внутриутробной

гипоксии и необходимости ИВЛ не было ни в одной из групп исследования. Статистически значимые межгрупповые отличия по росту ($p = 0,573$), весу ($p = 0,243$) и длительности пребывания новорожденных в стационаре ($p = 0,186$) отсутствовали.

Наибольшее количество детей (70–75 %), набравших 9 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, было зарегистрировано в основной группе лечения, в то время как, в контрольной группе преобладали новорожденные (73,3 %) с показателем 8 баллов.

В то же время, сравнительный анализ беременных женщин с COVID-19 легкого

Таблица 3. Патологические состояния и перинатальные показатели, связанные с плодом

Показатель	Группа		p-значение
	основная (N = 38)	сравнения (N = 30)	
Дистресс плода, N (%)	0	2 (6,7)	0,605
Гибель плода, N (%)	0	0	N/A*
Рост (см), Ме [Q25; Q75]	52 [51; 53]	52 [51; 53]	0,573
Вес (грамм), Ме [Q25; Q75]	3455 [3257; 3630]	3325 [3020; 3535]	0,243
Маловесный, N (%)	2 (6,7)	3 (10,0)	>0,99
Гипоксия, N (%)	0	0	N/A
Баллы Апгар на 5 мин., N (%)			0,001
8	9 (30,0)	22 (73,3)	
9	21 (70,0)	8 (26,7)	
ИВЛ, N (%)	0	0	N/A
ОИТ, N (%)	0	1 (3,3)	>0,99
Койко-день, Ме [Q25; Q75]	3 [3; 3]	3 [3; 5]	0,186

Примечание: * N/A, неприменимо.

Таблица 4. Сравнительный анализ осложнений беременности и родов у женщин с COVID-19 и без анамнеза COVID-19

Показатель	Группа		p-значение
	COVID+ (n = 17)	COVID- (n = 51)	
Преэклампсия, N (%)	1 (5,9)	2 (3,9)	>0,99
Срок родов (дней), Ме [Q25; Q75]	277 [273; 280]	275 [271; 279]	0,444
Преждевременные роды, N (%)	0	3 (5,9)	0,567
Нарушение МПК, N (%)	3 (17,6)	3 (5,9)	0,160
Преждевременный разрыв плодных оболочек, N (%)	4 (23,5)	6 (11,8)	0,254
Кесарево сечение, N (%)	5 (29,4)	9 (17,6)	0,315
Маловодие, N (%)	1 (5,9)	2 (3,9)	>0,99
Многоводие, N (%)	0	2 (3,9)	>0,99
Объем кровопотери (мл), Ме [Q25; Q75]	200 [200; 250]	200 [200; 250]	0,831
Гестационный СД, N (%)	3 (17,6)	2 (3,9)	0,095
Гипотония матки, N (%)	2 (11,8)	6 (11,8)	>0,99
Койко-день, Ме [Q25; Q75]	3 [3; 5]	3 [3; 5]	0,936

течения и без анамнеза COVID-19 не обнаружил достоверного влияния коронавирусной инфекции на исходы беременности, обозначенные в качестве первичных конечных точек исследования (таблица 4). Только в отношении гестационного СД наблюдалась тенденция в сторону роста за-

болеваемости у беременных, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 (рисунок 1).

Аналогичным образом, не было отмечено статистически значимого влияния инфекции SARS-CoV-2 на вторичные конечные точки исследования, связанные с патологическими состояниями и пери-

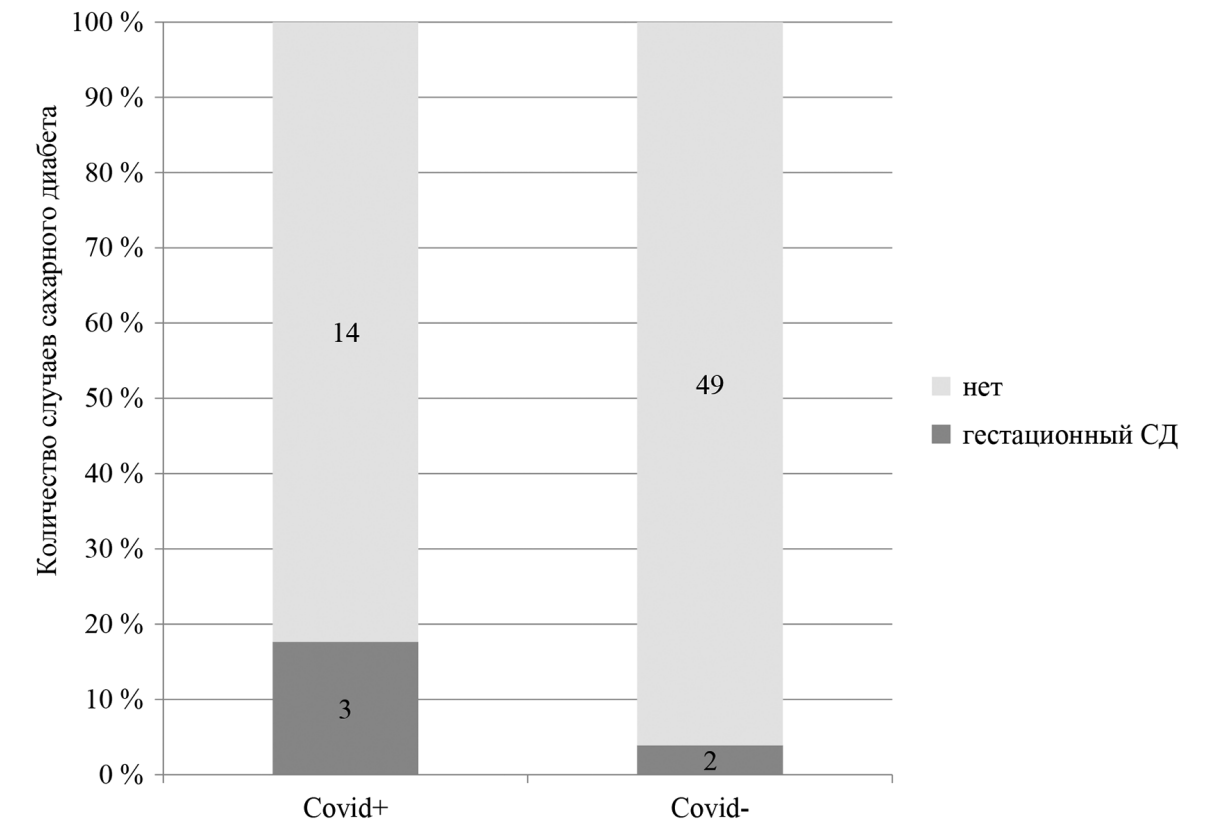


Рисунок 1. Количество случаев гестационного сахарного диабета в группах беременных с COVID-19 и без анамнеза COVID-19

Таблица 5. Патологические состояния и перинатальные показатели детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности и без анамнеза COVID-19

Показатель	Группа		p-значение
	COVID+ (n = 17)	COVID- (n = 51)	
Дистресс плода, N (%)	1 (5,9)	1 (2,0)	0,440
Гибель плода, N (%)	0	0	N/A
Рост (см), Ме [Q25; Q75]	52 [51; 53]	52 [51; 53]	0,977
Вес (грамм), Ме [Q25; Q75]	3340 [3210; 3540]	3420 [3230; 3615]	0,542
Маловесный, N (%)	1 (5,9)	4 (7,8)	>0,99
Гипоксия, N (%)	0	0	N/A
Баллы Апгар на 5 мин., N (%)			0,782
8	9 (52,9)	24 (47,1)	
9	8 (47,1)	27 (52,9)	
ИВЛ, N (%)	0	0	N/A
ОИТ, N (%)	1 (5,9)	0	0,250
Койко-день, Ме [Q25; Q75]	3 [3; 5]	3 [3; 4]	0,776

Примечание: * N/A, неприменимо.

натальными показателями новорожденных (таблица 5). Вместе с тем, в группе детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности, в 1/30 (3,3) случае потребовался перевод ребенка в ОИТ ($p = 0,250$).

Обсуждение

Варикозная болезнь занимает лидирующие позиции в структуре экстрагениальной патологии беременных женщин и связана с увеличением показателей перинатальных осложнений, материнской заболеваемости и смертности [11]. При этом частота встречаемости и степень тяжести осложнений гестации (плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности, задержки роста плода, многоводия, преэклампсии) у беременных с ВБ зависит от наличия и степени хронической венозной недостаточности.

Высокая распространенность ВБ среди женщин обусловлена многофакторным патогенезом заболевания, в особенности во время беременности. Так, период гестации характеризуется повышенной продукцией прогестерона, которая приводит к «ослаблению» стенки вен. Расширению просвета вен способствует низкое содер-

жание вазопрессина, что обусловлено его ускоренной нейтрализацией при беременности [12]. Наконец, важное значение в развитии ВБ имеет механическое сдавление увеличенной маткой нижней полой и подвздошных вен и повышение внутрибрюшного давления. Это способствует возникновению венозной гипертензии в малом тазу, нижних конечностях и наружных половых органах.

Существенная роль в развитии ВБ отводится дисфункции эндотелия и нарушениям свертывания крови, вследствие чего изменяется реактивность венозной стенки, активируется коагуляционный каскад, нарушается целостность интимы сосудов и снижается продукция простаглицина [13]. Указанные патологические сдвиги в последующем выступают триггерами развития и прогрессирования плацентарной недостаточности, лечение которой, как известно, сопряжено со значительными трудностями.

Диагностика плацентарной недостаточности основывалась на оценке роста и развития плода как клиническими методами, так и с помощью ультразвукографической биометрии, а также определении состояния плаценты. Одной из возможных причин нарушения МПК и плацентарной недо-

статочности является венозная эндотелиальная дисфункция, присущая ВБ и флеботатии нижних конечностей и инициирующая патоморфологическую перестройку сосудов [7]. Результаты многочисленных исследований указывают на ведущую роль специфического вялотекущего воспаления в патологическом ремоделировании артериальной и венозной сосудистой стенки [14]. Бóльшее количество случаев преэклампсии в контрольной группе ($p > 0,99$), предположительно, могло быть связано с нарушением функции эндотелия сосудов при явлениях плацентарной недостаточности в 5/30 (16,7 %) наблюдениях.

Данные, приведенные в таблице 3, свидетельствуют о более низких показателях веса новорожденных ($p = 0,243$) и баллах оценки по шкале Апгар на 5 минуте после рождения ($p = 0,001$) в контрольной группе беременных женщин по сравнению с основной группой. Вероятно, у пациенток, не получавших компрессионной терапии, на фоне некупированных явлений венозной недостаточности и, как следствие, нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод, происходила задержка роста плода и снижение его компенсаторных возможностей.

Особенностью проведенного исследования является присутствие в сравниваемых группах беременных с ВБ, переболевших легкой формой COVID-19 в рамках двухмесячного периода наблюдения. В последнее время большой интерес вызывают последствия коронавирусной инфекции, которые затрагивают различные органы и системы, в том числе венозное сосудистое русло [1]. Многочисленные сообщения указывают на риск возникновения COVID-19-индуцированной эндотелиальной дисфункции, которая проявляется широким спектром симптомов и существенно увеличивает вероятность развития тромботических событий [3].

Как продемонстрировал сравнительный анализ исходов беременности и родов, коронавирусная инфекция легкого течения не оказывала негативного влияния на акушерские и перинатальные параметры, обозначенные в первичных и вторичных конечных точках настоящего исследования. Полученные данные соответствуют выводам двух недавно опубликованных систематических обзоров, в которых авторы не выявили каких-либо значимых COVID-19-индуцированных отклонений здоровья со стороны матери и плода, а также опровергли предположение о возможности вертикальной трансмиссии вируса SARS-CoV-2 [15, 16]. Вместе с тем, существуют и весьма противоречивые немногочисленные сообщения, указывающие на прямую взаимосвязь тяжелых форм COVID-19 и увеличения количества неблагоприятных перинатальных событий – преждевременных родов, оперативных родоразрешений, низкой оценки по шкале Апгар, госпитализаций в ОИТ и неонатальных смертей.

Выводы

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии сопутствующей варикозной болезни на исходы беременности и родов в части увеличения количества случаев плацентарной недостаточности, многоводия, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, задержки роста и дистресса плода. Полученные данные обосновывают целесообразность применения компрессионной, направленной на медицинскую профилактику перинатальных осложнений и коррекцию хронической венозной недостаточности у беременных с варикозной болезнью. В ближайшем после выздоровления периоде COVID-19 легкого течения не оказывает негативного влияния на акушерские и перинатальные исходы.

Литература

1. *Cardiovascular complications of COVID-19 among pregnant women and their fetuses: a systematic review* / S. Yaghoobpoor, M. Fathi, K. Vakili [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, № 20. – P. 6194.

2. *Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19)* / F. Jiang, L. Deng, L. Zhang [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 1545–1549.

3. *COVID-19 and the cardiovascular system* / Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 259–260.

4. *The “scar” of a pandemic: cumulative incidence of COVID-19 during the first trimester of pregnancy* / S. Cosma, F. Borella, A. Carosso [et al.] // J. Med. Virol. – 2021. – Vol. 93, № 1. – P. 537–540.

5. *Pregnancies recovered from SARS-CoV-2 infection in second or third trimester* / P. V. Gracia, L. C. Caballero, J. Sánchez [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 56, № 5. – P. 777–778.

6. *Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis* / F. Lussana, M. Coppens, M. Cattaneo [et al.] // Thromb. Res. – 2012. – Vol. 129, № 6. – P. 673–680.

7. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности – анализ результатов регистра беременных «БЕРЕГ» / Р. И. Стрюк, С. А. Бернс, М. П. Филиппова [и др.] // Тер. архив. – 2018. – Т. 90, № 1. – С. 9–16.

8. *Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement* / B. Eklof, R. B. Rutherford, J. J. Bergan [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2004. – Vol. 40, № 6. – P. 1248–1252.

9. ACOG committee opinion No. 650. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period // Obstet. Gynecol. – 2015. – № 126. – P. e135–142.

10. *Exercise during pregnancy: a comparative review of guidelines* / I. Tsakiridis, D. R. Bakaloudi, A. C. Oikonomidou [et al.] // Perinat. Med. – 2020. – Vol. 48, № 6. – P. 519–525.

11. *Smyth, R. M., Aflaifel N., Bamigboye A. A. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy* // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 19, № 10. – CD001066.

12. Хрыщанович, В. Я. Распространенность и факторы риска варикозной болезни у беременных / В. Я. Хрыщанович, Н. Я. Скобелева // Новости медико-биологических наук. – 2023. – Т. 23, № 1. – С. 25–32.

13. *Major risk factors for chronic venous disease development in women: is childbirth among them?* / M. Matić, A. Matić, Z. Gajinov [et al.] // Women Health. – 2019. – Vol. 59, № 10. – P. 1118–1127.

14. *Management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)* / C. Wittens, A. H. Davies, N. Bækgaard [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2015. – Vol. 49, № 6. – P. 678–737.

15. *Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis* / B. Chmielewska, I. Barratt, R. Townsend [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. e759–772.

16. *Mirbeyk, M., Saghaizadeh A., Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates* // Arch. Gynecol. Obstet. – 2021. – Vol. 304, № 1. – P. 5–38.

References

1. *Cardiovascular complications of COVID-19 among pregnant women and their fetuses: a systematic review* / S. Yaghoobpoor, M. Fathi, K. Vakili [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, № 20. – P. 6194.

2. *Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19)* / F. Jiang, L. Deng, L. Zhang [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 1545–1549.

3. *COVID-19 and the cardiovascular system* / Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 259–260.

4. *The “scar” of a pandemic: cumulative incidence of COVID-19 during the first trimester of pregnancy* / S. Cosma, F. Borella, A. Carosso [et al.] // J. Med. Virol. – 2021. – Vol. 93, № 1. – P. 537–540.

5. *Pregnancies recovered from SARS-CoV-2 infection in second or third trimester* / P. V. Gracia, L. C. Caballero, J. Sánchez [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 56, № 5. – P. 777–778.

6. *Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis* / F. Lussana, M. Coppens, M. Cattaneo [et al.] // Thromb. Res. – 2012. – Vol. 129, № 6. – P. 673–680.

7. *Cardiovascular diseases and its associated comorbid conditions as factors influencing on adverse outcomes of pregnancy – analysis of the results of the BEREГ pregnant women registry* / R. I. Struk, S. A. Burns, M. P. Filippova [et al.] // Ther. archive. – 2018. – Vol. 90, № 1. – P. 9–16 (in Russ.).

8. *Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement* / B. Eklof,

R. B. Rutherford, J. J. Bergan [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2004. – Vol. 40, № 6. – P. 1248–1252.

9. ACOG committee opinion No. 650. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period // Obstet. Gynecol. – 2015. – № 126. – P. e135–142.

10. *Exercise during pregnancy: a comparative review of guidelines* / I. Tsakiridis, D. R. Bakaloudi, A. C. Oikonomidou [et al.] // Perinat. Med. – 2020. – Vol. 48, № 6. – P. 519–525.

11. Smyth, R. M., Aflaifel N., Bamigboye A. A. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 19, № 10. – CD001066.

12. Khrishchanovich, V. Y., Skobeleva N. Y. Prevalence and risk factors of varicose vein disease in pregnant woman // News of medical and biological sciences. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 25–32 (In Russ.).

13. *Major risk factors for chronic venous disease development in women: is childbirth among them?* / M. Matić, A. Matić, Z. Gajinov [et al.] // Women Health. – 2019. – Vol. 59, № 10. – P. 1118–1127.

14. *Management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)* / C. Wittens, A. H. Davies, N. Bækgaard [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2015. – Vol. 49, № 6. – P. 678–737.

15. *Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis* / B. Chmielewska, I. Barratt, R. Townsend [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. e759–772.

16. Mirbeyk, M., Saghadzadeh A., Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates // Arch. Gynecol. Obstet. – 2021. – Vol. 304, № 1. – P. 5–38.

Поступила 09.11.2023 г.

О. Шахин, М. А. Герасименко, В. Э. Чирак

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОКСИМАЛЬНОЙ СЕГМЕНТАРНОЙ РЕЗЕКЦИИ МАЛОБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ МЕДИАЛЬНОГО ОТДЕЛА КОЛЕННОГО СУСТАВА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Остеоартроз (ОА) коленного сустава является наиболее распространенной формой ОА. В большинстве случаев начало развития патологического процесса происходит в медиальном отделе коленного сустава из-за преобладания варусной формы деформации коленного сустава. Высокая остеотомия большеберцовой кости, тотальное эндопротезирование и одномыщелковое эндопротезирование коленного сустава как методы лечения ОА являются технически сложными процедурами и могут сопровождаться с риском постоперационных осложнений, тогда как проксимальная сегментарная фибулярная резекция (ПСФР) значительно облегчает болевой синдром и улучшает функцию сустава при поражении медиального компартмента коленного сустава. Настоящее исследование было проведено кафедрой травматологии и ортопедии Белорусского государственного университета. Целью данного исследования было оценить функциональные результаты после ПСФР и их взаимосвязь с минеральной плотностью костной ткани.

В исследование были включены 23 пациента с поражением медиального компартмента коленного сустава. Критерии включения — пациенты с симптоматическим медиальным ОА коленного сустава средней и тяжелой степени, у которых были показания к хирургическому вмешательству и которые были в состоянии дать информированное согласие на операцию. Критерии исключения — пациенты с посттравматическим ОА коленного сустава или воспалительным заболеванием суставов, а также пациенты с операциями или переломами в анамнезе. Первичный результат измерялся путем расчета соотношения ширины суставной щели коленного сустава в медиальном и латеральном компартменте. Вторичным критерием оценки являлся болевой синдром, измерявшийся по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ).

Ключевые слова: Проксимальная сегментарная фибулярная резекция, Остеоартроз, Одномыщелковое эндопротезирование, Тотальное эндопротезирование.

O. Shahine, M. A. Gerasimenko, V. E. Chyrak, V. N. Gurko

FUNCTIONAL OUTCOME OF PROXIMAL SEGMENTAL FIBULAR RESECTION IN MEDIAL COMPARTMENT KNEE OSTEOARTHRITIS

Osteoarthritis (OA) of the knee joint is the commonest form of OA. It occurs commonly in the medial compartment because of a preponderance of varus knees. High tibial osteotomy, total knee replacement and unicompartmental knee replacement are technically demanding procedures, while proximal segmental fibular resection (PSFR) significantly relieves pain and improves joint function in knee osteoarthritis (OA). This study was conducted at the department of traumatology and orthopedics at the Belarusian state medical university. The objective of this study was to assess functional outcomes after PSFR and its correlation with bone mineral density.

23 patients with unicompartmental OA with varus deformity were included in the study. Inclusion criteria included patients with moderate-to-severe symptomatic medial unicompartmental OA of the knee, who had an indication for a surgical procedure, and who were able to give informed consent for the surgery. Exclusion criteria included patients with posttraumatic knee OA or inflammatory joint disease and patients with a history of previous operations or fractures the primary outcome was measured by calculating the ratio of knee joint space. The secondary outcome measure was pain measured by the visual analog scale (VAS).

Key words: Proximal segmental fibular resection, Osteoarthritis, Unicompartmental OA, Unicompartmental knee replacement, Total knee replacement.

Среди населения очень часто встречается остеоартроз медиального отдела коленного сустава из-за преобладания варусной формы деформации коленного сустава. Высокая остеотомия большеберцовой кости и тотальное эндопротезирование коленного сустава – основные методы лечения ОА коленного сустава в настоящее время. Высокая остеотомия большеберцовой кости является технически сложной процедурой и может привести к осложнениям, включая нервно-сосудистое повреждение, ятрогенный перелом и несращение [1, 2]. Тотальное эндопротезирование коленного сустава может скорректировать ось нижних конечностей, облегчить боль и значительно улучшить функцию коленного сустава [3].

В 2015 году Zhang et al. сообщили, что проксимальная сегментарная фибулярная резекция ПСФР приводит к снижению болевого синдрома и улучшению функции сустава при ОА медиального отдела коленного сустава. Т-показатель определяется как плотность костной ткани по сравнению с молодым человеком того же пола с пиковой костной массой. Оценка выше –1 считается нормальной. Оценка от –1 до –2,5 классифицируется как остеопения (низкая костная масса). Оценка ниже –2,5 определяется как остеопороз [5]. В нашем исследовании мы тщательно оценивали функциональные результаты ПСФР при ОА медиального отдела коленного сустава у лиц с нормальной минеральной плотностью кости, у лиц с остеопенией и остеопорозом.

Материалы и методы

Исследование проводилось в клинической больнице в течение двух лет 2020 г. по 2022 г. В исследование были включены 23 пациента с остеоартрозом медиального отдела коленного сустава с варусной деформацией.

Критерии включения в исследование пациентов: (возраст 56–73 лет) с симптоматическим медиальным ОА коленного сустава средней и тяжелой степени, у которых были показания к хирургическому вмешательству. Критерии исключения включали пациентов с посттравматическим ОА коленного сустава или воспалительным заболеванием суставов, а также пациентов с травмами связок или переломами.

Критерии оценки

Первичный результат измерялся путем расчета соотношения суставную щель коленного сустава. Медиальную суставную щель определяли по вертикальной линии (А) между двумя горизонтальными линиями (С и D), проведенными из самой нижней точки медиального мыщелка бедренной кости и медиального плато большеберцовой кости соответственно. Латеральную суставную щель определяли по вертикальной линии (В) между двумя горизонтальными линиями (Е и F), проведенными из самой нижней точки латерального мыщелка бедренной кости и латерального плато большеберцовой кости соответственно. Соотношение щели колен-

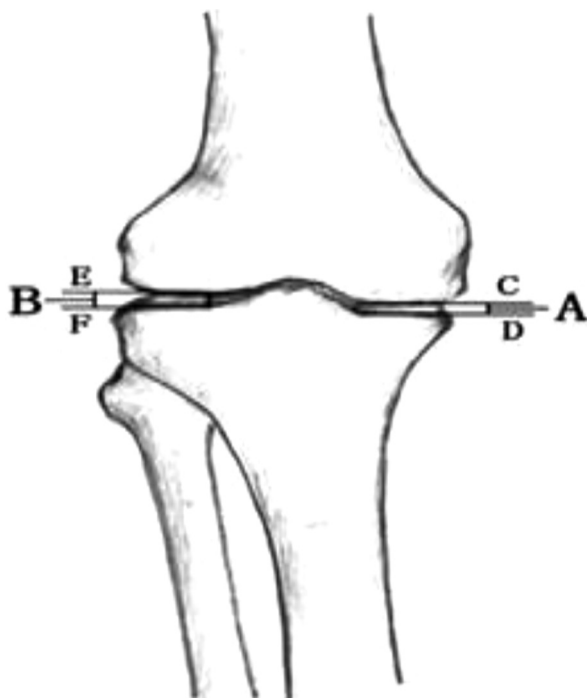


Рисунок 1. Измерение соотношения суставной щели в коленных суставах

ного сустава (медиальной/латеральной) определялось соотношением A/B (рисунок 1) [6].

Вторичным критерием оценки является болевой синдром, который измерялся по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [7].

Методы

Перед операцией у каждого пациента проверялась минеральная плотность костей с помощью DEXA-сканирования и выполнялись рентгенограммы коленного сустава в прямой проекции с нагрузкой, а также были выполнены боковые рентгенограммы пораженного коленного сустава.

Техника хирургического вмешательства

Под спинальной анестезией в положении лежа на спине с пневматическим жгутом на средней трети бедра. Сначала маркировали головку малоберцовой кости. Во избежание повреждения общего малоберцового нерва и прикреплений мягкотканых структур, пересекающих коленный



Рисунок 2. На изображении показана резецированная часть малоберцовой кости

сустав, в проксимальной трети голени производили боковой разрез длиной 5–7 см в проекции проксимальной трети малоберцовой кости. Затем рассекали фасцию по линии перегородки между малоберцовой и камбаловидной мышцами, отделяли мышцы и обнажали малоберцовую кость. Участок малоберцовой кости длиной 2 см резецировался на расстоянии 7–10 см ниже головки малоберцовой кости с помощью осциллирующей пилы (рисунок 2). Мышцы, фасции и кожу зашивали отдельно после промывания разреза большим объемом физиологического раствора. После ушивания фасции в место резекции малоберцовой кости вводили 20 мл транексамовой кислоты.

Наблюдение

Пациенты наблюдались через 3, 6 и 9 месяцев после операции и в дальнейшем ежегодно. При каждом наблюдении выполнялись рентгенограммы пораженного коленного сустава с нагрузкой в прямой проекции.

Результаты и обсуждение

Среди 23 пациентов 9 были мужчинами и 14 женщинами, у 18 пациентов был

только односторонний ОА и только у 5 пациентов был двусторонний ОА. Правый коленный был поражен у 15 пациентов, а левый – у 8. Возраст пациентов колебался от 53 до 73 лет при среднем возрасте 56,3 лет. До операции все пациенты сообщали об ограничении амплитуды движений в коленном суставе, варусной деформации и интенсивной боли в колене, особенно после увеличения нагрузки. Перед операцией на рентгенограммах пораженных коленных суставов в прямой проекции было обнаружено сужение суставной щели в медиальных отделах и остеосклероз бедренно-большеберцовых суставов. Предоперационное сканирование DEXA показало, что из 23 пациентов у 12 пациентов был остеопороз, у 5 пациентов была выявлена остеопения, а у 5 пациентов была установлена нормальная минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Непосредственное послеоперационное облегчение боли отмечено у всех 23 пациентов. При этом через 3 и 6 месяцев наблюдения облегчение боли отмечалось максимально у пациен-

тов с остеопорозом ($n = 12$). Через 9 месяцев наблюдения облегчение боли наблюдалось одинаково у всех пациентов.

До операции показатель ВАШ колебался от 7 до 9, который значительно снижается через 9 месяцев наблюдения и колебался от 1 до 2. Рентгенограммы коленных суставов под нагрузкой показали среднее увеличение медиальной щели коленного сустава после операции по сравнению с дооперационным периодом (рисунки 3 и 4). Соотношение суставная щель коленного сустава (медиальный/латеральный отдел) значительно улучшилось с $0,50 \pm 0,31$ до операции до $0,58 \pm 0,30$ после операции. Как рентгенологические, так и функциональные улучшения наблюдались чаще у пациентов с остеопорозом.

Костная масса уменьшается как часть нормального процесса старения [8]. В проксимальном отделе большеберцовой кости латеральная поддержка малоберцовой кости латерального плато большеберцовой кости обычно приводит к неравномерной осадке, которая более выражена на медиальном плато большеберцовой кости.



Рисунок 3. Предоперационный рентгеновский снимок коленных суставов 54 летней женщины

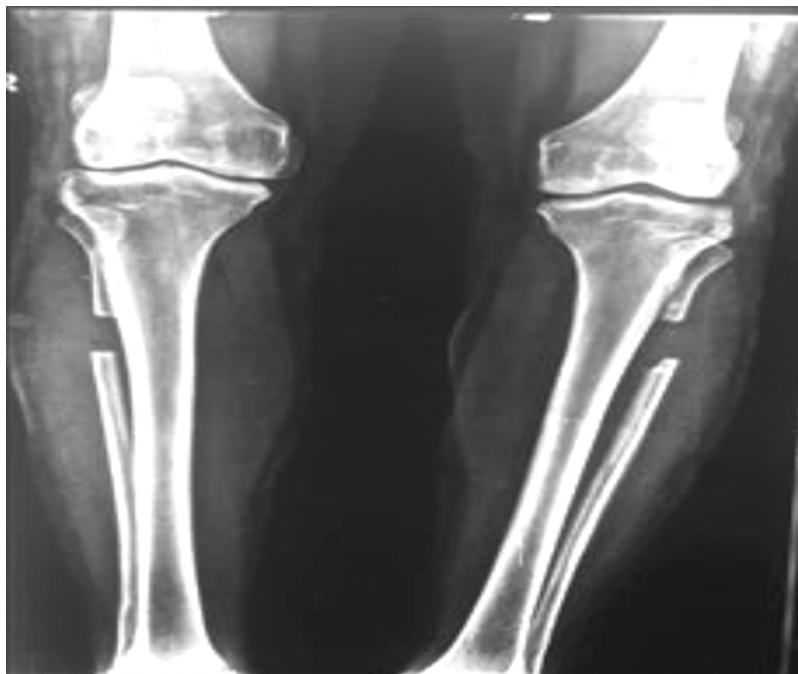


Рисунок 4. Постоперационный рентгеновский снимок коленных суставов через 3 месяца после ПСФР

Наклон плато большеберцовой кости, возникающий в результате неравномерной осадки, приводит к возникновению поперечной сдвигающей силы, при которой мыщелок бедренной кости смещается медиально во время ходьбы и физической нагрузки. Кроме того, боковое скольжение усугубляет неравномерную осадку плато большеберцовой кости, особенно медиального плато. Соответственно, происходит цикл увеличения распределения нагрузки в медиальном отделе и неравномерной осадки [9]. Основываясь на этих предположениях, в 2015 г. Yang et al. выдвинули гипотезу, что латеральная поддержка малоберцовой кости плато большеберцовой кости является ключевым фактором, приводящим к неравномерному распределению нагрузки на плато большеберцовой кости и медиальному смещению механической оси, что приводит к дегенерации и варусной деформации коленного сустава. Проксимальная сегментарная резекция малоберцовой кости ослабляет латеральную опору малоберцовой кости и приводит к коррекции

варусной деформации, что впоследствии может сместить нагрузки из медиального отдела коленного сустава более латерально, что приводит к уменьшению боли и удовлетворительному функциональному результату [10].

В 2015 году Wanget al. пришли к выводу, что облегчение боли наблюдалось у всех пациентов после ПСФР. Средние баллы по ВАШ значительно снизились с $8,02 \pm 1,50$ до операции до $2,74 \pm 2,34$ после операции. В нашем исследовании средний предоперационный показатель по ВАШ исследуемых пациентов составил $8,1 (\pm 0,66)$, который снизился до $2,7 (\pm 0,60)$ через 3 месяца после операции, до $2,37 (\pm 0,49)$ через 6 месяцев и до $1,84 (\pm 0,37)$ через 9 месяцев после операции. До операции оценка по ВАШ составила 9 – у 5 (21,73 %), 8 – у 14 (60,86 %) и 7 – у 4 (17,39 %) пациентов. Среднее послеоперационное значение ВАШ через 3 месяца после операции составило $2,7 (\pm 0,60)$, при этом оценка ВАШ составила 4 – у 2 (8,69 %), 3 – у 13 (56,52 %) и 2 – у 8 (34,78 %). Среднее значение ВАШ через 6 месяцев после

операции составляет $2,37 (\pm 0,49)$ с оценки ВАШ 3 – у 9 (39,13 %) и 2 – у 14 (60,86 %). Среднее значение ВАШ через 9 месяцев после операции составляет $1,84 (\pm 0,37)$ с оценки ВАШ 2 у 14 (60,86 %) и 1 – у 9 (39,13 %). Различия в ВАШ до и после операции имеют значение $P < 0,0001$, что является высоко статистически значимым.

В 2015 году Xiaohu Wang et al. пришли к выводу, что соотношение суставной щели коленного сустава (медиальный/латеральный отдел) значительно улучшилось с $0,40 \pm 0,28$ мм до операции до $0,58 \pm 0,30$ мм после операции. В нашем исследовании соотношение щели коленного сустава (медиальный/латеральный отдел) значительно улучшилось, что сопоставимо с исследованием, проведенным Xiaohu Wang et al. Немедленное послеоперационное облегчение боли было отмечено у всех 23 пациентов. При этом через 3 и 6 месяцев наблюдения облегчение боли отмечалось максимально у пациентов группы остеопороза ($n = 12$). Через 9 месяцев наблюдения облегчение боли наблюдалось одинаково у всех пациентов.

У исследуемых пациентов динамика соотношение щели коленного сустава (медиальный/латеральный отдел) измерялась на рентгенограмме коленного сустава в прямой проекции после корректировки коэффициента увеличения. Среднее значение до операции у 23 пациентов составило $0,50 \pm 0,31$ мм, а среднее значение через 6 месяцев после операции составило $0,58 \pm 0,30$ мм.

Для проверки статистической значимости использовался парный t -критерий, и значение $P < 0,0001$ считалось статистически высокосignificantным.

Выводы

Проксимальная сегментарная фибулярная резекция является технически несложной, достаточно безопасной и доступной

хирургической операцией для облегчения боли и улучшения функции суставов при ОА коленного сустава с преимущественным поражением медиального компартмента, особенно у пациентов с остеопорозом. Снижение интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде наблюдалось вследствие механической перестройки оси нижней конечности, смещающей нагрузку с медиального на латеральный отдел сустава. Выполнение проксимальной сегментарной фибулярной резекции позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с медиальным гонартрозом и не лишает их возможности эндопротезирования коленного сустава в будущем.

Литература

1. Wu, L. D., Hahne H. J., Hassenpflug T. A long-term follow-up study of HTO for medial compartment OA // Chin J Traumatol. – 2004. – № 7. – P. 348–53.
2. Sprenger, T. R., Doerzbacher J. F. Tibial osteotomy for the treatment of varusgonarthrosis: Survival and failure analysis to twenty-two years // J Bone Joint Surg Am. – 2003. – Vol. 85. – P. 469–74.
3. Schnurr, C., Jarrous M., Gudden I., Eysel P., Konig D. P. Pre-operative arthritis severity as a predictor for total knee arthroplasty patients' satisfaction // Int Orthop. – 2013. – Vol. 37. – P. 1257–61.
4. Zhang, Y. Z. Innovations in orthopedics and traumatology in China // Chin Med J (Engl). – 2015. – Vol. 128. – P. 2841–2.
5. WHO. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Technical Report Series 843. 1994 Geneva WHO.
6. Wang, X., Wei L., Lv Z., Zhao B., Duan Z., Wu W. Proximal fibular osteotomy: a new surgery for pain relief and improvement of joint function in patients with knee osteoarthritis // J Int Med Res. – 2017. – Vol. 45. – P. 282–9. – doi: <https://doi.org/10.1177/0300060516676630>.
7. Huskisson, E. C. Measurement of pain // Lancet. – 1974. – № 2. – P. 1127–31.
8. Newton-John, H., Morgan D. Osteoporosis: Disease or senescence? // Lancet. – 1968. – Vol. 291. – P. 232–3.

9. Segal, N. A., Anderson D. D., Iyer K. S., Baker J., Torner J. C., Lynch J. A. et al Baseline articular contact stress levels predict incident symptomatic knee OA development in the MOST cohort // J Orthop Res. – 2009. – Vol. 27. – P. 1562–8.

10. Yang, Z. Y., Chen W., Li C. X., Wang J., Shao D. C., Hou Z. Y. et al Medial compartment decompression by fibular osteotomy to treat medial compartment knee osteoarthritis: A pilot study // Orthopedics. – 2015. – Vol. 38. – P. e1110–4.

References

1. Wu, L. D., Hahne H. J., Hassenpflug T. A long-term follow-up study of HTO for medial compartment OA // Chin J Traumatol. – 2004. – № 7. – P. 348–53.

2. Sprenger, T. R., Doerzbacher J. F. Tibial osteotomy for the treatment of varusgonarthrosis: Survival and failure analysis to twenty-two years // J Bone Joint Surg Am. – 2003. – Vol. 85. – P. 469–74.

3. Schnurr, C., Jarrous M., Gudden I., Eysel P., König D. P. Pre-operative arthritis severity as a predictor for total knee arthroplasty patients' satisfaction // Int Orthop. – 2013. – Vol. 37. – P. 1257–61.

4. Zhang, Y. Z. Innovations in orthopedics and traumatology in China // Chin Med J (Engl). – 2015. – Vol. 128. – P. 2841–2.

5. WHO. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Technical Report Series 843. 1994 Geneva WHO.

6. Wang, X., Wei L., Lv Z., Zhao B., Duan Z., Wu W. Proximal fibular osteotomy: a new surgery for pain relief and improvement of joint function in patients with knee osteoarthritis // J Int Med Res. – 2017. – Vol. 45. – P. 282–9. – doi: <https://doi.org/10.1177/0300060516676630>.

7. Huskisson, E. C. Measurement of pain // Lancet. – 1974. – № 2. – P. 1127–31.

8. Newton-John, H., Morgan D. Osteoporosis: Disease or senescence? // Lancet. – 1968. – Vol. 291. – P. 232–3.

9. Segal, N. A., Anderson D. D., Iyer K. S., Baker J., Torner J. C., Lynch J. A. et al Baseline articular contact stress levels predict incident symptomatic knee OA development in the MOST cohort // J Orthop Res. – 2009. – Vol. 27. – P. 1562–8.

10. Yang, Z. Y., Chen W., Li C. X., Wang J., Shao D. C., Hou Z. Y. et al. Medial compartment decompression by fibular osteotomy to treat medial compartment knee osteoarthritis: A pilot study // Orthopedics. – 2015. – Vol. 38. – P. e1110–4.

Поступила 26.10.2023 г.

А. Ф. Крот, И. А. Хрущ, С. Н. Шубина

ФИЗИОТЕРАПИЯ И РЕФЛЕКСОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Расстройства аутистического спектра (РАС) страдает 1–2 % населения во всем мире [1]. У большинства людей с диагнозом РАС, в том числе без нарушений интеллекта, наблюдаются выраженные поведенческие и функциональные нарушения, требующие коррекционных мероприятий (в частности, исполнительские функции) [2]. Вариантов лечения данных нозологий, улучшающих долгосрочные результаты, весьма недостаточно. Гетерогенность, присущая расстройствам аутистического спектра, и отсутствие последовательных биологических маркеров являются ключевыми проблемами для инновационных методов лечения.

Целью работы является обсуждение результатов применения физиотерапии и рефлексотерапии в лечении РАС. Авторами описывается 1 клинический случай пациента с расстройствами аутистического спектра, демонстрирующий исключительную важность комплексного лечения данных расстройств.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, физиотерапия, рефлексотерапия, врач-психиатр.

A. F. Krot, I. A. Khrushch, S. N. Shubina

PHYSIOTHERAPY AND REFLEXOTHERAPY IN THE TREATMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS (with a description of one clinical case)

Autism spectrum disorders (ASD) affect 1–2 % of the population worldwide [1]. The majority of people diagnosed with ASD, including those without intellectual disabilities, experience severe behavioral and functional impairments that require corrective measures (in particular, executive functions) [2]. Treatment options for these entities that improve long-term outcomes are limited. The heterogeneity inherent in autism spectrum disorders and the lack of consistent biological markers are key challenges for innovative treatments.

The aim of the work is to discuss the results of the use of physiotherapy and reflexology in the treatment of ASD. The authors describe 1 clinical case of a patient with autism spectrum disorders, demonstrating the exceptional importance of comprehensive treatment of these disorders.

Key words: autism spectrum disorders, physiotherapy, reflexology, psychiatrist.

Расстройства аутистического спектра – это сложные заболевания нервной системы, имеющее биологическую основу, распространенность которого оценивается у 1 из 44 человек [1]. РАС влияют на все области развития ребенка – от поведения, способностей решать

проблемы и навыков самообслуживания до сложных способностей социального общения, языка и навыков исполнительского функционирования. Диапазон симптомов и тяжесть данных расстройств сильно варьируются от ребенка к ребенку, а клинические проявления зависят

от возраста человека, когнитивных и языковых способностей, а также сопутствующих состояний. DSM-5 определяют РАС как нарушения в двух основных областях: 1) социальное общение и взаимодействие, которое включает в себя проблемы в социально-эмоциональной взаимности, проблемы в использовании невербальных стратегий во время социального взаимодействия и проблемы в развитии, поддержании и понимании отношений и 2) ограниченные, повторяющиеся и стереотипные модели поведения, проявляющиеся необычными повторяющимися движениями или поведением, ограниченными интересами, настойчивым требованием однообразия, а также сенсорными проблемами [2, 3].

На сегодняшний день специфические поведенческие вмешательства остаются основой лечения расстройств аутистического спектра (РАС), однако за последние несколько лет появились новые методы лечения, направленные на основные нейрофизиологические нарушения при данных расстройствах. Лежащая в основе этиологии РАС гетерогенность, связанные генетические механизмы, влияющие на данные нозологии, вероятно, станут первыми целями лечения и даже генной терапии РАС в будущем [4].

Цель исследования

Целью работы является обсуждение необходимости разработки эффективного комплексного лечения детей с расстройствами аутистического спектра, в частности, применяя методы физиотерапии и рефлексотерапии.

Клиническое наблюдение

Представляется разбор 1 клинического случая пациента с расстройством аутистического спектра, демонстрирующий

исключительную важность комплексного лечения данных расстройств.

Пациент В., 5 лет, наблюдается амбулаторно у врача-психиатра по месту жительства.

Анамнез жизни

Родился в полной семье: мать и отец – врачи, взаимоотношения в семье очень хорошие. Наследственность психопатологически не отягощена.

Анамнез заболевания

Родился от 1-й беременности, которая протекала без угроз прерывания. Роды без особенностей. Вес при рождении – 3900 гр., рост – 53 см. Раннее развитие: голову начал держать в 4 месяца, ползать – в 6 месяцев, сидеть – в 8 месяцев, ходить – в 1 год 3 месяца; гуление появилось после 2 лет, лепет – к 3 годам. Отсутствовал комплекс оживления. В возрасте 1 года не реагировал на голос родителей, в глаза не смотрел, не улыбался. Не проявлял интереса к игрушкам. С 1-го года после введения прикорма особенно была заметна выраженная избирательность в еде (ел только гречневую кашу). По мере взросления данная избирательность стала устойчивой (продолжал есть исключительно гречневую кашу и куриные котлеты, пил только чай с молоком). Избирательность сопровождалась и в маршрутах, и в одежде. К 3 годам не был сформирован указательный жест. В клинической картине также наблюдалась гиперacusия (не переносил шум транспорта, закрывал уши при этих звуках). С 3 лет начал обнюхивать углы в квартире. Предпочитал играть с ложками и вилками, которые выстраивал в горизонтальные и вертикальные ряды. Сторонился других детей на улице, предпочитал играть один. Периодически

совершал стереотипные движения руками (поднимал их вверх и вниз). С 3 лет проводились коррекционные занятия с психологом, занимался с учителем-логопедом, врачом-неврологом был назначен курсами ноотропил и кортексин, врачом-психиатром для коррекции поведенческих нарушений – неулептил. Изменения в поведении были незначительными.

Психический статус в 4 года во время пребывания в дневном психиатрическом стационаре. Зрительный контакт затруднен. На осмотр реагирует тревожно, не успокаивается в процессе дальнейшего контакта. Эмоционально лабилен. Часто закрывает руками уши. На замечания не реагирует. Зрительный контакт отсутствует. Внимание неустойчивое и истощаемое. Обращенную речь понимает не полностью, после паузы. Речевое развитие на уровне звукоподражаний, слова отсутствуют (ку-ку).

В данном возрасте был выставлен диагноз: F84.0 Детский аутизм (синдром Каннера).

Во время лечения в дневном стационаре были применены новые методы физиотерапевтического вмешательства (10 сеансов транскраниальной микрополяризации) и методы рефлексотерапии (10 сеансов лазеропунктуры и фармакопунктура Церебрум композитумом).

После выписки из дневного стационара через 4 месяца в возрасте 5 лет появились отдельные слова («мама», «утка»). Продолжал бояться звуков транспорта, но в меньшей степени. В играх появлялись элементы сюжета, стал играть с машинками. Появился зрительный контакт с родителями. В еде, в маршрутах и в одежде избирательность сохранялась. Оставалась эмоциональная лабильность.

Обсуждение

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это расстройства нервно-психического развития, которые могут привести к значительным нарушениям социального функционирования, повторяющимся моделям поведения и возможным фиксированным и отдельным интересам. На примере пациента В. мы видим, что раннее развитие отличалось от здоровых детей, затрагивая речевую, поведенческую и социальную сферу. Ведущее место в клинической картине занимал аутистический симптомокомплекс. На протяжении всего описанного выше периода отмечалась выраженная социальная отгороженность. В возрасте 5 лет после применения физиотерапевтического вмешательства и методов рефлексотерапии заметны значительные изменения в развитии.

Описанный клинический случай иллюстрирует то, что применение методов физиотерапии и рефлексотерапии в комплексном лечении детей с расстройствами аутистического спектра способствует повышению адаптационных и функциональных возможностей.

Все это еще раз доказывает необходимость испытаний новых молекулярных мишеней и выявление новых биомаркеров, в том числе, генетических предикторов ответа на лечение РАС и, соответственно, необходимость разработки новых научно обоснованных руководств для врачей и других специалистов в области детской психиатрии.

Литература

1. Aishworiya, R. An update on psychopharmacological treatment of autism spectrum disorder / R. Aishworiya [et al.] // Neurotherapeutics. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 248–262.
2. Huang, Y. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: A multilevel meta-analysis / Y. Huang [et al.] // Neuroscience

& Biobehavioral Reviews. – 2021. – Vol. 122. – P. 18–27.

3. Alves, F. J. Applied behavior analysis for the treatment of autism: A systematic review of assistive technologies / F. J. Alves [et al.] // IEEE Access. – 2020. – Vol. 8. – P. 118664–118672.

4. Aran, A. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial / A. Aran [et al.] // Molecular autism. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1–11.

References

1. Aishworiya, R. An update on psychopharmacological treatment of autism spectrum disorder / R. Aishworiya [et al.] // Neurotherapeutics. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 248–262.

2. Huang, Y. Intranasal oxytocin in the treatment of autism spectrum disorders: A multilevel meta-analysis / Y. Huang [et al.] // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2021. – Vol. 122. – P. 18–27.

3. Alves, F. J. Applied behavior analysis for the treatment of autism: A systematic review of assistive technologies / F. J. Alves [et al.] // IEEE Access. – 2020. – Vol. 8. – P. 118664–118672.

4. Aran, A. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial / A. Aran [et al.] // Molecular autism. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1–11.

Поступила 27.11.2023 г.

Э. В. Вист, А. В. Бойко, М. М. Селицкий

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДЕМЕНЦИИ

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров,
Здравоохранения УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Каждый год в мире происходит увеличение почти на 10 миллионов числа случаев деменции. Данное заболевание занимает седьмое место среди ведущих причин смертности в мире и входит в число основных причин инвалидности пожилых людей. Минимизация патологического (социального и экономического) влияния деменции на общество базируется на совершенствовании модели первичной профилактики. В настоящее время отмечается рост научно-обоснованных данных о вредном влиянии потенциально модифицируемых факторов, способных индуцировать нейродегенеративные заболевания. Статья содержит информацию о синдроме повышенной эпителиальной проницаемости, который приводит к повышению циркуляции липополисахаридов; делается вывод о том, что «дисбиоз» способствует развитию нейродегенеративных и нейровоспалительных изменений в ЦНС; показана важность пищевого фактора, способствующего развитию синдрома повышенной эпителиальной проницаемости и «дисбиоза». Демонстрируется важность в профилактике умеренной физической активности и нейрокогнитивной тренировки. Делается вывод о первоочередной направленности методов профилактики на исключение влияния экзогенных факторов (снижение/исключение воздействия патогенных гербицидов и пестицидов, стресс-индуцированных состояний), модифицирование алиментарных факторов (рациональное и сбалансированное питание), но и на стимулирование физической и интеллектуальной активности пациентов.

Ключевые слова: деменция, первичная профилактика, факторы окружающей среды, питание, модифицируемые факторы.

E. V. Vist, A. V. Boika, M. M. Sialitski

PRIMARY PREVENTION OF DEMENTIA

Every year there is an increase of almost 10 million cases of dementia worldwide. This disease is the seventh leading cause of death in the world and is one of the leading causes of disability in older people. Minimizing the pathological (social and economic) impact of dementia on society is based on improving the primary prevention model. Currently, there is an increase in evidence-based data on the harmful effects of potentially modifiable factors that can induce neurodegenerative diseases. The article contains information about hyperepithelial permeability syndrome, which leads to increased circulation of lipopolysaccharides; it is concluded that “dysbiosis” contributes to the development of neurodegenerative and neuroinflammatory changes in the central nervous system; the importance of the nutritional factor contributing to the development of the syndrome of increased epithelial permeability and “dysbiosis” is shown. The importance of moderate physical activity and neurocognitive training in the prevention is demonstrated. It is concluded that the primary focus of prevention methods is to eliminate the influence of exogenous factors (reducing/eliminating the impact of pathogenic herbicides and pesticides, stress-induced conditions), modifying nutritional factors (rational and balanced nutrition), but also stimulating the physical and intellectual activity of patients.

Key words: dementia, primary prevention, environmental factors, nutrition, modifiable factors.

Деменция – приобретённое, стойкое и неуклонно прогрессирующее снижение когнитивной функции, приводящее, в конечном итоге, к социальной и бытовой дезадаптации. В настоящее время в мире насчитывается более 50 млн человек страдающих деменцией. Каждый год происходит увеличение почти на 10 миллионов числа случаев деменции. В настоящее время деменция занимает седьмое место среди ведущих причин смертности в мире и входит в число основных причин инвалидности пожилых людей и возникновения у них зависимости от посторонней помощи. Проблема деменции существенно в большей степени затрагивает женщин. Можно разделить факторы, способствующие развитию деменции на два блока. Немодифицируемые (на которые невозможно повлиять): возраст, пол, наследственность. И модифицируемые: воздействие экзогенных токсикантов (гербициды, пестициды), курение и чрезмерное потребление алкоголя, гиподинамия, повышенное артериальное давление, избыточная масса тела и инсулинорезистентность, нерациональное и несбалансированное питание, депрессия и тревожные расстройства.

Ведущие причины развития деменции можно разделить на следующие группы:

- I. Болезнь Альцгеймера – 65 %.
- II. Сосудистые заболевания (инсульт, ХНМК) – менее 15 %.
- III. Деменция при нейродегенеративных заболеваниях (Болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, болезнь Пика, фронто-темпоральная дегенерация и прочие) – около 12 %.
- IV. Прочие причины (ЧМТ, алкоголизм, дисметаболические процессы) – менее 5 %.

Учитывая тот факт, что деменция является неуклонно прогрессирующим синдромом и приводит к социальной дезадаптации пациентов, а также усиливает нагрузку на материальную и экономическую составляющую страны. Требуется разработка модели первичной профилактики деменции с целью минимизирования патологического (социального и экономического) влияния на индивид и на нацию в целом.

Сельское хозяйство – жизненно важная отрасль человеческой деятельности, которая направлена на производство и обеспечение доступности продуктами питания всего человечества. Цель сельского хозяйства направлена на минимизацию потерь при производстве растительных и животных агентов. Для этого применяются различного рода синтетические вещества (пестициды и гербициды). Польза от их применения долгое время перевешивала недостатки. Однако в последние десятилетия появляются научно обоснованные данные о вредном влиянии данных агентов и их способность индуцировать нейродегенеративные заболевания, в частности болезнь Паркинсона и болезнь Альгеймера. Глифосфат – неселективный системный гербицид, используемый в сельском хозяйстве для борьбы с сорняками. Является самым распространенным гербицидом, занимает первое место в мире по объемам производства. В исследовании 2022 Joanna K. Winston с соавторами провели исследование о способности глифосфата индуцировать нейродегенеративный процесс. Исследование продемонстрировало, что глифосфат проникая в ЦНС способствует повышению провоспалительного цитокина ФНО α . Кроме того обнаружено, что глифосфат способен повышать уровни A β -40-42, что приводит к снижению жизнеспособности

в кортикальных нейронах. Учитывая, повышение ФНО α в ЦНС это доказывает то, что данный гербицид способен вызвать нейровоспаление, приводящее к дисфункции олигодендроглиальных клеток [1]. Проводя параллель о том, что нейровоспаление в настоящее время рассматривается как дебют нейродегенерации, это подтверждает, что гербициды и пестициды способны индуцировать деменцию [2].

В последние годы, активно рассматривается вопрос о взаимодействии оси «кишечник – мозг» и её активности в отношении риска развития деменции. Установлено, что при возникновении воспалительных реакций в слизистой стенке желудочно-кишечного тракта происходит нарушение формирования устойчивого состояния кишечного эпителия. Данное явление приводит к формированию «просветов» в слизистом и подслизистом слоях и усилением проницаемости мембран желудочно-кишечного тракта. Исходом такого патологического состояния становится развитие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП, или синдром повышенной кишечной проницаемости, синдром «дырявого кишечника»), который приводит к повышению циркуляции липополисахаридов (ЛПС), гематогенного их распространения в центральную нервную систему (ЦНС). Проникая в ЦНС, ЛПС провоцируют гиперактивацию микроглии, что способствует развитию цитокинового каскада и индукции нейровоспаления. Иммуновоспалительные реакции с повышенным высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α) и хемокинов (ИЛ-8/CXCL8, MCP-1) способствуют повышенному высвобождению активных форм кислорода (АФК) и развитию оксидантного (окислительного) стресса. Данное явление приводит к развитию митохондриальной дисфунк-

В помощь практикующему врачу

ции в клетках нервной ткани, что напрямую приведет к снижению образования энергии, на фоне окислительного стресса. В свою очередь, снижение образования энергии может стать причиной развития нейродегенерации или усугубления течения уже имеющегося нейродегенеративного процесса, что в конечном итоге послужит причиной возникновения деменции.

Существует мнение, что токсические алиментарные агенты, а также продукты распада кишечной микробиоты способны мигрировать, при имеющемся СПЭП, в ЦНС не только гематогенным, но нейрогенным путем. Миграция токсических агентов осуществляется ретроградно, через аксоны блуждающего нерва. Исследования подтвердили наличие скоплений α -синуклеина в кишечнике пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. У пациентов, страдающих БП, были выявлены признаки СПЭП, а именно: снижением количества белка окклюдина (мембранный белок, регулирующий транспорт мелких гидрофильных молекул и прохождение нейтрофилов через эпителиальный слой), который является межклеточным компонентом TJ энтероцитов, а также дисбиоз. В ходе ряда исследований была выявлена у пациентов, страдавших болезнью Альцгеймера, повышенная инфильтрация ЛПС в ткани головного мозга. Известно, что липополисахариды являются агонистами Toll 4рецепторов, которые играют важную роль в активации микроглиальных клеток. Микроглиальные клетки, при их дисфункции, не способны к элиминации бета-амилоида и тау-белка, что способствует развитию или прогрессированию болезни Альцгеймера, которая занимает лидирующую позицию по причинам деменции.

Удалось установить, что фекальные маркеры воспаления (повышение кальпро-

тектина) и нарушения барьерной функции кишечника (повышение альфа-1-антитрипсина и зонулина) могут быть полезными неинвазивными маркерами воспаления кишечника. Данные факторы являются прямыми доказательствами того, что СПЭП может рассматриваться как один из факторов формирования БП [3].

Активно обсуждается и роль микробиоты в развитии деменции. На основании молекулярного анализа, проводимого методом секвенирования 16SpPHK, были выделены 4 основных рода, расположенных в толстом кишечнике: род Firmicutes, род Bacteroidetes, род Actinobacteria и род Proteobacteria. Наибольший интерес вызывают род Firmicutes с представителем *Lactobacillus* и род Actinobacteria с представителем *Bifidobacterium*. Данные представители играют важнейшую роль в нейропротективных механизмах при нейродегенеративных процессах, способствуют нормализации и гомеостаза иммунологических реакции в организме человека, а также способствуют поддержанию стабильности эпителия кишечного тракта путем образования бета-гидроксимасляной кислоты, которая снижает риск развития синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. Также установлено, что *Lactobacillus* способны синтезировать 3-гидроксипропионовую и 3-гидроксibenзойную кислоты, которые способны препятствовать сборке бета-амилоида из белков предшественников. *Bifidobacterium* способны продуцировать гамма-аминомасляные кислоты, обладающие нейропротективной функцией. Большинство авторов, исходя из результатов многочисленных исследований, приходят к выводу о том, что такое явление как «дисбиоз», способствует развитию нейродегенеративных и нейровоспалительных изменений в ЦНС, что является ключевым механизмом индукции деменции [3, 4].

Не маловажный пищевой фактор, способствующий развитию синдрома повышенной эпителиальной проницаемости и «дисбиоза» – белок глютен и его подвид белок глиадин. Глютен содержится в многочисленных пищевых продуктах: пшенице, ячмене и ржи, также он может содержаться в большинстве готовых приправах, пиве, кондитерских изделиях и снеках. Данные виды белков, в частности глютен, связан с развитием такого патологического процесса как целиакия (наследственная энтеропатия, связанная с энзимопатией, при которой не происходит полного расщепления белка глютена, что способствует воспалительным состояниям кишечника с развитием синдромов мальабсорбции и мальдигестии). Однако последние научные исследования показывают, что даже в случае отсутствия целиакии, не исключен повышенный механизм развития реактивности слизистой кишечника. Данное явление наблюдается у 80 процентов населения планеты и имеется прямая корреляция с белком глиадином. Гиперреактивность эпителия кишечника также способствует повышению проницаемости слизистых мембран, что приводит к возможности поступления токсических агентов в системный кровоток с провоцированием иммунновоспалительных реакций [5].

Не стоит забывать и о том, что дефицит макро и микронутриентов также могут спровоцировать когнитивные нарушения (деменцию). В современное время в мировой науке активно изучается вопрос о влиянии полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на когнитивные нарушения. Наиболее яркие представители ПНЖК являются: омега-3 и омега-6 жирные кислоты. Омега-3 жирные кислоты представлены тремя видами: альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты. Веду-

щую биологическую роль среди омега-3 жирных кислот присуждают ЭПК и ДГК. ЭПК кислоты участвуют в поддержании гомеостаз воспалительных реакций, а также является предшественником тромбоксанов, простагландинов и лейкотриенов. ДГК, в свою очередь, являются жирными кислотами, участвующими в формировании структур и мембран нейронов. Также установлено, что ЭПК и ДГК в ходе метаболизма способны окисляться до резольвинов, докозатриенов и нейротектинов, которые обладают противовоспалительными и мембраностабилизирующими свойствами. ЭПК и ДГК подавляют перекисное окисление липидов, основного фактора старения организма и фактора индукции нейродегенеративных и иных заболеваний, способствующих развитию когнитивных нарушений (деменции). Ряд экспериментальных данных показал, что употребление пищи с повышенным содержанием ДГК, приводит к снижению образованию свободных радикалов, бета-амилоида и окислительного стресса – прямых факторов нейровоспалительного и нейродегенеративного процесса при болезни Альцгеймера. Таким образом, увеличение потребления продуктов богатых ЭПК и ДГК, способствуют снижению когнитивных нарушений, а также снижению факторов риска способствующих развитию деменции: старение, влияние черепно-мозговых травм и инсульта, сахарного диабета и прочих. Однако среди ПНЖК выделяют еще омега-6 жирные кислоты [6]. Главными представителями омега-6 жирных кислот являются: арахидоновая кислота и линолевая кислота. Данные кислоты участвуют в воспалительных и гематологических реакциях в организме человека. Арахидоновая кислота участвует в реакциях воспаления, как нормальный физиологический процесс, при повреждении мембран кле-

В помощь практикующему врачу

ток. Однако установлено, что избыточное потребление омега-6 жирных кислот или нарушенный баланс между омега-3 и омега-6 жирными кислотами, способствует активации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и хемокинов (CXCL8), которые индуцируют нейровоспалительные реакции в ЦНС, что способствует развитию нейродегенерации с провоцированием когнитивных нарушений. Установлено оптимальное соотношение потребления омега-3 к омега-6 (1:1–4).

Среди известных науке растительных агентов, способных подавлять иммунновоспалительные реакции, а также замедлять процессы нейродегенерации, выступает пряность (специя) – куркума длинная (*Cucurmalonga*, лат.). Данная пряность используется преимущественно в пищевой отрасли. Однако поступают данные научных исследований о ее роли в фармацевтической и медицинской отрасли. Куркума связана с высоким содержанием куркуминоидов – гептадиеновых соединений фенольной природы. Куркумин – яркий представитель, обладающий свойством подавления иммунновоспалительных реакций в организме, подавлять процессы дегенерации, а также подавлять механизмы неоплазии. Терапевтический механизм обусловлен влиянием на систему «прооксидант – оксидант» (Fibach E., 2008, LiY., 2013). В ряде исследований была выявлена способность подавлять активные формы кислорода и перекисное окисление липидов, способствующих развитию оксидативного стресса и иммунновоспалительных реакций, что демонстрирует высокий уровень антиоксидантной активности экстракта куркумы длинной [7].

Множество мифов о пользе и вреде было в публикациях посвященных кофеинсодержащим продуктам, в частности о кофе. В ходе исследования было уста-

новлено, что одним из механизмов в патологической регуляции укладки и сборке белка при болезни Альцгеймера, является дисфункция шапероновой системы. Основным ферментом, регулирующим работу белков-шаперонов, является – никотинамид мононуклеотид аденилтрансфераза 2 (НМНАТ2). Исследователи изучали вопрос воздействия на синтез НМНАТ2 и пришли к выводу о положительном влиянии кофеина на данный фермент. В ряде публикаций имеются данные о том, что кофеин способствует подавлению развития комплексов не только тау-белков, но и альфа-синуклеина, которые присутствуют в нейронах при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [8]. Также кофеин относится к группе нейростимуляторов, который способен увеличивать энергию в клетках, уменьшать чувство общей усталости, улучшать кратковременную память, поднимать настроение. Данные явления обусловлены увеличением таких нейротрансмиттеров, как дофамин и ацетилхолин, а также блокировать пуриnergические рецепторы, что приводит к снижению катаболизма цАМФ, который, в свою очередь, увеличивает высвобождение норадреналина и увеличивает чувствительность постсинаптических мембран к дофамину. Таким образом стоит отметить, что несмотря на то, что болезнь Альцгеймера относится к категории изучаемых болезней по причине и модели развития, некоторые механизмы уже изучены и на них можно повлиять. В данном случае – употреблять кофе или кофеинсодержащие продукты [9].

Но не только кофе обладает нейропротективным эффектом, но и некоторые сорта чая, в частности: японский чай сенча, гёкуро и китайские сорта аньцзыбайча и шу пуэр. Особенность данных сортов чая в том, что в них со-

держится аминокислота L-теанин, способствующая усилению метаболической адаптации клеток головного мозга в условиях гипоксии и ишемии. Основным механизмом метаболической адаптации нейронов заключается в том, что аминокислота L-теанин является аналогом глутамата и конкурентно блокирует глутаматные рецепторы, преимущественно AMPA и в меньшей степени NMDA. Данный механизм приводит к снижению феномена эксайтотоксичности при ишемии и/или гипоксии нейронов. Таким образом, содержащаяся в описанных сортах чай аминокислота L-теанин может быть профилактикой сосудистой деменции при хронической ишемии головного мозга [10].

Среди наиболее изученных биологических веществ, способствующих устойчивости клеток головного мозга к гипоксии и/или ишемии, являются биофлавоноиды. Биофлавоноиды – это вещества растительного происхождения типа полифенолов, содержащиеся в листьях, цветках, плодах, корнях различных растений. Главные, наиболее изученные, представители биофлавоноидов представлены: ресвератрол, кверцетин, рутин, гесперидин. Ресвератрол в большом количестве содержится в чернике, красном винограде и его производном красном вине. Наибольшее содержание рутина (витамин Р) как и гесперидина обнаружено в цитрусовых (лимон, апельсин, грейпфрут), ягодах облепихи и шиповника. В свою очередь кверцетин обнаружен в красном луке, томатах, спарже, но наибольшее его содержание выявлено в зеленом чае, каперсах и красном винограде. Механизм антигипоксической и антиишемической нейропротекции заключается во влиянии данных биофлавоноидов на PGC-1альфа рецепторы и белок Nrf2, стимуляция которых способствует стиму-

лированию формирования митохондрий (усиление тканевого дыхания и фосфорилирования), увеличению энергетического обмена, а также повышению активности системы антиокислительной защиты. Блокирование аспарагинилгидроксилазы и активация HIF-1альфа, способствует увеличения фактора роста эндотелия сосудов, что усиливает нейропротективные возможности нейронов в условиях ишемии и/или гипоксии [11].

Очень интересный эффект показало пероральное применение мицелия гриба ежевика гребенчатого (*Hericium erinaceus* L.). В своем исследовании Yuusuke Saitsu с соавторами в 2019 году провели 12-недельное исследование на пациентах, которые употребляли в пищу мицелий ежевика гребенчатого. Предварительно, в рамках исследования, у них провели нейрокогнитивное тестирование с использованием стандартизированных шкал (краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), вербальный тест на запоминание (S-PA), тест на зрительное запоминание и восприятие Бентона) и оценкой степени нарушения когнитивных функций. Результаты исследования продемонстрировали, что употребление ежевика гребенчатого, значительно улучшает когнитивные функции (по данным MMSE) у испытуемых и предотвращает их ухудшение. Авторы предполагают, что различные химические соединения, в том числе герициноны, содержащиеся в грибах, оказывают множественные воздействия на нейронные сети мозга и улучшают когнитивные функции. Основное действующее вещество, выявленное в ежевике гребенчатом, является эрицин. Данное вещество взаимодействует с рецепторами нейронов (эрициновые рецепторы) и способствует синтезу фактора роста нервной ткани (BDNF) [12].

В помощь практикующему врачу

Но не только алиментарные агенты способствуют индукции когнитивных нарушений – стресс, способен спровоцировать каскад иммуно- и нейровоспалительных реакций и последующих нейродегенеративных процессов. Исследования показали, что острый стресс способен вызвать краткосрочные нарушения памяти, а состояния протекающие с хроническим стрессом способны вызвать стойкие умеренные и нередко выраженные когнитивные нарушения (деменция). При этом ряд исследований продемонстрировали у лиц, находящихся в состоянии хронического стресса, отмечаются объективные признаки когнитивного снижения, подтвержденные методами нейропсихологического тестирования (MMSE, MoCA, тест Лурия) [13]. Механизм развития когнитивных нарушений индуцируемых стрессом можно объяснить следующим механизмом. В условиях острого и/или хронического стресса происходит выделение большого количества стрессовых гормонов (кортикостероиды, катехоламины) и возбуждающих нейромедиаторов (глутамат, аспартат), способных повышать возбудимость и, соответственно, восприимчивость нейронов к распространяющейся корковой депрессии. Распространяющаяся корковая депрессия приводит к массивному перемещению ионов между внутри нейрональными и внеклеточными отделами, что приводит к цитотоксическому повреждению (отеку). В адекватно снабжаемых тканях, распространяющаяся корковая депрессия приводит к обратимым (функциональным) нарушениям биоэлектрической активности нейронов. Но в случае стойкого провоцирования, распространяющаяся корковая депрессия приводит не к формированию функциональных нарушений, а к развитию органического патологи-

ческого процесса вплоть до формирования ишемии тканей мозга [14].

Важнейшим звеном в профилактике ранних когнитивных нарушений это умеренная физическая активность и нейрокогнитивная тренировка. Благоприятное влияние средств физической культуры на профилактику когнитивных расстройств подтверждено многочисленными исследованиями. Умеренная физическая активность в среднем около 2–3 тренировок в неделю, приводит к улучшению мотивации, настроения, что является неотъемлемой составляющей качества жизни. Лица, проводящие регулярные физические тренировки имели достоверно низкие показатели развития когнитивных нарушений в более позднем возрастном периоде, в сравнении с лицами с гиподинамией [15]. Разработанные методы нейрокогнитивной тренировки (когнитивная стимуляция), позволяют улучшить работоспособность пациентов средних и пожилых групп, восстановить и/или поддержать функции памяти, внимания и мышления пожилых пациентов, восстанавливают утраченные социальные навыки и связи, повышают самооценку и социальную значимость пациентов. Среди методов нейрокогнитивного тренинга особое внимание уделяют: тренировке памяти и внимания (таблицы Шульте, тест «образ-картинка» и др.), развитию внимания (методы нахождения различий, наблюдательность), тренировке воображения и пространственного ориентирования и другие методы, позволяющие восстановить утраченные функции у пациентов [16].

Таким образом, подводя итог вышесказанному можно сделать вывод о том, что деменция является социально значимым фактором, требующим разработки методов первичной профилактики, целью которой является улучшение со-

стояния пациентов, отсрочив период наступления когнитивного снижения. Данная модель позволит не только улучшить качество жизни пациентов и его родственников, но и повлияет на социальное, финансовое и экономическое состояние государства. Предполагаемые методы первичной профилактики направлены в первую очередь на влияние экзогенных факторов (снижение патогенного влияния гербицидов и пестицидов, стрессиндуцированных состояний), алиментарных факторов (рациональное и сбалансированное питание), но и на факторы физической и интеллектуальной активности пациентов (физическая и нейрокогнитивная тренировка). Как мы уже знаем, данные факторы являются модифицируемыми, то есть при воздействии на них, мы сможем отсрочить наступление когнитивной дисфункции, а это и есть основная и ведущая цель первичной профилактики.

Литература

1. Joanna, K. Winston et al. Glyphosate infiltrates the brain and increases pro-inflammatory cytokine TNF α : implications for neurodegenerative disorders // *Journal of Neuroinflammation*. – 2022. – Vol. 19. – P. 193. – DOI: 10/1186/s12974-022-02544-5.
2. Нижегородова, Д. Б., Левковская А. Н., Зафранская М. М. Иммунологические механизмы нейровоспаления и нейродегенерации // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2018. – № 4. – С. 27–42. – DOI: 10.14427/jipai.2018.4.27.
3. Симаненков, В. И., Маев И. В. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус / Национальная медицинская Ассоциация по изучению Сочетанных Заболеваний (НАСЗ); Профессиональный фонд содействия развития медицины «ПРОФМЕДФОРУМ». – М., 2021. – 158 с.
4. Dr. Cristian, Follmer. Gut Microbiome imbalance and Neuroinflammation: Impact of COVID-19 on Parkinson's Disease. Published online 21 August

2020 I n Wiley Online Library. – doi: 10.1002/mds.28231.

5. Ульянова, О. В. Глютен и целиакия как факторы риска развития нейродегенеративных заболеваний. Этиология, патогенез, клиника и основные пути профилактики // Молодой ученый. – 2016. – № 18 (122).

6. Бикбавова, Г. Р., Лопата С. И., Кидалов М. Б., Ахмедов В. А. Потенциальная роль кишечной микробиоты в формировании болезни Альцгеймера // РМЖ. – 2021. – № 6. – С. 93–95.

7. Суханов, А. В. Полиненасыщенные жирные кислоты в лечении и профилактике когнитивных расстройств позднего возраста: современное состояние и перспективы // Научно-практический журнал «Атеросклероз». – 2021. – Т. 8, № 1.

8. Борисов, М. Ю. Фармакогностическое исследование корневищ куркумы длинной (*Curcuma Longa L.*). Дис. на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. – Самара, 2017. – 166 с.

9. Adrendash, G. W., Cao C. Caffeine and coffee as the therapeutics against Alzheimer's disease // J-Alzheimers-Dis. – 2010. – Suppl. 1. – S. 117–126. – DOI: 10.3233/JAD-2010-091249.

10. Латыпова, Я. Р., Ландарь Л. Н. Возможности применения кофеина для профилактики развития болезни Альцгеймера. Инновации в медицине и фармации. – 2018, БГМУ.

11. Левченкова, О. С., Новиков В. Е. Возможности фармакологического preconditionирования // Вестник РАМН. – 2016. – № 71(1). – С. 16–24. – DOI: 10.15690/vramn626.

12. Yuusuke, Saitsu, Akemi Nishide, Kenji Kikushima, Kuniyoshi Shimizu, Koichiro Ohnuki. Improvement of cognitive functions by oral intake of *Hericiumerinaceus*. Biomedical Research. – Tokyo, 2019. – Vol. 40(4). – P. 125–131. – DOI: 10.2220/biomedres.40.125.

13. Гафаров, В. В., и соавт. Стресс на рабочем месте и когнитивные функции (популяционное исследование населения в возрасте 25–44 лет) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13(4). – С. 30–36. – DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-30-36.

14. Бойко, А. В. «Автоволновая полутьма» – терапевтическая мишень в неврологии и медицине // Военная медицина. – 2023. – № 3. – DOI: 10.51922/2074-5044.2023.3.53.

15. Горшунова, Н. и соавт. Профилактика когнитивных нарушений в деятельности врача общей практики // Врач. – 2018. – № 29(6). – С. 45–47. – DOI: 10.29296/25877305-2018-06-09.

16. Пушкарев, Р. И. и соавт. Профилактика деменций у лиц пожилого возраста с помощью когнитивной стимуляции. V Международная (75 Всероссийская) научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения».

References

1. Joanna, K. Winston et al. Glyphosate infiltrates the brain and increases pro-inflammatory cytokine TNFα: implications for neurodegenerative disorders // Journal of Neuroinflammation. – 2022. – Vol. 19. – P. 193. – DOI: 10.1186/s12974-022-02544-5.

2. Nizhegorodova, D. B., Levkovskaya A. N. Zafanskaya M. M. Immunologicheskiye mekhanizmy neyrovospaleniya i neyrodegeneratsii // Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. – 2018. – № 4. – P. 27–42. – DOI: 10.14427/jipai.2018.4.27.

3. Simanenko, V. I., Mayev I. V. et al. Sindrom povyshennoy epiteliyal'noy pronitsayemosti v klinicheskoy praktike. Mul'tidistsiplinarnyy natsional'nyy konsensus / Natsional'naya meditsinskaya Assotsiatsiya po izucheniyu Sochetannykh Zabolevaniy (NASZ); Professional'nyy fond sodeystviya razvitiya meditsiny «PROFMEDFORUM». – М., 2021. – 158 с.

4. Dr. Cristian, Follmer. Gut Microbiome imbalance and Neuroinflammation: Impact of COVID-19 on Parkinson's Disease. Published online 21 August 2020 I n Wiley Online Library. – doi: 10.1002/mds.28231.

5. Ul'yanova, O. V. Glyuten i tseliakiya kak faktory riska razvitiya neyrodegenerativnykh zabol-evaniy. Etiologiya, patogenez, klinika i osnovnyye puti profilaktiki. «Molodoy uchenyy», sentyabr'. – 2016. – № 18(122).

6. Bikbavova, G. R., Lopata S. I., Kidalov M. B., Akhmedov V. A. Potentsial'naya rol' kishechnoy mikrobioty v formirovanii bolezni Al'tsgeymera // РМЖ. – 2021. – № 6. – P. 93–95.

7. Sukhanov, A. V. Polinenasyshchennyye zhirnyye kisloty v lechenii i profilaktike kognitivnykh rasstroystv pozdnego vozrasta: sovremennoye sostoyaniye i perspektivy // Nauchno-prakticheskiy zhurnal Ateroskleroz. – 2021. – Т. 8, № 1.

8. Borisov, M. Yu. Farmakognosticheskoye issledovaniye kornevishch kurkumy dlinnoy (*Curcuma Longa L.*): Dissertatsiya na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata farmatsevticheskikh nauk. – Samara, 2017. – 166 с.

9. Adrendash, G. W., Cao C. Caffeine and coffee as the therapeutics against Alzheimer's disease //

J-Alzheimers-Dis. – 2010. – Suppl. 1. – S. 117–126. – DOI: 10.3233/JAD-2010-091249.

10. Latypova, Y. A. R., Landar' L. N. Vozmozhnosti primeneniya kofeina dlya profilaktiki razvitiya bolezni Al'tsgeymera // Innovatsii v meditsine i farmatsii. BGMU. – 2018.

11. Levchenkova, O. S., Novikov V. Ye. Vozmozhnosti farmakologiyeskogo pre konditsionirovaniya // Vestnik RAMN. – 2016. – Vol. 71(1). – P. 16–24. – DOI: 10.15690/vramn626.

12. Yuusuke, Saitsu, Akemi Nishide, Kenji Kikushima, Kuniyoshi Shimizu, Koichiro Ohnuki. Improvement of cognitive functions by oral intake of *Hericiumerinaceus* // Biomedical Research. – 2019. – Vol. 40(4). – P. 125–131. – DOI: 10.2220/biomedres.40.125.

13. Gafarov, V. V., i soavt. Stress na rabochem meste i kognitivnyye funktsii (populyatsionnoye issledovaniye naseleniya v vozraste 25–44 let) //

Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. – 2021. – № 13(4). – P. 30–36. – DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-30-36.

14. Boyko, A. V. «Avtovolnovaya poluten'» – terapevticheskaya mishen' v nevrologii i meditsine // Voyennaya meditsina. – 2023. – № 3. – DOI: 10.51922/2074-5044.2023.3.53.

15. Gorshunova, N. i soavt. Profilaktika kognitivnykh narusheniy v deyatel'nosti vracha obshchey praktiki // Vrach. – 2018. – Vol. 29(6). – P. 45–47. – DOI: 10.29296/25877305-2018-06-09.

16. Pushkarev, R. I. i soavtr. Profilaktika dementsiy u lits pozhilogo vozrasta s pomoshch'yu kognitivnoy stimulyatsii. V Mezhdunarodnaya (75 Vserossiyskaya) nauchno-prakticheskaya konferentsiya “Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsinskoy nauki i zdravookhraneniya”.

Поступила 23.10.2023 г.

И. А. Хрущ, А. Ф. Крот, С. Н. Шубина

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Расстройства аутистического спектра (РАС) относятся к неврологическим расстройствам и расстройствам развития, характеризующихся трудностями в сфере социального общения, а также наличием повторяющихся интересов и/или поведения, проявляющихся в возрасте до 3 лет. Точная этиология РАС на сегодняшний день остается неизвестной. Согласно данным литературных обзоров, несколько этиологий могут предрасполагать к развитию данных нозологий, которые, согласно научным публикациям, могут быть как генетическими факторами, так и факторами окружающей среды. Проблемной областью остается своевременное оказание высококвалифицированной помощи в ведении и лечении таких пациентов [1]. Важно, чтобы ребенок с РАС и его семья имели поддержку многопрофильной команды, которая помогала бы преодолеть текущие ситуации и проблемы. Цель работы: подчеркнуть преимущества мультидисциплинарного подхода в сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра. Авторами описываются некоторые эпидемиологические данные по расстройствам аутистического спектра на примере города Минска.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, детская психиатрия, врач-психиатр.

I. A. Khrushch, A. F. Krot, S. N. Shubina

DIFFERENTIATED APPROACH TO PROVIDING HELP FOR CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS (BASED ON THE EXAMPLE OF MINSK)

Autism spectrum disorders (ASD) are neurological and developmental disorders characterized by difficulties with social communication and repetitive interests and/or behaviors that begin before age of 3 years. The exact etiology of ASD remains unknown today. According to literature reviews, several factors may predispose to the development of these entities, which, according to scientific publications, can be both genetic and environmental factors. A problematic area remains the timely provision of highly qualified assistance in the management and treatment of such patients [1]. It is important that the child with ASD and his family have the support of a multidisciplinary team to help overcome current situations and problems. The aim of the work: to emphasize the advantages of a multidisciplinary approach in accompanying children with autism spectrum disorders. The authors describe some epidemiological data on autism spectrum disorders using the example of Minsk.

Key words: autism spectrum disorders, child psychiatry, psychiatrist.

Сопровождение детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) и их законных представителей является

одной из важнейших задач в детской психиатрии. Исключительная важность данного вопроса состоит в том, что за по-

следние 20 лет отмечается тенденция к росту показателей распространенности и заболеваемости РАС; происходит утяжеление и осложнение клинических форм, коморбидных с разными формами интеллектуальной недостаточности, речевыми и моторными нарушениями (например, у 29 % пациентов встречаются гиперкинетические расстройства).

По данным ВОЗ, распространенность раннего детского аутизма по объединенным оценкам встречаемости составила 0,72 % (в США 1 %), распространенность также была значительно выше у детей в возрасте от 6 до 12 лет по сравнению с детьми в возрасте до 5 и старше 13 лет [2].

Однако, являясь спектром, это состояние характеризуется и высоким уровнем гетерогенности фенотипических проявлений, связанным с широкой вариативностью уровней интеллектуального и речевого развития, внутрииндивидуальными различиями когнитивных профилей. Такое сочетание специфических недостатков и высокой сопутствующей патологии делает РАС одним из наиболее инвалидизирующих нарушений развития, что влечет за собой чрезвычайно тяжелые экономические затраты. Например, в США к 2025 году прогнозируемые ежегодные прямые и производственные затраты на РАС могут достичь 461 миллиарда долларов США [3]. Первичная постановка диагнозов РАС составляет 5 месяцев, среднее время между первоначальным беспокойством родителей по поводу развития ребенка и постановкой диагноза обычно составляет от 2 до 4 лет. Достаточное расхождение в оценках с течением времени, вероятно, не вызвано увеличением истинной распространенности, а связано с изменениями и улучшениями диагнос-

тических возможностей, методологией и качеством исследований, расширением доступа к диагностическим и интервенционным услугам, расширением осведомленности семей [4].

Цель исследования

Целью работы является обсуждение необходимости мультидисциплинарного подхода в лечении и ведении пациентов с расстройствами аутистического спектра на примере города Минска.

Увеличение встречаемости количества детей с РАС, наблюдаемые в последние годы в Республике Беларусь (в городе Минске, в частности), связаны с описанными выше факторами. Стоит также отметить искаженные установки и перекодировку многих расстройств в детской психиатрии, в том числе, для решения медико-социальных задач, связанных с определением степеней утраты здоровья. Объем консультативно-лечебной помощи (диагностика, лечение и медицинская реабилитация детей с РАС) в Республике Беларусь проводится детскими психиатрами совместно с врачами-педиатрами, врачами-неврологами, врачами-физиотерапевтами и специалистами в области генетики. Также немаловажной остается тесное взаимодействие с учителями-логопедами, дефектологами и психологами. Согласно статистическим сведениям учреждения здравоохранения «Минского городского клинического центра детской психиатрии и психотерапии», на начало 2023 года по городу Минску наблюдалось 1356 детей с расстройствами аутистического спектра, с преобладанием мальчиков в 3 раза. За 9 месяцев 2023 года под наблюдением находился 1521 ребенок с расстройствами аутистического спектра, таким образом, рост заболеваемости составил 11,2 %. Около 71 %

из них имеют статус «ребенок-инвалид» (у 90 % установлена степень утраты здоровья выше первой). В отделениях дневного пребывания (ОДП) и отделениях медицинской реабилитации учреждения здравоохранения «Минского городского клинического центра детской психиатрии и психотерапии» применяют АВА-терапию с привлечением DIR-терапии (метод прикладного анализа поведения). АВА-терапия включает образование или угнетение тех или иных моделей поведения со стереотипным компонентом (с помощью поощряющих или подавляющих воспитательных воздействий) либо приемы «семейных сценариев». С помощью АВА-терапии обучают навыкам социальных и исполнительских функций, а модель DIR делает акцент на эмоциональном реагировании ребенка, учитывая его индивидуальность. Отделение дневного пребывания/отделение медицинской реабилитации: включает 45–60 дней 1–2 раза в год (работа с психологом, учителем-логопедом и врачом-психотерапевтом). Психолого-педагогическая коррекция – 4 часа в месяц на 1 пациента.

Выбор дальнейшего образовательного маршрута основан на мультидисциплинарном уровне взаимодействия (медицинском, психологическом и социально-педагогическом), основываясь на принципе индивидуализации с учетом интеллектуальных способностей ребенка (создание образовательного маршрута и организация психолого-педагогического сопровождения).

Мы провели клиническое интервью с 43 родителями детей РАС (с 25 женщинами и с 20 мужчинами, воспитывающими детей без второго родителя) для оценки возраста ребенка при первичном обращении за медицинской помощью к врачам-психиатрам (таблица 1).

В помощь практикующему врачу

Таблица 1. **Возраст ребенка с РАС при первом обращении к врачу-психиатру**

Возраст ребенка при 1-м обращении к врачу-психиатру	Количество родителей	
	родители-отцы (n = 20)	родители-матери (n = 25)
0–2 года	6	15
2–5 лет	4	5
5–7 лет	10	5

Согласно данным, представленным в таблице 1, особенно заметны гендерные различия родителей в первичной обращаемости за психиатрической помощью в связи с наличием клинических признаков расстройств аутистического спектра.

Обсуждение

Несмотря на увеличение доступности оказания специализированной помощи детскому населению в сфере психических и поведенческих расстройств остается проблема своевременной диагностики и лечения расстройств аутистического спектра.

Вероятно, на этот процесс влияют социально-экономический статус родителей, а также тяжесть РАС ребенка. Раннее выявление расстройств аутистического спектра остается первостепенной задачей в детской психиатрии, т. к. дает возможность своевременного и эффективного вмешательства в борьбе с данными нозологиями. Точный диагноз РАС часто является необходимым условием для определения инвалидности и дальнейшего верного образовательного маршрута. Тем не менее, определение диагнозов РАС само по себе может быть стрессовым, разочаровывающим и отнимающим много времени для многих семей. Подтверждение диагноза может включать посещение многочисленных медицинских специалистов, чтобы исключить другие возможные заболевания.

Учитывая рост распространенности РАС не только в Республике Беларусь, но и во всем мире, родителям важно получить своевременный доступ к диагностическим и лечебным услугам для своих детей. Система здравоохранения любого государства нуждается в достаточных финансовых ресурсах, чтобы иметь возможность обеспечить своевременный доступ к диагностическим и интервенционным услугам, которые могут принести пользу людям с РАС на протяжении всей их жизни.

Литература

1. *van't Hof, M.* Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019 / M. van't Hof [et al.] // *Autism*. – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 862–873.
2. *Metwally, A. M.* Prevalence and risk factors of disabilities among Egyptian preschool children: a community-based population study / A. M. Metwally [et al.] // *BMC psychiatry*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 689–692.
3. *Harris, E.* Autism Prevalence Has Been on the Rise in the US for Decades – And That's

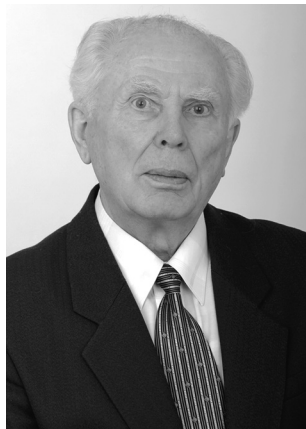
Progress / E. Harris // *JAMA*. – 2023. – Vol. 329, № 20. – P. 1724–1726.

4. *Talantseva, O. I.* The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis / O. I. Talantseva [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – P. 107–118.

References

1. *van't Hof, M.* Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019 / M. van't Hof [et al.] // *Autism*. – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 862–873.
2. *Metwally, A. M.* Prevalence and risk factors of disabilities among Egyptian preschool children: a community-based population study / A. M. Metwally [et al.] // *BMC psychiatry*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 689–692.
3. *Harris, E.* Autism Prevalence Has Been on the Rise in the US for Decades – And That's Progress / E. Harris // *JAMA*. – 2023. – Vol. 329, № 20. – P. 1724–1726.
4. *Talantseva, O. I.* The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis / O. I. Talantseva [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – P. 107–118.

Поступила 27.11.2023 г.



Александр Александрович АРТИШЕВСКИЙ

(К 90-летию со дня рождения)

30 ноября 2023 г. исполнилось 90 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Александра Александровича АРТИШЕВСКОГО.

Вся трудовая жизнь Александра Александровича является собою пример поразительной творческой целеустремленности, преданности науке и педагогическому делу. Профессор Артишевский А. А. вместе с университетом уже более 60 лет!

Александр Александрович Артишевский родился в 1933 году в г. п. Горки Могилёвской области в семье служащего. В 1952 году окончил Гродненское медицинское училище и в том же году стал студентом Минского медицинского института. Нелегко было учиться в те годы: Александр Александрович не только прекрасно успевал по всем дисциплинам, но и работал медбратом в 3-й клинической больнице. Он активно занимался общественной работой: выпускал институтскую стенгазету, трудился заместителем редактора многотиражки «Советский медик». После окончания в 1958 году института Александр Александрович работал начальником сектора кадров Минского областного отдела здравоохранения, а с 1960 года – главным врачом Минской районной станции скорой помощи.

Но ему больше по душе научный поиск, и в 1960 году А. А. Артишевский становится аспирантом кафедры гистологии МГМИ. У него был прекрасный Учитель – профессор Миленков Станчо Миленкович, человек не только оставивший заметный след в науке, но и отличавшийся подлинной интеллигентностью, высокой культу-

рой. Эти качества учителя, несомненно, сказались на формировании личности его ученика. Благодаря активной деятельности проф. Миленкова С. М., широкой открытости его научных идей и методов их выполнения, созданию творческой атмосферы на кафедре, коллективизму в обсуждении каждой выполняемой работы, аспиранты кафедры, в т. ч. Александр Александрович, активно осваивали известные и создавали новые методы исследований, в частности гистохимические методы изучения эндокринных желез. Аспирантура завершается подготовкой и защитой в 1964 году кандидатской диссертации «К вопросу о морфологии и гистохимии надпочечных желез человека в эмбриогенезе». Профессором Миленковым С. М. была предложена идея продолжения изучения надпочечных желез с целью оценки возможности их трансплантации. Над этой темой Александр Александрович продолжал работать многие годы. Он изучал реактивность, компенсаторные возможности надпочечников, их способность реагировать на стресс и принимать участие в реакциях адаптации. Молодой учёный проводил трансплантацию этих желез у экспериментальных животных и доказал их способность функционировать в организме реципиента. А. А. Артишевский усовершенствовал многие методики изучения этого органа на светомикроскопическом уровне. В своей работе он использовал

электронную микроскопию, применил системный подход и информационный анализ. Результатом этой кропотливой работы была защита докторской диссертации «Гистофизиология развивающихся надпочечных желез и оценка их пригодности для трансплантации», которая состоялась на заседании Специализированного совета 2-го Московского государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова в 1986 г.

Данные научных исследований Артишевский А. А. обобщил в ряде фундаментальных публикаций: «Морфофункциональные особенности надпочечников зародышей, пересаженных взрослым животным», 1974; монографии «Надпочечные железы», 1977; «Морфофункциональные параллели в эмбриональном развитии нервной, эндокринной и иммунной систем у человека», 1980; «Структурная перестройка надпочечников в антенатальном периоде», 1984.

Все эти годы Александр Александрович неуклонно поднимался по служебной лестнице: 1964–1967 годах – ассистент кафедры, 1967–1988 годах – доцент. В 1977–1978 годах А. А. Артишевский был консультантом заведующего кафедрой гистологии Монгольского медицинского института. После присуждения ему в 1986 году ученой степени доктора медицинских наук и присвоения в 1988 году учёного звания профессора Александр Александрович работал в должности профессора кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Белорусского государственного медицинского университета. В период с 2004 по 2020 годы Александр Александрович работал в должности профессора на кафедре морфологии человека.

Александр Александрович продолжает активную научную работу и передает свой опыт молодёжи: он подготовил 2-х кандидатов наук в Минском медицинском институте и 1 кандидата в г. Улан-Батор,

был консультантом морфологической части 2 кандидатских диссертаций, хотя помогал выполнять морфологическую часть диссертационных работ очень многим аспирантам и соискателям клинических кафедр.

Александр Александрович – прекрасный рассказчик, и это его качество не могли не оценить студенты. Он всегда отличался умением анализировать, сопоставлять и обобщать научные факты, а также профессионально и доходчиво объяснять их любой аудитории, будь то коллеги или студенты. Его отличали чувство товарищества, взаимовыручки, взаимопомощи, студенты, в том числе кружковцы, тянулись к нему и всегда получали необходимую помощь и поддержку. Долгие годы А. А. Артишевский руководил студенческим научным кружком кафедры гистологии. Ежегодно под его непосредственным руководством готовятся студенческие работы, представляемые на научные конференции и на Республиканский смотр-конкурс, где работы получают дипломы разных категорий.

В 90-х годах профессор был заместителем заведующего кафедрой по воспитательной работе. Большое внимание А. А. Артишевский всегда уделял воспитанию у студентов патриотизма, духовности, национального самосознания, гражданской позиции, знанию истории Беларуси, своих корней, истоков.

Александр Александрович был один из первых в институте, кто активно поддержал и внедрил в 1990-х годах преподавание на белорусском языке. Студенты, которые обучались в белорусскоязычных группах, под руководством проф. Артишевского А. А. подготовили и выступили с докладами на Международной терминологической конференции, где их работы получили высокую оценку, а участница конференции, профессор из Канады Лариса Жук-Гришкевич прислала профессо-

ру свою книгу с автографом и добрыми пожеланиями. Результатом такой плодотворной работы стало издание единственного на сегодняшний день в нашей стране учебника на белорусском языке «Гісталагія з асновамі цыталогіі і эмбрыялогіі» (2000) для студентов медицинских университетов.

Белорусскоязычное преподавание дало импульс для создания белорусской гистологической номенклатуры, над которой профессор трудился вместе с Евгенией Ивановной Большовой и другими сотрудниками кафедры. Вскоре увидели свет проекты «Беларускай эмбрыялагічнай наменклатуры» і «Беларускай гісталагічнай наменклатуры» (1991); в 1993 году был издан терминологический словарь «Цыталогія».

С коллективом кафедры проф. Артишевский участвовал в создании таких серьезных изданий как «Гистология органов зубочелюстной системы человека» (1996), «Гистология в вопросах и ответах» (1997, 2000), «Гистология с техникой гистологических исследований» (учебное пособие для медицинских училищ, 1999), «Очерки истории кафедры гистологии Минского медицинского института» (1998), «Прикладные аспекты гистологии в ситуационных задачах» (1999), многочисленных переизданий практикума. Будучи профессором кафедры морфологии, Александр Александрович был соавтором учебных посо-

бий «Общая гистология. Анатомия опорно-двигательного аппарата головы и шеи»; «Частная морфология человека (сердечно-сосудистая, кроветворная, нервная, эндокринная системы и органы чувств)»; «Частная морфология (пищеварительная, дыхательная, половая системы и кожа)», учебника «Морфология человека» (2009).

Александр Александрович – человек талантливый и разносторонний. Он пишет стихи и посвящает их родной земле, alma mater, коллегам и близким людям. В последние годы Александр Александрович опубликовал два сборника стихов «Тарнова» (2019) и «3 днём нараджэння, БДМУ!» (2021); презентация первого прошла в университете в торжественной обстановке.

Александр Александрович и сегодня в строю. Он преподаёт студентам любимую науку, которой посвятил всю жизнь, курирует группы лечебного факультета, публикует и рецензирует научные работы, является членом специализированного совета по защите диссертаций, пишет чудесные стихи!

Мы гордимся, что работаем рядом с таким человеком и желаем Вам, дорогой Александр Александрович, крепкого здоровья, долгой, плодотворной жизни, оптимизма и новых горизонтов!!!

Руководство БГМУ, деканат лечебного факультета, коллектив кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии.



Геннадий Георгиевич КОНДРАТЕНКО

(К 75-летию со дня рождения)

4 января 2024 года исполнилось 75 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора кафедры хирургии и трансплантологии Геннадия Георгиевича КОНДРАТЕНКО.

Геннадий Георгиевич Кондратенко родился 4 января 1949 года в поселке Степь Добрушского района Гомельской области. В 1963 году окончил 8 классов Ленинской сельской средней школы в Житковичском районе Гомельской области, затем фельдшерское отделение Брестского медицинского училища. С 1967 г. работал фельдшером в сельской участковой больнице, в 1968 г. призван на срочную службу в Советскую Армию. После демобилизации поступил в Минский государственный медицинский институт, который окончил с отличием в 1977 году по специальности «Лечебное дело». После окончания интернатуры с 1978 года в течение 10 лет работал хирургом стационара медико-санитарной части стеклозавода им. М. В. Ломоносова в Гомеле. Он – участник ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. В 1986 году окончил аспирантуру без отрыва от производства, защитил кандидатскую диссертацию и был переведен на должность заведующего хирургическим отделением УЗ «10 ГКБ г. Минска». С 1989 года работал ассистентом, доцентом, затем профессором, и именно в эти годы раскрылся научный, практический и педагогический талант Геннадия Георгиевича.

С 2004 по 2022 год он заведовал 1-й кафедрой хирургических болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». В настоящее время Геннадий Георгиевич продолжает трудиться

на должности профессора кафедры хирургии и трансплантологии УО «БГМУ». Профессор Кондратенко Г. Г. – хирург высшей квалификационной категории (с 1994 г.), областью его основного научно-практического интереса является абдоминальная хирургия. Он регулярно проводит обходы в хирургических отделениях клинической больницы, консультирует тяжелых и сложных пациентов, участвует в консилиумах и высокотехнологичных операциях. Кроме лечебной и учебной работы, осуществляет научное руководство по выполнению заданий в рамках государственных программ фундаментальных научных исследований в области хирургии.

Важной заслугой в охране здоровья населения и организации лечебно-профилактической помощи является непосредственное освоение им в Германии (1993–1994 гг.) и широкое внедрение в отечественном здравоохранении новой хирургической технологии – видеоэндоскопической методики хирургических вмешательств в абдоминальной хирургии. Внедрение данной высокотехнологичной операции при калькулезном холецистите (лапароскопическая холецистэктомия) позволило уменьшить период госпитализации пациентов, а также сократить сроки утраты трудоспособности и периода реабилитации в 2–3 раза.

С 1995 по 2004 годы, являясь главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения Республики Беларусь по эндоскопии и эндоскопической

хирургии, Кондратенко Г. Г. осуществил разработку специального Приказа МЗ РБ, благодаря которому в стране создана стройная система оказания эндоскопической и эндохирургической помощи.

Не менее важным вкладом профессора Кондратенко Г. Г. в практическое здравоохранение является совершенствование оказания хирургической помощи пациентам с гастродуоденальными кровотечениями. Им разработаны и внедрены рациональный вариант хирургической тактики, экстренный эндоскопический лечебно-диагностический алгоритм и новые средства (боминакс, этоксисклерол) для эндоскопической остановки язвенных кровотечений, применение которых в совокупности позволило снизить летальность при данной патологии. Кондратенко Г. Г. – организатор и исполнитель ряда клинических испытаний новых отечественных лекарственных средств (поликапран, линкоцел, неорондекс, рондферрин) в рамках государственных программ импортозамещения.

Кондратенко Г. Г. является руководителем республиканского центра «Хирургическая панкреатология» на функциональной основе. Под его руководством внедрены новые высокоэффективные методики: ранняя диагностика секвестров при панкреонекрозе, лечение панкреатита с использованием нового отечественного средства, коррекция эндогенной интоксикации при остром панкреатите, способ потенцирования антицитокинового и антиоксидантного эффекта при тяжелых формах некротизирующего панкреатита. Проводимая системная работа позволила уменьшить количество осложнений, снизить летальность и уменьшить среднюю продолжительность стационарного лечения при данной патологии.

Кондратенко Г. Г. внес значительный вклад в подготовку хирургических кадров для практического здравоохранения республики, а также научных работников выс-

шей квалификации. Под его руководством защищены 6 кандидатских и 1 докторская диссертации, которые обеспечили решение прикладных вопросов, приоритетных для хирургической службы страны. В сфере его научно-практических разработок значительное место занимают вопросы хирургии желчных путей, сахарного диабета, гнойной и сосудистой хирургии. Кондратенко Г. Г. является автором 382 печатных работ (в т. ч. 4 монографии), разработал и внедрил 19 рационализаторских предложений, 9 изобретений в области практической хирургии, 10 утвержденных МЗ РБ инструкций по применению новых методов диагностики и лечения пациентов с хирургической патологией. Он принимает активное участие в республиканских и международных конгрессах, съездах, конференциях (Россия, Польша, Германия и др.), постоянно руководит научно-исследовательскими работами студентов.

Профессор Кондратенко Г. Г. с 2011 по 2021 гг. возглавлял Ученый Совет по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.03.18.05 при УО «БГМУ», является членом редакционного Совета и редколлегии научно-практических журналов «Новости хирургии», «Хирургия – Восточная Европа», членом экспертного Совета МЗ РБ по проблемам хирургии и травматологии, заместителем председателя Правления Белорусской ассоциации хирургов, членом научно-практического Общества эндоскопических хирургов России.

Кондратенко Г. Г. имеет правительственную награду – медаль «За воинскую доблесть» в ознаменование 100-летия со дня рождения В. И. Ленина. Награжден медалью института хирургии им. А. В. Вишневского Российской академии медицинских наук, медалью ордена святителя Кирилла Туровского, знаком Белорусского профсоюза медицинских работников «Лучший наставник». За эффективную и добросовестную работу в области охраны здо-

ровья, значительный вклад за организацию и развитие хирургической службы Кондратенко Г. Г. награжден значком «Отличник здравоохранения», неоднократно награждался Почетными грамотами Совета Республики, Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Комитета по здравоохранению Мингорисполкома.

Геннадий Георгиевич отличается большим трудолюбием, он – высокоэрудированный ученый, отличный клиницист, талантливый педагог. Его лекции – пример доступной и понятной подачи и раскрытия темы на высоком, современном уровне. На практических занятиях со студентами, в операционной, на консилиумах и обходах Геннадий Георгиевич всегда тщательно и эффективно выполняет свою работу, неизменно приходит на помощь

в трудных ситуациях. С ним легко и приятно работать, обсуждать рабочие и житейские проблемы.

Высокий профессионализм, научная эрудиция, простота и доступность в общении снискали профессору высокий авторитет среди научного сообщества, коллег и студентов.

Геннадий Георгиевич – прекрасный семьянин, женат с 1975 года, у него большая и дружная семья. Супруга – врач-кардиолог, две дочери, два внука и четыре внучки.

Все хирургическое сообщество, руководство университета, сотрудники кафедры хирургии и трансплантологии сердечно поздравляют Геннадия Георгиевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, творческих успехов, благополучия, счастья.

Правила для авторов «МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

1. В полном варианте правила для авторов изложены на странице сайта: <https://medmag.bsmu.by/#4thPage>.
2. В журнале печатаются данные оригинальных клинических исследований, которые посвящены достижениям современной медицины, распространению клинического опыта, обзорные статьи по актуальным проблемам медицины и организации здравоохранения, а также другие материалы. С учетом аудитории журнала статьи должны быть написаны максимально просто и доступно, иллюстрированы схемами, рисунками, фотографиями. Статья публикуется после рецензирования и одобрения редакционной коллегией. Редакция публикует материалы на белорусском, русском и английском языках.
Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых к печати в других изданиях работ не допускается.
3. Статья должна быть набрана в редакторе MS WORD и отпечатана на одной стороне белой бумаги формата А4, шрифт Times New Roman, размер 12 с двойным интервалом между строками в 3-х экземплярах. Ширина поля слева – 3 см, сверху и снизу – 2,5 см, справа – 1 см. Все страницы должны быть пронумерованы.
4. Статьи принимаются редакцией с предоставлением рекомендаций их к опубликованию научным семинаром, ученым советом, кафедрой, лабораторией и т. д., с визой руководителя.
5. Объем оригинальных статей, включая рисунки, таблицы, указатель литературы не должен превышать 10 страниц, научных обзоров и лекций – 20 страниц, остальных статей – 5 страниц.
6. Статья должна включать инициалы и фамилии всех авторов, их ученые звания и степени, название работы и учреждения, инициалы и фамилию научного руководителя, реферат, ключевые слова на русском и английском языках, введение, краткую обзорную часть, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение (выводы), литературу, иллюстрации (таблицы, рисунки). В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью указаны их имена, отчества, домашние адреса и телефоны.
7. К статье должны быть приложены: реферат на русском языке (3 экз.) и его перевод на английский язык (3 экз.). В начале реферата следует указать фамилию автора и название статьи; выделить ключевые слова (русский и английский вариант).
Реферат является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер. Реферат должен быть понятным без обращения к самой публикации.
Реферат должен повторять структуру статьи, включающей введение, цель, методы, результаты, выводы.
Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.
Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.
Текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т. д.
Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.
Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата.
Текст реферата должен быть лаконичен и четок.
Следует избегать сокращений и условных обозначений, кроме общеупотребительных.
Объем текста реферата не должен превышать 250 слов, но содержать не менее 150 слов.
Основные правила подготовки реферата на английском языке.
Реферат на русском языке является основой для подготовки реферата на английском языке, но он не должен переводиться дословно (без дополнительных общих слов, типа, «автор статьи рассматривает...», «в статье приведены результаты...», «изложены современные требования...», «целью настоящего исследования является...») и соблюдать основные правила и стилистику английского языка.
Реферат должен повторять структуру статьи, включающей introduction, objectives, methods, results, conclusion.
Реферат на английском языке должен быть написан качественным языком. В англоязычном варианте реферата необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т. е. «The study tested», но не «It was tested in this study».
В тексте реферата должна использоваться англоязычная специальная терминология.
8. Библиографический указатель работ не должен содержать более 10 источников. Для клинических обзоров и лекций допускается не более 20 источников литературы. При составлении списка следует указывать номер по порядку, фамилию автора, его инициалы, полное название статьи, полное название книги или журнала, место и год издания, том, номер страницы. Сначала приводятся отечественные, а затем иностранные авторы – все в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка. Обязателен транслитерированный список литературы (References).
9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статье должна быть использована система единиц СИ. В статье не допускаются ссылки на рукописи, в том числе на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации.
10. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и ее порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия. Обозначения осей на рисунках должны быть выполнены на языке рукописи.
11. Количество графического материала должно быть минимальным. Фотографии, графики, рисунки должны быть размером 9 × 12 см в 2-х экземплярах с обязательным указанием на обороте каждого рисунка его номера, ФИО автора и пометок «верх» и «низ». В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала. Подписи к рисункам составляются обязательно на отдельном листе.
12. Обязательно предоставление материалов на магнитных носителях с соблюдением вышеуказанных правил.
13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, а также просит возвращать исправленные после рецензирования и перепечатанные заново рукописи в течение 2-х недель. Превышение этих сроков замедлит публикацию статьи.

Адрес редакции: **220006, г. Минск, ул. Ленинградская, д. 6, каб. 2.**

RULES FOR THE AUTHORS

1. The "Medical Journal" publishes original clinical research data, devoted to the achievements of modern medicine, dissemination of clinical experience, review articles on the topical issues of medicine and health care as well as other materials. Taking into account the audience of the journal, the submitted papers should be simple and accessible, illustrated with diagrams, figures and photographs. The article is published after the review and approval by the Editorial Board. Editorial staff publishes the materials in Belarusian, Russian and English.
Submission of the previously published or already accepted for publication in other journals articles is not allowed.
2. The article should be typed in MS WORD and printed on one side of white A4 paper, print type Times New Roman, size 12 double-spaced in triplicate. The width of the left field is 3 cm, top and bottom – 2.5 cm, right – 1 cm. All pages must be numbered.
3. Articles are accepted with the reference for their publication and the signature of the supervisor.
4. The volume of the original articles, including figures, tables, index of literature should not exceed 10 pages, scientific reviews and lectures – 20 pages, other articles – 5 pages.
5. Each article should contain the names and initials of all authors, their academic titles and degrees, the name of the institution and the initials and surname of the supervisor, abstract, key words in English, an introduction, a brief survey, the purpose and objectives of the research, materials and methods, obtained results, discussion, conclusion, reference literature, illustrations (tables, figures).
At the end of the article there should be the signatures of all authors, their full names, home addresses, and phone numbers.
6. The paper must be accompanied by: an abstract in English (3 copies) reflecting the main content of the article and not exceeding 10 typewritten lines. At the beginning of the abstract the author's name, the title of the article and key words should be indicated.
7. Bibliographic Index should not contain more than 10 sources. For clinical reviews and lectures it may be of no more than 40 reference sources. In compiling the Index it is necessary to indicate the sequence number, alphabetically by author's last name, his initials, full title of article, title of the book or journal, place and year of publication, volume, page number. In the text the author makes reference to the serial Index number.
8. Abbreviations are not allowed to be used, except for the chemical and common abbreviations, mathematical values, measures and terms. The author of the article is to use the CI system of units. The references to the manuscripts, including abstracts of theses or dissertations are not allowed.
9. The tables, graphs and charts, numbers and percentages should be carefully checked by the author and match the numbers in the text, specifying the place and the number. All tables, graphs and diagrams should be titled.
10. The quantity of graphics should be minimal. The size of photographs, graphics and figures should be of 9 x 12 cm in duplicate with the obligatory indication on the back of each picture of its number, the author's name and marked "up" and "down". In the inscriptions to micrographs it is necessary to indicate magnification (eyepiece lens) and the method of dyeing or impregnating of the material. Figure inscriptions are mandatory to be made on a separate sheet of paper.
11. In compliance with the above rules, all materials should be presented on SD-disc.
12. The editors reserve the right to shorten and edit articles; they request to return the corrected and re-typed manuscripts within 2 weeks. Exceeding these terms will slow down the publication of the article.

**Editorial address: 220006,
Minsk, 6 Leningradskaya Str., building 2.**

ISSN 1818-426X



9 771818 426009 >