



# 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

№ 3 (85)/2023

Июль — сентябрь

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

**Учредитель** Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»  
220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. <http://www.bsmu.by>

### Адрес для писем:

Ул. Ленинградская, 6, каб. 2.  
220006, г. Минск  
Тел.: 363-88-92  
E-mail: [Medjournal@bsmu.by](mailto:Medjournal@bsmu.by)

Подписано в печать  
с готовых  
диапозитивов  
05.07.2023 г.

Бумага офсетная  
Гарнитура  
FranklinGothicBook  
Печать офсетная  
Формат 60 × 84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>.  
Усл. печ. л. 18,6  
Тираж 405 экз.  
Заказ №

Отпечатано  
в ОАО «Полиграфкомбинат им. Я. Коласа»  
Ул. Корженевского, 20.  
220024, г. Минск  
ЛП 02330/32  
от 2.08.2018 г.  
Выд. Министерством  
информации  
Республики Беларусь

© Белорусский  
государственный  
медицинский  
университет,  
2023

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

### Редакционная коллегия

С. П. Рубникович (д-р мед. наук, проф., член-корр. НАН Беларуси, ректор БГМУ, председатель редколлегии)  
Ф. И. Висмонт (д-р мед. наук, проф., член-корр. НАН Беларуси)  
А. И. Волотовский (д-р мед. 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. Строчкий (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. 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. Ющук (д-р мед. наук, проф., академик РАН, Москва)

Редактор Л. И. Жук

## В НОМЕРЕ

<b>Обзоры и лекции</b>		
<b>А. М. Борис, М. А. Савченко</b> Тромбоз левого желудочка в клинической практике .....	4	<b>А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович, Е. И. Давидовская, Г. К. Новская, Л. В. Алешкевич</b> Диагностическая ценность определения цитокина MIF в комбинации с параметрами общего анализа крови для оценки стероидрезистентности при хронической обструктивной болезни легких .....
<b>А. А. Гаврусев, А. А. Рагузин</b> Роль бактериологического и бактериоскопического исследования мочи в диагностике инфекций мочевых путей .....	12	<b>Э. А. Михневич, Т. Г. Раевнева, Е. В. Леончик, Т. Г. Головкин, Т. П. Павлович</b> Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных средств у пациентов с подагрой .....
<b>А. И. Гаманович, В. В. Малыгин, П. Г. Хоперский, Д. А. Мицкевич, С. С. Карачаров</b> Под маской периферического вестибулярного синдрома .....	19	<b>М. К. Недзьведь, С. А. Гузов, О. В. Колбасова</b> Хронический алкоголизм в сочетании с изменением внутренних органов и атеросклерозом.....
<b>Е. В. Лепешева, Г. Г. Чистякова</b> Аспирационный метод санации корневого канала.....	25	<b>Е. Л. Ставчиков, И. В. Зиновкин, А. В. Марочков, А. В. Давыдов</b> Оценка травматичности оперативных вмешательств на нижних конечностях по уровню содержания С-реактивного белка .....
<b>Г. Г. Максименя, А. Ч. Буцель</b> Лекарственная ототоксичность, диагностика, профилактика и лечение....	31	<b>А. С. Федулов, М. М. Зафранская, А. В. Борисов, Д. Б. Нижегородова, Н. А. Волкова, С. И. Кривенко, А. Ю. Адамович, Е. А. Примакова, А. А. Сыманович, И. А. Романова, Е. А. Назарова, Н. И. Дедюля, Е. Г. Петровская, А. Г. Байда, К. В. Благочинная, Т. В. Качан, Т. А. Шалухо</b> Динамика иммунологических показателей пациентов с рассеянным склерозом после пересадки аллогенных мезенхимальных стволовых клеток .....
<b>О. П. Селицкая, М. Л. Доценко, С. С. Грачев</b> Эффективность комплексной терапии COVID-19 с назначением препарата Тоцилизумаб .....	45	<b>Т. Л. Шевела, Г. В. Петражицкая</b> Современные направления в лечении послеоперационных дефектов у пациентов со злокачественными новообразованиями верхней челюсти .....
<b>А. В. Селицкий, О. П. Кезля, Ю. Н. Ладутько, В. А. Ярмолович, П. Э. Ванькович</b> Роль классификации в определении тактики лечения высокоэнергетических повреждений нижних конечностей.....	53	
<b>Е. Н. Скепьян</b> Клинико-фармакологические особенности применения препаратов нормального иммуноглобулина человека в практике врача .....	62	<b>Летопись БГМУ</b>
<b>О. Шахин, М. А. Герасименко, В. Э. Чирак, В. Н. Гурко</b> Проксимальная остеотомия малоберцовой кости в лечении медиального гонартроза .....	70	<b>Н. Т. Ерегина</b> Деятельность Белорусского медицинского института в Ярославле в годы Великой Отечественной войны (1943–1944) .....
<b>Оригинальные научные публикации</b>		
<b>А. Р. Аветисов, А. Н. Стожаров, Л. М. Шевчук</b> Статистический анализ доз внутреннего облучения населения Лунинецкого района Брестской области за 2015—2019 годы .....	78	
<b>А. А. Безводицкая, А. М. Пожарицкий, А. П. Головацкий</b> Результаты лечения пациентов с паховыми грыжами в зависимости от метода герниопластики .....	89	<b>Юбилеи</b>
<b>Е. В. Волох, Т. С. Борисова</b> Влияние поведенческих факторов риска на формирование неинфекционной заболеваемости .....	98	<b>Сергей Евгеньевич АЛЕКСЕЙЧИК</b> (К 60-летию со дня рождения).....
		<b>Сергей Львович КАБАК</b> (К 70-летию со дня рождения).....

## IN THE ISSUE

<p><b>A. M. Borys, M. A. Savchenko</b> LEFT VENTRICULAR THROMBOSIS IN CLINICAL PRACTICE .....</p>	4	<p><b>A. G. Kadushkin, A. D. Tahanovich, E. I. Davidovskaya, G. K. Novskaya, L. V. Aleshkevich</b> DIAGNOSTIC VALUE OF CYTOKINE MIF IN COMBINATION WITH PARAMETERS OF COMPLETE BLOOD COUNT FOR EVALUATION OF STEROID RESISTANCE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE .....</p>	108
<p><b>A. A. Gavrushev, A. A. Raguzin</b> THE ROLE OF BACTERIOLOGICAL AND BACTERIOSCOPIC EXAMINATION OF URINE IN THE DIAGNOSIS URINARY TRACT INFECTIONS .....</p>	12	<p><b>E. A. Mikhnevich, T. G. Rayeuvneva, E. V. Leonchik, T. G. Golovko, T. P. Pavlovich</b> HEPATOTOXICITY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH GOUT.....</p>	115
<p><b>A. I. Hamanovich, V. V. Malygin, P. G. Khopersky, D. A. Mitskevich, S. S. Karacharov</b> UNDER THE MASK OF PERIPHERAL VESTIBULAR SYNDROME .....</p>	19	<p><b>M. K. Nedzvedz, S. A. Guzov, O. V. Kolbasova</b> CHRONIC ALCOHOLISM – A COMBINATION WITH A CHANGE IN THE INTERNAL ORGANS, AND ATHEROSCLEROSIS.....</p>	123
<p><b>K. V. Lepeshava, G. G. Chistyakova</b> ASPIRATION METHOD OF ROOT CANAL SANITATION.....</p>	25	<p><b>E. L. Stavchikov, I. V. Zinovkin, A. V. Marochkov, A. V. Davydov</b> EVALUATION OF THE TRAUMATISM OF SURGICAL INTERVENTIONS ON THE LOWER EXTREMITIES BY THE LEVEL OF C-REACTIVE PROTEIN .....</p>	131
<p><b>G. G. Maksimenya, A. Ch. Buzel</b> DRUG OTOTOXICITY, DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT .....</p>	31	<p><b>A. S. Fedulov, M. M. Zafranskaya, A. V. Borisov, N. A. Volkova, S. I. Krivenko, A. Yu. Adamovich, D. B. Nizhegorodova, E. A. Primakova, A. A. Symanovich, I. A. Romanova, E. A. Nazarova, N. I. Dedyulya, E. G. Petrovskaya, A. G. Bayda, K. V. Blagochinnaya, T. V. Kachan, T. A. Shalukho</b> DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AFTER TRANSPLANTATION OF ALLOGENEIC MESENCHYMAL STEM CELLS.....</p>	138
<p><b>O. P. Selitskaya, M. L. Docenko, S. S. Gratchev</b> THE EFFECTIVENESS OF COVID-19 COMPLEX THERAPY WITH TOCILIZUMAB.....</p>	45	<p><b>T. L. Shevela, G. V. Petrazhytskaya</b> MODERN TRENDS IN THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE DEFECTS IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF THE UPPER JAW .....</p>	145
<p><b>A. V. Sialitski, O. P. Kezlya, Y. N. Ladutko, V. A. Yarmolovich, P. E. Vankovich</b> THE ROLE OF CLASSIFICATION IN DETERMINING THE TACTICS OF TREATMENT OF HIGH ENERGY INJURIES OF THE LOWER LIMB .....</p>	53	<p><b>N. T. Eregina</b> ACTIVITIES OF THE BELARUSIAN MEDICAL INSTITUTE IN YAROSLAVL DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR (1943–1944) .....</p>	150
<p><b>E. N. Skepyan</b> CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL FEATURES OF THE USE OF HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN DRUGS IN THE PRACTICE OF A DOCTOR .....</p>	62		
<p><b>O. Shahine, M. A. Gerasimenko, V. E. Chyrak, V. N. Gurko</b> PROXIMAL FIBULAR OSTEOTOMY IN THE TREATMENT OF MEDIAL GONARTHROSIS.....</p>	70		
<p><b>A. Avetisov, A. Stozharov, L. Shevchuk</b> STATISTICAL ANALYSIS OF INTERNAL EXPOSURE DOSE TO POPULATION IN LUNINETSKY DISTRICT OF BREST REGION FOR 2015–2019 .....</p>	78		
<p><b>A. A. Bezvadzitskaya, A. M. Pozharytski, A. P. Golovatski</b> RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH INGUINAL HERNIAS DEPENDING ON THE HERNIOPLASTY METHOD.....</p>	89		
<p><b>E. V. Volakh, T. S. Borisova</b> IMPACT OF BEHAVIORAL RISK FACTORS ON THE FORMATION OF NON-COMMUNICABLE MORBIDITY OF UNDERAGE STUDENTS.....</p>	98		

*А. М. Борис, М. А. Савченко*

## **ТРОМБОЗ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Тромбоз левого желудочка является потенциально опасным для жизни состоянием из-за высокого риска инсульта и других системных тромбоэмболий. Несмотря на широкое применение чрескожных коронарных вмешательств и двойной анти-тромбоцитарной терапии, в клинической практике чаще всего он является осложнением острого инфаркта миокарда, реже встречается при ишемической и неишемических кардиомиопатиях. Статья посвящена тромбозу левого желудочка при различных заболеваниях. Указаны факторы риска и патофизиологические механизмы тромбообразования, предикторы эмболических осложнений. Описаны современные визуализационные методы исследования, позволяющие значительно улучшить диагностику тромбоза левого желудочка. Отмечено, что магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием гадолинием является наиболее информативным методом визуализации при тромбозе левого желудочка, далее по точности диагностики следует эхокардиография с контрастным усилением. Особое внимание уделено применению в лечении антагонистов витамина К и прямых оральных антикоагулянтов. Показано, что появляется все больше доказательств преимуществ оральных антикоагулянтов прямого действия при лечении пациентов с тромбозом левого желудочка. Отмечено, что проводимые в настоящее время клинические исследования помогут определить наиболее эффективные схемы лечения таких пациентов.*

**Ключевые слова:** *тромбоз левого желудочка, инфаркт миокарда, антагонисты витамина К, варфарин, прямые оральные антикоагулянты.*

*A. M. Borys, M. A. Savchenko*

## **LEFT VENTRICULAR THROMBOSIS IN CLINICAL PRACTICE**

*Left ventricular thrombosis is a potentially life-threatening condition due to a significant risk of stroke and systemic thromboembolism. Despite the more frequent use of primary percutaneous coronary interventions and dual antiplatelet therapy in clinical practice the majority of left ventricular thrombus are diagnosed after myocardial infarction, although such a complication can occur both in ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathies. The article provides information on left ventricular thrombosis in internal diseases according to current concepts. The authors characterize risk factors and pathophysiological mechanisms in thrombosis, the predictors of embolic events. Modern imaging methods for diagnosis of left ventricular thrombosis are described. The article outlines that cardiac magnetic resonance has the highest diagnostic accuracy, followed by echocardiography with the use of echocardiographic contrast agents. Particular attention is paid to the treatment with vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. There is growing evidence of the benefits of direct acting oral anticoagulants in treatment of left ventricular thrombosis. It is expected that ongoing clinical trials will help elucidate the best management strategies for these patients.*

**Key words:** *left ventricular thrombosis, myocardial infarction, vitamin K antagonists, warfarin, direct oral anticoagulants.*

Тромбоз левого желудочка (ТЛЖ) значительно увеличивает риск системных тромбоэмболий и чаще всего является осложнением инфаркта миокарда, реже встречается при ишемических и неишемических кардиомиопатиях. Несмотря на значительные успехи в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST), связанные с широким применением методов ранней реперфузии миокарда, ТЛЖ является опасным осложнением и значительно ухудшает прогноз пациентов. При использовании тромболитика в качестве основного метода реперфузии у пациентов с ИМспST частота образования тромбов левого желудочка составляет 31–57 % [1]. Риск внутривенного тромбоза при инфаркте миокарда существенно снизился за последние десятилетия из-за широкого применения первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ). Тем не менее после трансмурального инфаркта миокарда сообщается о распространенности ТЛЖ с частотой 3–9 % [2]. В одном мета-анализе частота эмболических событий у пациентов с ИМспST и ТЛЖ была в 3,97 раза выше (95 % ДИ 2,68–5,89), чем у пациентов без ТЛЖ [3].

В патофизиологии тромбообразования главную роль играют основные компоненты классической триады Вирхова: повреждение тканей, замедление кровотока и гиперкоагуляция. Тяжесть и глубина локального повреждения мышцы сердца при инфаркте миокарда коррелируют с увеличением риска тромбообразования. У пациентов с ИМспST ТЛЖ случается в 8 раз чаще, чем у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Позднее обращение за медицинской помощью (более 12 часов от начала болевого синдрома), отсроченное чрескожное коронарное вмешательство, передне-апикальная локализация инфаркта миокарда и выраженное снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ассоциированы с более частым развитием ТЛЖ. При неишемических кардиомиопатиях основными патофизиологическими механизмами формирования внутрисердечных тромбов являются выраженная систолическая дисфункция и дилатация левого желудочка, приводящие к замедлению внутривенного кровотока, и протромботические нарушения, связанные с застойной сердечной недостаточностью [4].

В настоящее время имеются противоречивые данные о распространенности ТЛЖ (2–36 %) и риске системных эмболий у пациентов с кардиомиопатиями неишемической этиологии. В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании WATCH, в которое включили 1343 пациента с дилатационной кардиомиопатией и синусовым ритмом, сообщается о выявлении ТЛЖ в 2,1 % случаев. Факторами риска тромбообразования были молодой возраст, большие размеры левых отделов сердца, низкая фракция выброса и высокая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка [5].

Описаны случаи ТЛЖ у пациентов со стрессиндуцированной кардиомиопатией (синдром такоцубо) с частотой 3–5,3 %. Более низкая частота апикального тромбоза ЛЖ при данной патологии по сравнению с инфарктом миокарда может быть связана с преходящим характером нарушений локальной сократимости верхушки ЛЖ, а также с отсутствием повреждения эндокарда. Однако наблюдаемое в большинстве случаев быстрое улучшение сократимости верхушки сердца теоретически может увеличить риск эмболических событий [4].

У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией аневризма верхушки левого желудочка определялась у 1,7–4,8 % пациентов, среди которых ТЛЖ выявлен в 9,1–19,3 % случаев. Одним из ведущих факторов развития аневризмы может быть наличие тяжелой внутривенной обструкции [4].

В качестве скринингового исследования для диагностики ТЛЖ при инфаркте миокарда используют трансторакальную эхокардиографию, которая является доступным, безопасным и относительно дешевым методом исследования. Также она позволяет оценить локальную и глобальную сократительную функцию ЛЖ, наличие патологии клапанного аппарата сердца и механических осложнений инфаркта миокарда. Однако даже при использовании передового эхокардиографического оборудования трансторакальная эхокардиография имеет низкую чувствительность в диагностике ТЛЖ, особенно у пациентов с узкими межреберными промежутками, деформацией грудной клетки, сопутствующими заболеваниями легких, небольшими размерами тромба и его интрамуральной локализацией [4]. Эхокардиография с контрастным усилением значительно увели-

чивает чувствительность (с 33 % до 100 %) и специфичность (с 82 % до 92 %) трансторакального исследования [4, 6].

Чреспищеводная эхокардиография информативна в диагностике тромбозов предсердий и имеет ограниченное применение при ТЛЖ. Почти у каждого второго пациента полученные результаты исследования могут быть неубедительными. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием гадолинием является «золотым стандартом» и наиболее информативным методом визуализации для обнаружения ТЛЖ. В диагностике ТЛЖ этот метод имеет самую высокую диагностическую точность с чувствительностью 88 % и специфичностью 99 %. Чреспищеводная и трансторакальная эхокардиографии имеют более низкую чувствительность (40 и 23 %) и схожую с МРТ сердца специфичность (96 и 96 %) соответственно [7]. Широкое применение МРТ сердца может быть ограничено недостаточной доступностью и высокой стоимостью исследования. Наиболее информативным в диагностике ТЛЖ этот метод может быть у пациентов с акинезом верхушки левого желудочка, наличием кардиоэмболических осложнений из неустановленного источника, сомнительными результатами эхокардиографии.

Имеются сведения о применении компьютерной томография с контрастированием для выявления ТЛЖ. Данный метод имеет схожие с трансторакальной эхокардиографией диагностические возможности, но требует применения рентгеновского излучения и йодсодержащего контраста [4].

Известно, что ТЛЖ связан с повышенным риском эмболий. Большинство эмболических событий происходит в первые 3–4 месяца после инфаркта миокарда, а независимыми предикторами эмболических осложнений являются перенесенные в анамнезе инсульты, женский пол, большой конечно-диастолический размер ЛЖ. Пациенты с выступающими в полость левого желудочка и подвижными тромбами могут иметь более высокий риск эмболий, чем пациенты с плоскими и неподвижными тромбами. В одном исследовании, когда пациентов с ТЛЖ наблюдали в течение 3 лет, частота инсультов, транзиторных ишемических атак, экстракраниальных системных эмболий

оставила 3,7 % в год, что в четыре раза выше, чем у сопоставимых пациентов без ТЛЖ [8].

В настоящее время для пациентов с ТЛЖ в качестве терапии первой линии рассматриваются антагонисты витамина К (АВК). Из лекарственных средств этой группы наиболее часто применяется варфарин. Важно отметить, что рандомизированные проспективные исследования по изучению эффективности парентеральных антикоагулянтов по сравнению с АВК при ТЛЖ не проводились, также не оценивались оптимальные сроки парентеральной антикоагулянтной терапии.

Общепринятой считается тактика, при которой лечение парентеральными антикоагулянтами и АВК начнется сразу после диагностики ТЛЖ. При достижении эффективного терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО 2–3) парентеральное введение антикоагулянта прекращают. Как правило, контрольное эхокардиографическое исследование проводят через 3 месяца. При полном растворении тромба антикоагулянтная терапия может быть остановлена. В случае неполного лизиса тромба лечение АВК продолжают до 6 месяцев и более под контролем визуализационных методов исследования [9].

После проведения ЧКВ со стентированием коронарных артерий у пациентов с ТЛЖ требуется тройная антитромботическая терапия, включающая АВК и двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрел). Добавление АВК к лечению представляется эффективным как для разрешения ТЛЖ, так и для уменьшения эмболических событий. Согласно рекомендациям Фонда Американского Колледжа Кардиологов (ACCF) и Американской Ассоциации Сердца (AHA) по лечению пациентов с ИМспST при выявлении ТЛЖ предлагалось применять АВК вместе с двойной антитромбоцитарной терапией в течение не менее 3 месяцев [10]. Однако в связи с высоким риском кровотечений длительность тройной антитромботической терапии может быть сокращена, а её продолжительность более одного месяца может рассматриваться только для пациентов, у которых риск тромбоза стента превышает риски геморрагических осложнений. При этом дозу АВК следует подбирать таким образом, чтобы МНО находилось в нижней части рекомендуе-

мого целевого диапазона, а время в терапевтическом диапазоне составляло > 70 % [11].

Широкое применение прямых оральных антикоагулянтов (ингибиторов Ха фактора и прямых ингибиторов тромбина) при фибрилляции предсердий (ФП) и венозных тромбозах обусловлено их высокой эффективностью, простотой приема, отсутствием необходимости в мониторинге МНО и ограничений в диете, улучшением качества жизни. Данных о назначении этих лекарственных средств пациентам с ТЛЖ недостаточно. Важно отметить, что патофизиологические механизмы формирования тромбов при ФП и ТЛЖ имеют существенные отличия. При ФП основными причинами образования тромбов в ушке левого предсердия являются увеличение его объема и замедление скорости кровотока, а при тромбозе левого желудочка в патофизиологии тромбообразования основную роль играют компоненты классической триады Вирхова: замедление кровотока, гиперкоагуляция и повреждение тканей (при инфаркте миокарда) [12].

Тем не менее использование прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) для лечения ТЛЖ вызывает все больший интерес, поскольку при регулярном приеме они обеспечивают постоянный антикоагулянтный эффект и не требуют постоянного мониторинга МНО. Кроме того, описаны случаи, при которых применение ПОАК позволило достичь полного растворения тромба в левом желудочке с благоприятными долгосрочными результатами [12, 16].

Большинство из исследований, в которых оценивалась эффективность ПОАК у пациентов с ТЛЖ, были ретроспективными, и прямое сравнение с АВК не проводилось. По результатам одного из самых крупных мета-анализов, в который вошли 2467 пациентов из 13 исследований, чаще в клинической практике из ПОАК при ТЛЖ назначали апиксабан (50 %) и ривароксабан (40,8 %), реже – дабигатран (8,8 %) и эдоксабан (0,4 %). Из АВК в 98,5 % применяли варфарин. Сопутствующее лечение антитромбоцитарными препаратами назначалось более чем половине пациентов, однако тройная антитромботическая терапия применялась реже [12].

По сравнению с АВК, ПОАК продемонстрировали схожую эффективность в профилактике инсульта или системной эмболии (отношение

рисков [ОР], 0,96; 95 % ДИ, 0,8–1,16;  $P = 0,68$ ). Риск инсульта был на 32 % ниже у пациентов, принимавших ПОАК, чем у пациентов, получавших АВК (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,47–1;  $P = 0,048$ ). Частота растворения тромба в левом желудочке была одинаковой в обеих группах (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,72–1,09;  $P = 0,26$ ). Пациенты, получавшие ПОАК, имели аналогичный риск любого кровотечения (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,67–1,31;  $P = 0,7$ ), но более низкий риск клинически значимого кровотечения по сравнению с теми, кто принимал АВК (ОР 0,35; 95 % ДИ 0,13–0,92;  $P = 0,03$ ) [12].

Таким образом, у пациентов с тромбозом левого желудочка ПОАК продемонстрировали аналогичный с АВК профиль эффективности и безопасности, а также снижали риск инсультов и клинически значимых кровотечений. Одной из основных причин меньшей эффективности варфарина могут быть значительные колебания МНО. Сообщается, что у 71 % пациентов с инсультом, получавших варфарин, имел место субоптимальный контроль МНО. Почти у половины пациентов время нахождения в терапевтическом диапазоне составило менее 65 %, у 75 % из них МНО было ниже целевого значения. Большинство тромбоэмболических осложнений возникали у пациентов с субоптимальным контролем МНО. В связи с этим при ТЛЖ назначение ПОАК может быть целесообразным при наличии трудностей с мониторингом или поддержанием МНО в рекомендуемом диапазоне [12].

Следует отметить, что в одном из исследований, включенном в приведенный выше мета-анализ, сообщается о существенном повышении риска системных эмболий при приеме ПОАК по сравнению с АВК у пациентов с ТЛЖ (ОР 2,67; 95 % ДИ 1,31–5,57). Общая частота растворения тромба была ниже, чем в других исследованиях, и составила около 65 %. У некоторых пациентов эмболические события развивались даже после полного растворения тромба. Одним из объяснений полученных данных, которые противоречат результатам большинства других исследований, может быть тот факт, что до 15 % включенных в последующий анализ пациентов меняли антикоагулянты во время наблюдения, что затрудняло оценку истинной разницы в эффективности ПОАК и варфарина [13].

Некоторые авторы предлагают при сохранении ТЛЖ на фоне лечения оральными антикоагулянтами прямого действия переводить пациентов на АВК с более высоким целевым МНО 3–4 [14].

Недавно были опубликованы результаты обсервационного исследования, в котором у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) оценивали эффективность варфарина и ПОАК в разрешении тромбоза левого желудочка. Из 2328 пациентов с ИМ миокарда для последующего наблюдения отобрали 101 (4,3 %) пациентов с диагностированным ТЛЖ. Средний возраст обследованных составил  $59,61 \pm 14,08$  лет. У большинства пациентов (87,1 %) диагностировали инфаркты миокарда передней локализации. Фракцию выброса ЛЖ  $< 40$  % имели 76,2 % пациентов. Ранняя катетерная реваскуляризация не проводилась 21 пациенту (20,7 %) чаще всего из-за поздней ( $> 24$  ч от начала симптомов ИМ) госпитализации [15].

Шестьдесят пациентов (59,4 %) принимали варфарин и 41 пациент (40,6 %) – ПОАК (ривароксабан: 58,5 %, апиксабан: 36,5 % и эдоксабан: 5,0 %). Обе группы были сопоставимы по возрасту, сердечно-сосудистому анамнезу (перенесенный инфаркт миокарда, ЧКВ, аортокоронарное шунтирование), факторам риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия) и доле пациентов, которым не проводили реваскуляризацию и не использовали в лечении двойную антитромбоцитарную терапию. Тройную антитромботическую терапию получали 70 пациентов (69,3 %) со средней продолжительностью 3 месяца [15].

С целью оценки эффективности проводимого лечения 65 (64,3 %) пациентам выполняли МРТ сердца, 36 (35,7 %) – чресторакальную эхокардиографию. За период наблюдения (медиана 2,2 года) общая частота растворения тромбов в ЛЖ составила 86,1 %, медиана времени рассасывания тромбов – 211 дней. Среднее время до первой визуализации составило 151 день (IQR 63–352) в группе пациентов, принимающих ПОАК, и 175 дней (98–340) в группе пациентов, которым назначили АВК ( $P = 0,414$ ). Более быстрое растворение тромбов отмечалось у пациентов, применяющих ПОАК: при первом контрольном исследовании разрешение ТЛЖ произошло у 70,7 % таких пациентов, в группе пациентов с АВК – у 48,3 % ( $P = 0,04$ ). Через один год признаки ТЛЖ отсутствовали

у 82 % пациентов, принимающих ПОАК, и у 64,4 % пациентов, принимающих варфарин ( $P = 0,001$ ). Частота разрешения ТЛЖ составила 88 %, 93 % и 100 % для ривароксабана, апиксабана и эдоксабана соответственно. При проведении контрольной чресторакальной эхокардиографии у 38 пациентов (43,6 %) признаки рецидива тромбоза левого желудочка отсутствовали [15].

В течение периода наблюдения лечение антикоагулянтами было прекращено у 76 (75,2 %) пациентов: у 71 – из-за растворения тромба, у 4 – из-за кровотечения, у одного – из-за отказа от лечения. Медиана продолжительности лечения была значительно меньше при применении ПОАК, чем АВК (5,1 и 8,7 месяцев соответственно,  $P = 0,02$ ) [15].

Частота системной тромбоэмболии была низкой и достоверно не отличалась в обеих группах лечения (ПОАК – 2,4 %, АВК – 5 %,  $P = 0,388$ ). В группе пациентов, принимающих варфарин, чаще всего инсульты случались при субоптимальном контроле МНО, когда время нахождения в терапевтическом диапазоне было менее 65 %. Кардиоэмболии отсутствовали у пациентов, получавших тройную антитромботическую терапию. У одного пациента в группе АВК, который принимал дополнительно один антитромбоцитарный препарат, инсульт случился на 8 месяце наблюдения. У трех пациентов, которые не получали антиагрегантов, в группе АВК инсульт развился на 9 и 12 месяцах, в группе ПОАК – на 13 месяце наблюдения [15].

Частота больших кровотечений в группе пациентов, принимавших АВК, была выше и составила 6,7 % (в группе ПОАК – 0 %,  $P = 0,03$ ). Эти события включали желудочно-кишечное кровотечение (3,3 %), субарахноидальное кровоизлияние (1,7 %) и носовое кровотечение, требующее госпитализации (1,7 %). Кровотечения произошли у двух пациентов на фоне тройной антитромботической терапии, у двух – на фоне двойной антитромботической терапии [15].

Таким образом, вышеописанное исследование продемонстрировало, что у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным ТЛЖ, по сравнению с варфарином ПОАК могут быть более эффективными в растворении внутрисердечных тромбов, а также имеют лучший профиль безопасности при проведении комбинированной антитромботической терапии.

В одном проспективном рандомизированном многоцентровом открытом клиническом исследовании оценивали эффективность апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с острым ИМ, у которых в течение 2 недель после появления симптомов методом чресторакальной эхокардиографии диагностировали ТЛЖ. В трех медицинских центрах 17 пациентов были рандомизированы в группу приема варфарина и 18 пациентов в группу приема апиксабана. В качестве первичной конечной точки определяли наличие и размер тромба ЛЖ через 3 месяца после начала антикоагулянтной терапии. Вторичная конечная точка включала массивное кровотечение, инсульт или системную эмболию, повторную госпитализацию и смерть от всех причин. У пациентов обеих групп при включении в исследование средние размеры тромбов ЛЖ не отличались. Через 3 месяца полностью завершили исследование 32 пациента. Тромб полностью растворился у 14 из 15 пациентов в группе варфарина и у 16 из 17 пациентов в группе апиксабана. Два больших кровотечения были зарегистрированы у пациентов в группе варфарина. У пациентов в группе апиксабана большие кровотечения зафиксированы не были. Инсульт произошел у одного пациента, принимавшего варфарин, один летальный исход случился в группе пациентов, получающих апиксабан. Таким образом, по своей эффективности и безопасности апиксабан не уступал варфарину в лечении пациентов с ТЛЖ после острого ИМ [16].

Крайне интересными представляются еще неопубликованные результаты исследования EARLY-MYO-LVT [17]. Оно было начато в 2020 году и стало первым проспективным многоцентровым рандомизированным клиническим исследованием для оценки эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином при лечении тромбоза левого желудочка, диагностированного в течение месяца после ИМспСТ. Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности тройной антитромботической терапии, включающей ингибитор Ха-фактора ривароксабан (15 мг в сутки), по сравнению с тройной антитромботической терапией с применением варфарина у пациентов с ИМспСТ и тромбозом левого желудочка, который диагностирован в течение месяца от появления симптомов. В качестве двойной антитромбоцитарной терапии назначали 100 мг

аспирина и 75 мг клопидогреля. Пациентам, рандомизированным в группу приема варфарина, подкожно вводили низкомолекулярный гепарин до достижения диапазона МНО 2–2,5. Стартовая доза варфарина составила 5 мг в сутки. Замена клопидогреля другими антагонистами P2Y<sub>12</sub> в течение исследуемого периода не допускалась. Для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений применение ингибитора протонной помпы являлось обязательным в течение 1 года для всех пациентов. Тройная антитромботическая терапия продолжалась в течение 3 месяцев в обеих группах. При сохранении тромба в левом желудочке рекомендовали продлить лечение до разрешения тромбоза или до 6 месяцев (при отсутствии высокого риска кровотечений) [17].

Первичной конечной точкой эффективности лечения стала скорость разрешения ТЛЖ, оцениваемая методом магнитно-резонансной томографии сердца после 30, 60, и 90 дней тройной антитромботической терапии. Вторичными конечными точками исследования стали: время до разрешения ТЛЖ, частота сопутствующих нежелательных явлений, включая смерть от всех причин, рецидивирующий инфаркт миокарда, системную эмболию в течение 3 месяцев и 1 года после тройной терапии. В качестве первичной конечной точки безопасности оценивали частоту крупных кровотечений во время тройной антитромботической терапии, также регистрировалась частота любых кровотечений. В период скрининга (с 1 по 30 день от начала симптомов) пациенты проходили эхокардиографическое исследование на 7, 14 и 30 день. При подозрении на наличие ТЛЖ через 24 часа им выполняли МРТ сердца. Рутинное клиническое наблюдение проводилось каждый месяц в течение 1 года после рандомизации. Для оценки времени нахождения в терапевтическом диапазоне и коррекции дозы варфарина определение МНО проводили один раз в две недели. Закончить исследование EARLY-MYO-LVT планировали в декабре 2022 года [17].

Данные о хирургическом лечении пациентов с ТЛЖ немногочисленны и ограничены сообщениями об отдельных клинических случаях. Оперативное удаление тромбов левого желудочка может рекомендоваться в тех случаях, когда имеются другие показания для проведения операций на открытом сердце (необходимость коронарного шунтирования, протезиро-

вания клапанов и др.). Иногда хирургическое удаление тромба выполняют пациентам, которые проходят экстракорпоральную мембранную оксигенацию и имеют высокий профиль эмболического риска. Проводимая в таких случаях вентрикулотомия может приводить к ухудшению сократительной функции левого желудочка и повышению риска кровотечений. Перспективным считают применение роботизированной хирургии или кардиоэндоскопических методов, позволяющих снизить риски развития левожелудочковой дисфункции и аритмий, а также вероятность образования аневризмы сердца [18].

Таким образом, в реальной клинической практике лечение пациентов с тромбозом левого желудочка по-прежнему вызывает большие трудности. Не разработаны оптимальные схемы антикоагулянтной терапии, не определена её продолжительность в комбинации с антитромбоцитарными препаратами, не ясна тактика ведения пациентов при развитии кардиоэмболий на фоне проводимой антитромботической терапии. В настоящее время появляется все больше доказательств, что при тромбозе левого желудочка оральные антикоагулянты прямого действия могут стать альтернативой антагонистам витамина К, особенно при непереносимости варфарина или субоптимальном контроле МНО. Однако для оценки эффективности и профиля безопасности ПОАК необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований. Публикации результатов некоторых из них ожидаются в ближайшее время.

### Литература

1. Left ventricular thrombosis after anterior myocardial infarction with and without thrombolytic treatment / T. Moos, D. Teien, K. Karp [et al.] // J Intern Med. – 1995. – Vol. 237 (6). – P. 563–569.
2. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: a systematic review and meta-analysis / A. A. Robinson, A. Jain, M. Gentry [et al.] // Int J Cardiol. – 2016. – Vol. 221. – P. 554–559.
3. The prognostic effect of left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction in the contemporary era of primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis / P. F. Chen, L. Tang, J. L. Yi [et al.] // Eur J Intern Med. – 2019. – Vol. 73. – P. 43–50.
4. Cruz Rodriguez, J. B. Management of left ventricular thrombus: a narrative review / J. B. Cruz Rodriguez, K. Okajima, B. H. Greenberg // Ann Transl Med. – 2021. – Vol. 9 (6). – P. 520.
5. Prevalence of left ventricular thrombus in dilated cardiomyopathy: the WATCH trial / J. S. Gottdiener, B. Massie, S. B. Ammons [et al.] // J Am J Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 202.
6. Contrast echocardiography for the diagnosis of left ventricular thrombus in anterior myocardial infarction / H. Wada, T. Yasu, K. Sakakura [et al.] // Heart Vessels. – 2014. – Vol. 29. – P. 308–312.
7. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation / M. B. Srichai, C. Junor, L. L. Rodriguez [et al.] // Am Heart J. – 2006. – Vol. 152. – P. 75–84.
8. Long-term embolic outcomes after detection of left ventricular thrombus by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging: a matched cohort study / P. S. Velangi, C. Choo, K. H. [et al.] // Chen Circ Cardiovasc Imaging. – 2019. – Vol. 12 (11). – P. e009723.
9. Antithrombotic therapy for patients with left ventricular mural thrombus / B. Lattuca, N. Bouziri, M. Kerneis [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75. – P. 1676–1685.
10. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. T. O’Gara, F. G. Kushner, D. D. Ascheim [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – P. 362–425.
11. ESC Scientific Document Group; 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / M. Valgimigli, H. Bueno, R. A. Byrne [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 213–260.
12. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for patients with left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis / R. Chen, J. Zhou, C. Liu [et al.] // Pol Arch Intern Med. – 2021. – Vol. 131, № 5. – P. 429–438.
13. Off-label use of direct oral anticoagulants compared with warfarin for left ventricular thrombi / A. A. Robinson, C. R. Trankle, G. Eubanks [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – P. 685–692.
14. Robinson, A. Direct oral anticoagulants compared to warfarin for left ventricular thrombi: a single center experience / A. Robinson, B. Ruth, J. Dent // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71. – P. A981.
15. The use of novel oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction / D. Jones, P. Wright, M. A. Alizadeh [et al.] // European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy. – Vol. 7, Issue 5. – P. 398–404.
16. Apixaban vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus: a prospective multicentre randomized clinical trial / R. Alcalai, A. Butnaru, G. Moravsky [et al.] // European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy. – Vol. 8, Issue 7. – P. 660–667.
17. Rationale and design of a prospective multi-center randomized trial of EARLY treatment by rivaroxaban versus warfarin in ST-segment elevation MYOcardial infarction with Left Ventricular Thrombus (EARLY-MYO-LVT trial) / J. He, H. Ge, J. Dong [et al.] // Ann Transl Med. – 2020. – Vol. 8 (6). – P. 392.

## References

1. Left ventricular thrombosis after anterior myocardial infarction with and without thrombolytic treatment / T. Moone, D. Teien, K. Karp [et al.] // *J Intern Med.* – 1995. – Vol. 237 (6). – P. 563–569.
2. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: a systematic review and meta-analysis / A. A. Robinson, A. Jain, M. Gentry [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 221. – P. 554–559.
3. The prognostic effect of left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction in the contemporary era of primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis / P. F. Chen, L. Tang, J. L. Yi [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2019. – Vol. 73. – P. 43–50.
4. Cruz Rodriguez, J. B. Management of left ventricular thrombus: a narrative review / J. B. Cruz Rodriguez, K. Okajima, B. H. Greenberg // *Ann Transl Med.* – 2021. – Vol. 9 (6). – P. 520.
5. Prevalence of left ventricular thrombus in dilated cardiomyopathy: the WATCH trial / J. S. Gottdiener, B. Massie, S. B. Ammons [et al.] // *J Am J Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 202.
6. Contrast echocardiography for the diagnosis of left ventricular thrombus in anterior myocardial infarction / H. Wada, T. Yasu, K. Sakakura [et al.] // *Heart Vessels.* – 2014. – Vol. 29. – P. 308–312.
7. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation / M. B. Srichai, C. Junor, L. L. Rodriguez [et al.] // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 152. – P. 75–84.
8. Long-term embolic outcomes after detection of left ventricular thrombus by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging: a matched cohort study / P. S. Velangi, C. Choo, K. H. [et al.] // *Chen Circ Cardiovasc Imaging.* – 2019. – Vol. 12 (11). – P. e009723.
9. Antithrombotic therapy for patients with left ventricular mural thrombus / B. Lattuca, N. Bouziri, M. Kerneis [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75. – P. 1676–1685.
10. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. T. O’Gara, F. G. Kushner, D. D. Ascheim [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P. 362–425.
11. ESC Scientific Document Group; 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / M. Valgimigli, H. Bueno, R. A. Byrne [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018 – Vol. 39. – P. 213–260.
12. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for patients with left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis / R. Chen, J. Zhou, C. Liu [et al.] // *Pol Arch Intern Med.* – 2021. – Vol. 131, № 5. – P. 429–438.
13. Off-label use of direct oral anticoagulants compared with warfarin for left ventricular thrombi / A. A. Robinson, C. R. Trankle, G. Eubanks [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 685–692.
14. Robinson, A. Direct oral anticoagulants compared to warfarin for left ventricular thrombi: a single center experience / A. Robinson, B. Ruth, J. Dent // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 71. – P. A981.
15. The use of novel oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction / D. Jones, P. Wright, M. A. Alizadeh [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy.* – Vol. 7, Issue 5. – P. 398–404.
16. Apixaban vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus: a prospective multicentre randomized clinical trial / R. Alcalai, A. Butnaru, G. Moravsky [et al.] // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy.* – Vol. 8, Issue 7. – P. 660–667.
17. Rationale and design of a prospective multi-center randomized trial of EARLY treatment by rivaroxaban versus warfarin in ST-segment elevation MYOcardial infarction with Left Ventricular Thrombus (EARLY-MYO-LVT trial) / J. He, H. Ge, J. Dong [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol. 8 (6). – P. 392.

Поступила 28.04.2023 г.

А. А. Гаврусев, А. А. Рагузин

## РОЛЬ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО И БАКТЕРИОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В статье представлены результаты сравнительных исследований мочи пациентов с пиелонефритом и пациентов без признаков инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Проведен анализ результатов бактериоскопического и бактериологического исследования мочи 69 пациента с пиелонефритом и 27 – без ИМП. Выявлена высокая частота отрицательных результатов бактериологического посева при пиелонефрите (59,4 %), а также распространенность отрицательных посевов при наличии бактериурии, выявленной микроскопически в осадке мочи (37,5 %). У пациентов без пиелонефрита бактериологическое исследование показало рост бактерий в 66,7 % случаев, что указывает на распространенность бессимптомной бактериурии (ББ) у урологических пациентов. Проанализированы данные литературы по проблемам диагностики и возможным причинам ложноотрицательных результатов бактериологических исследований при ИМП. Одной из причин этого являются недостатки и ограничения стандартного бактериологического посева. Актуальным является необходимость внедрения в клиническую практику новых расширенных методов бактериологических исследований.*

**Ключевые слова:** инфекция мочевых путей, пиелонефрит, бактериологический посев мочи, микроскопическое исследование мочи, бактериурия, стерильная пиурия.

A. A. Gavrusev, A. A. Raguzin

## THE ROLE OF BACTERIOLOGICAL AND BACTERIOSCOPIC EXAMINATION OF URINE IN THE DIAGNOSIS URINARY TRACT INFECTIONS

*The article presents the results of comparative urine studies of patients with pyelonephritis and patients without signs of UTI. The results of bacterioscopic and bacteriological examination of urine of 69 patients with pyelonephritis and 27 without UTI were analyzed. A high prevalence of negative urine culture in pyelonephritis (59.4 %) was revealed, as well as the prevalence of negative culture in the presence of bacteriuria detected microscopically in urine sediment (37.5 %). In patients without pyelonephritis, a bacteriological study showed bacterial growth in 66.7 % of cases, which indicates the prevalence of asymptomatic bacteriuria in urological patients. Literature data on diagnostic problems and possible causes of false negative results of bacteriological examination in UTI are analyzed. One of the reasons for these results are the disadvantages and limitations of standard bacteriological culture. The need to introduce new advanced methods of bacteriological research into clinical practice is urgent.*

**Key words:** urinary tract infection, pyelonephritis, urine culture, urine microscopy, bacteriuria, sterile pyuria.

**И**нфекция мочевых путей (ИМП) это одна из наиболее важных медицинских проблем. Актуальность ее связана с распространенностью, частыми рецидивами за-

болеваний и недостаточной эффективностью антибиотикотерапии. Несмотря на это до настоящего времени нет общепризнанного определения понятия ИМП и точных крите-

риев ее диагностики. Проблема ИМП связана еще и с недостаточной эффективностью применяемых в клинической практике стандартных методов бактериологического исследования. Структура мочевого микробиома в норме и при патологии может включать в себя десятки различных микроорганизмов, в том числе вирусов, грибов, простейших, роль которых в патологии человека изучается до настоящего времени. На практике, в амбулаторных и стационарных отделениях урологии, проводят исследования на выявление в основном аэробных бактерий, имеющих значение в этиологии острых циститов, простатитов, пиелонефритов. Часто наблюдается несоответствие между видом и количеством высеянных бактерий и тяжестью воспалительного процесса в мочевых путях.

**Целью** нашего исследования являлся анализ результатов бактериологического посева и микроскопического исследования мочи у пациентов урологического стационара с признаками ИМП либо без таковых.

### Материал и методы

В период с августа 2021 по январь 2022 г. проведено ретроспективное исследование 96 пациентов (48 женщин, 48 мужчин), госпитализированных в урологическое отделение 4 ГКБ им. Н. Е. Савченко. Критерием включения в исследование являлось наличие у обследуемых результатов бактериологического и микроскопического анализа мочи. Все пациенты разделены на две группы. В основную группу (группа А) вошли 69 человек, госпитализированных с инфекцией верхних мочевых путей – пиелонефритом. Диагноз пиелонефрита устанавливали на основании клинической картины (боли в поясничной области, обычно односторонние, дизурия, гипертермия), лейкоцитурии, лейкоцитоза крови, структурных изменений почек по данным УЗИ. Контрольную группу составили 27 пациентов, направленных в урологический стационар для планового лечения МКБ и не имевших активной ИМП (группа В). Группы были сопоставимы по возрасту, сред-

ний возраст мужчин обеих групп  $62,4 \pm 16,2$ , женщин –  $51,6 \pm 18,7$ . Материалом для исследования являлась средняя порция мочи. У каждого пациента изучали результаты бактериологического посева и микроскопического исследования мочи. Бактериологическое исследование мочи проводили в лаборатории городского центра эпидемиологии и микробиологии. Стандартный бактериологический посев проводили на твердую питательную среду – 5 % кровяной агар и определяли степень бактериурии и чувствительность бактерий к антибактериальным препаратам. Для определения степени бактериурии применяли метод секторных посевов – количественный метод исследования, основанный на определении числа микробных клеток в 1 мл мочи. Клинически значимым являлось обнаружение бактерий в количестве  $10^3$  и выше КОЕ/мл при наличии симптомов ИМП, при бессимптомной бактериурии (ББ) –  $10^5$  КОЕ/мл и выше. Степень лейкоцитурии оценивали микроскопически по количеству лейкоцитов в осадке мочи. Нормальное количество лейкоцитов в моче не превышало 6 в поле зрения микроскопа (п/зр). Умеренной лейкоцитурия считалась при количестве лейкоцитов от 7 до 100 в п/зр. Выраженная лейкоцитурия – большое количество лейкоцитов, которое не поддавалось подсчету при микроскопии. Микроскопически бактериурию устанавливали при наличии в осадке мочи более одной бактерии в п/зр микроскопа.

Статистический анализ проводили с использованием непараметрического метода – Критерия согласия Пирсона (хи-квадрат,  $\chi^2$ ), использован программный комплекс IBM SPSS Statistics version 20.

### Результаты и обсуждение

Результаты бактериологического посева показали, что в структуре бактериальной микрофлоры *E. Coli*, *Enterococcus faecalis* и *Klebsiella pneumonia* составляли суммарно 62 % от всех высеваемых бактерий. Сравнительная оценка характера микрофлоры по группам нами не проводилась в связи

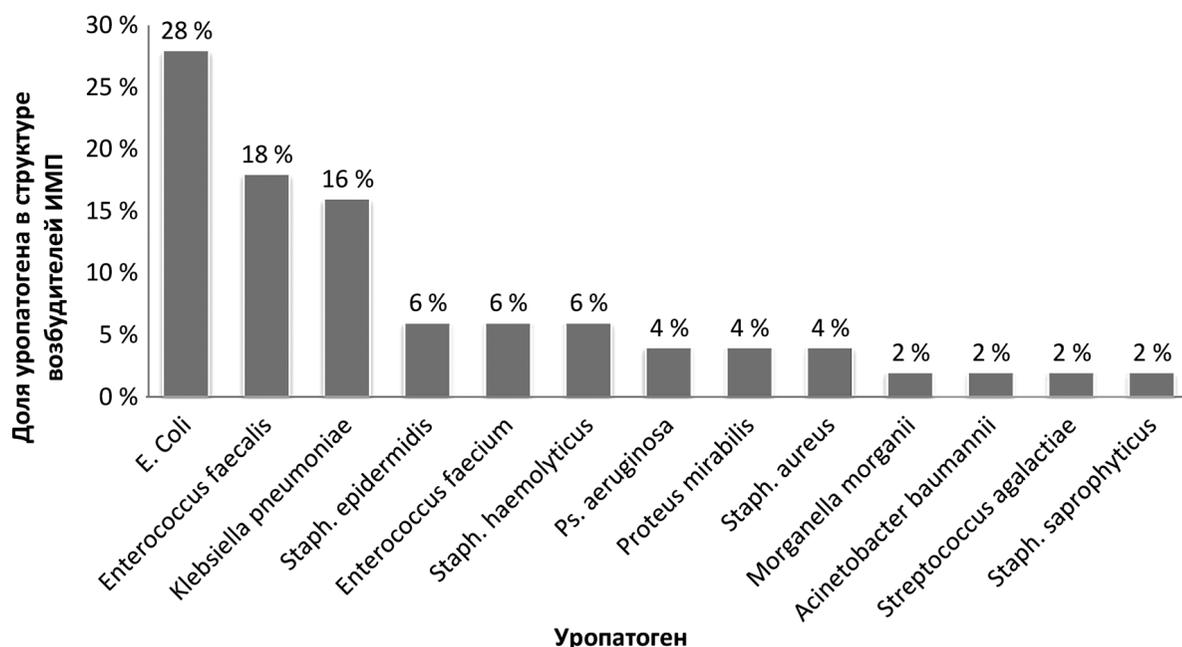


Рисунок 1. Спектр выявленных возбудителей ИМП

с небольшим количеством исследованных случаев. Результаты бактериологического посева в обеих группах суммарно приведены на рисунке 1.

Результаты микроскопического и бактериологического анализа мочи показали, что в каждой из групп были пациенты как с положительным, так и с отрицательным бактериологическим посевом, с наличием или отсутствием бактериурии. Полученные результаты позволили распределить пациентов на 5 подгрупп в каждой группе. Данные представлены на рисунке 2.

Результаты наших исследований показали, что положительных бактериологических посевов у пациентов с пиелонефритом (группа А) было только 40,6 %. У пациентов без пиелонефрита (группа В) бактериологическое исследование показало рост бактерий в 66,7 % случаев, что статистически значимо чаще, чем в группе А ( $\chi^2 = 5,29$ ,  $p = 0,021$ ).

По нашим данным микроскопическое исследование осадка мочи у пациентов группы А показало наличие бактериурии в 72,5 % случаев. Бактериурия микроскопически у пациентов группы В наблюдалась в 25,9 % случаях, что статистически значимо реже, чем у пациентов группы А ( $\chi^2 = 17,42$ ,

$p < 0,0005$ ). Примечательно, что в группе с пиелонефритом из 41 пациента с отрицательным бактериологическим посевом в 34 случаях (82,9 %) выявлена бактериурия микроскопически. Наличие бактериурии, определяемой бактериоскопически, пиурии и отрицательного бактериального роста позволяет трактовать данные бактериологических исследований как ложноотрицательные.

В медицинском сообществе дискуссии по вопросам этиологии, диагностики и лечения ИМП ведутся до настоящего времени. Существует множество различных определений понятия ИМП. В простом варианте ИМП называют инфекцией почек, мочеточников, мочевого пузыря, уретры [1]. Также термин ИМП употребляется в тех случаях, когда инфекция безусловно присутствует, но нет ясных признаков прямого поражения почек [2]. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов вообще отсутствует определение термина ИМП, а описание этого понятия начинается с классификации, которая разделяет его на неосложненные и осложненные инфекции. Многие источники, в том числе учебные пособия и клинические рекомендации интерпретируют ИМП как инфекционно-воспалительный процесс в мочевыделительной системе, подчерки-

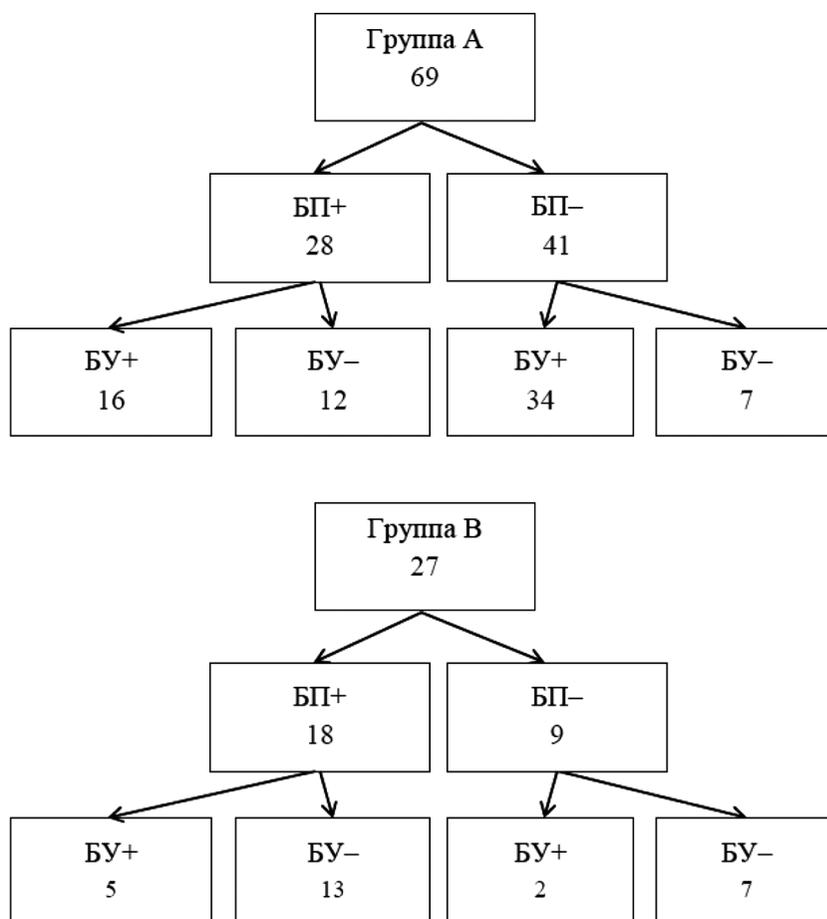


Рисунок 2. Количество пациентов с положительным и отрицательным бактериологическим посевом и бактериурией (по группам)

Примечание: БП – бактериологический посев, БУ – бактериурия, + есть, – нет.

вая, что это воспалительный ответ уротелия на бактериальную инвазию [1, 3, 4]. В то же время критерием установки диагноза ИМП является обязательное обнаружение бактерий методом стандартного посева в клинически значимом количестве без учета выраженности воспалительного процесса.

Еще одним нерешенным вопросом является установление этиологически значимой степени бактериурии. Пока общепринятой значимой бактериурией является количество бактерий более  $10^5$  КОЕ/мл. Однако многие исследователи утверждают, что таким образом можно пропустить другие этиологически важные уропатогены, количество которых меньше принятого порога. В настоящее время существуют другие рекомендации по диагностике ИМП на основе количества  $10^3$  КОЕ/мл, в зависимости от типов обнаруженных бактерий и клини-

ческих условий [5]. В своих исследованиях за нижний порог бактериурии мы принимали  $10^3$  КОЕ/мл, так как у пациентов была клиническая картина ИМП и пиурия.

Анализ результатов наших исследования привел к выводу о высокой распространённости отрицательных бактериологических посевов у пациентов с пиелонефритом – 59,4 %. Некоторые исследователи дают еще большую частоту отрицательных посевов. Так, Rollino С. и соавт. получили положительные результаты культуральных исследований только у 30,7 % пациентов с острым пиелонефритом [6]. У детей отрицательные результаты бактериологического исследования при пиелонефрите определялись в 35,5 % случаев (culture negative pyelonephritis) [7].

Известно, что сочетание лейкоцитурии с отсутствием бактерий, определяемым с помощью аэробных лабораторных методов,

называют стерильной пиурией [8, 9]. Среди причин этого явления называют мочеполовой туберкулез, инфекции, передаваемые половым путем, в том числе вирусные и протозойные, грибковые инфекции, аутоиммунные заболевания [10]. Одной из важных причин стерильной пиурии может являться предшествующая антибиотикотерапия ИМП. Так, по данным разных исследователей, моча, представленная в лабораторию для бактериологического посева, в 20–46 % случаев содержала вещества с антимикробной активностью [11]. Кроме того, антибиотикотерапия сама по себе может приводить к возникновению некультивируемых форм микроорганизмов. Это микроорганизмы, которые в ответ на действие неблагоприятных факторов прекращают рост на питательных средах, но сохраняют жизнеспособность, а при улучшении условий культивирования возобновляют пролиферацию [12]. Бактерии в некультивируемом состоянии могут находиться в составе биопленок [13]. В настоящее время для улучшения диагностики проводятся исследования методов активизации, перевода в культивируемую форму данных микроорганизмов.

Одним из состояний, связанных с ИМП является бессимптомная бактериурия (ББ). ББ – это наличие бактерий, растущих в моче в количестве более  $10^5$  КОЕ/мл независимо от наличия пиурии, при отсутствии каких-либо жалоб и клинических симптомов заболевания мочевой системы [4]. По литературным данным распространенность ББ от нескольких процентов до 30 % и выше в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии. В нашем исследовании частота ББ оказалась выше – 66,7 %. Вероятным объяснением этого может быть наличием мочекаменной болезни у пациентов и, возможно, не диагностированным латентным пиелонефритом. Однако данный феномен требует дальнейших исследований.

Является ли ББ инфекционно-воспалительным заболеванием? Исследования последних лет в области мочевого микробиома доказали, что моча здорового человека

не является стерильной [14, 15]. Кроме того, во многих случаях присутствие бактерий в моче является защитным фактором от развития активной ИМП. Авторитетное издание Campbell-Walsh-Wein Urology в связи с исследованиями мочевого микробиома признает термин ББ устаревшим [3]. Исходя из определения ББ как наличия бактерий, выделяемых при микробиологическом исследовании мочи независимо от наличия пиурии, логично предположить, что бактериурия без пиурии, т. е. без признаков воспалительной реакции со стороны эпителия мочевыводящих путей, не является ИМП. Тогда такую ББ не следует вносить в классификацию ИМП. Кроме того, остается открытым вопрос о распространенности ББ с пиурией, данных в литературных источниках о ней найти не удалось.

Обнаружение бактерий в моче микроскопически при отрицательном бактериологическом посеве – еще одна нерешенная проблема. Отчасти объяснить ее можно присутствием некультивируемых бактерий и ограниченными возможностями стандартного микробиологического исследования на аэробы. В нашем исследовании таких случаев выявлено 36 (34 из группы А и 2 из группы В) или 37,5 %. Имеются лишь единичные исследования, описывающие бактериурию при отрицательном посеве. Так, Ribot S. et al. описывает клинический случай пиурии, вызванной анаэробной микрофлорой, определяемой микроскопически в осадке мочи при отрицательном культуральном исследовании [16]. Анаэробная микрофлора может быть причиной не менее 7 % ИМП [17]. По данным Hilt E. и соавт. стандартный бактериологический посев ограничен в своих возможностях и позволяет обнаружить только 10 % из всего спектра микроорганизмов, присутствующих в моче. Для инкубации анаэробных микроорганизмов требуются специальные условия и питательная среда, которые обычно не используются в клинической практике [15]. Некоторые авторы утверждают, что стандартный посев мочи больше не следует считать «зо-

лотым стандартом» для выявления уропатогенов [18]. Применение расширенного бактериологического исследования позволило бы улучшить диагностику ИМП. Следует помнить, что даже при наличии более сложных методов обнаружения микробов клиническое суждение имеет первостепенное значение для диагностики и лечения ИМП, в том числе для предотвращения чрезмерной антибиотикотерапии бактериурии.

Таким образом, отрицательные результаты бактериологического посева пиелонефрите и бактериурии, определяемой микроскопически, часто встречаются в клинической практике. Для повышения эффективности диагностики ИМП и, следовательно, эффективности этиотропного лечения, необходимо внедрять в клиническую практику новые методы бактериологических исследований.

### Литература

1. *Oxford Handbook of Urology*. 4th Edition // Oxford University Press. – 2019. – 896 p.
2. *Инфекции мочевыводящих путей (часть 1). Методические рекомендации № 57* / А. В. Зайцев, Т. С. Перепанова, М. Ю. Гвоздев, О. А. Арефьева. – М., 2017. – 28 с.
3. *Infections of the Urinary Tract*. In: Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th Edition // Elsevier Science. – 2020. – 4200 p.
4. *Клинические рекомендации. Инфекция мочевыводящих путей у детей*. Утверждены Минздравом РФ; 2021.
5. *Urinary tract infection: the result of the strength of the pathogen, or the weakness of the host* / T. Jarzembowski, A. Daca, A. Debska-Szlizień // IntechOpen. – 2018. – 126 p.
6. *Acute pyelonephritis in adults: a case series of 223 patients* / C. Rollino, G. Beltrame, M. Ferro [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – № 27 (9). – P. 3488–3493.
7. Lee, J. H. Discrimination of culture negative pyelonephritis in children with suspected febrile urinary tract infection and negative urine culture results // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2019. – № 52 (4). – P. 598–603.
8. Wise, G. J., Schlegel P. N. Sterile Pyuria // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372. – P. 1048–1054.
9. Строчкий, А. В., Руденко Д. Н. Стерильная пиурия // *Здравоохранение*. – 2022. – № 7. – С. 23–28.
10. Dieter, R. S. Sterile pyuria: a differential diagnosis // *Compr Ther*. – 2000. – № 26. – P. 150–152.
11. Smyth, M., Moore J. E., McClurg R. B., Goldsmith C. E. Quantitative colorimetric measurement of residual antimicrobials in the urine of patients with suspected urinary tract infection // *Br J Biomed Sci*. – 2005. – № 62. – P. 114–119.
12. Соколенко, А. В. Некультивируемые формы бактерий: распространение в природе, индукторы не культивируемого состояния и реверсии // *Современные наукоемкие технологии*. – 2006. – № 2. – С. 11–15.
13. Conway, B. A., Venu V., Speert D. Biofilm formation and acylhomoserine lactone production in the Burkholderia cepacia complex // *Bacteriol*. – 2002. – Vol. 184 (20). – P. 5678–5685.
14. Гаврусев, А. А., Бабенко А. С., Малаева Е. Г., Строчкий А. В. Микробиом мужских мочеполовых органов: методы исследования, перспективы применения в практической урологии // *Здравоохранение*. – 2022. – № 5. – С. 36–45.
15. Hilt, E. E., McKinley K., Pearce M. M. et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder // *J Clin Microbiol*. – 2014. – № 52(3). – P. 871–876.
16. Ribot, S., Gal K., Goldblat M. V. et al. The role of anaerobic bacteria in the pathogenesis of urinary tract infections // *J Urol*. – 1981. – № 126. – P. 852–853.
17. *Urinary tract infections: Should we think about the anaerobic cocci?* // L. Boyanova, Y. Marteva-Proevska, R. Markovska, D. Yordanov [et al.] // *Anaerobe*. – 2022. – № 77. – P. 102509.
18. Price, T. K., Hilt E. E., Dune T. J. et al. Urine trouble: should we think differently about UTI? // *Int Urogynecol J*. – 2018. – № 29(2). – P. 205–210.

### References

1. *Oxford Handbook of Urology*. 4th Edition // Oxford University Press. – 2019. – 896 p.
2. *Infekcii mochevyvodyashchih putej (chast' 1). Metodicheskie rekomendacii № 57* // A. V. Zajcev, T. S. Perepanova, M. Yu. Gvozdev, O. A. Aref'eva. – M., 2017. – 28 s.
3. *Infections of the Urinary Tract*. In: Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th Edition // Elsevier Science. – 2020. – 4200 p.
4. *Klinicheskie rekomendacii. Infekciya mochevyvodyashchih putej u detej*. Utverzhdeny Minzdravom RF; 2021.
5. *Urinary tract infection: the result of the strength of the pathogen, or the weakness of the host* // T. Jarzembowski, A. Daca, A. Debska-Szlizień // IntechOpen. – 2018. – 126 p.
6. *Acute pyelonephritis in adults: a case series of 223 patients* // C. Rollino, G. Beltrame, M. Ferro [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – № 27 (9). – P. 3488–3493.

7. Lee, J. H. Discrimination of culture negative pyelonephritis in children with suspected febrile urinary tract infection and negative urine culture results // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2019. – № 52 (4). – P. 598–603.
8. Wise, G. J., Schlegel P. N. Sterile Pyuria // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372. – P. 1048–1054.
9. Strockij, A. V., Rudenko D. N. Steril'naya piuriya // *Zdravoohranenie*. – 2022. – № 7. – P. 23–28.
10. Dieter, R. S. Sterile pyuria: a differential diagnosis // *Compr Ther*. – 2000. – № 26. – P. 150–152.
11. Smyth, M., Moore J. E., McClurg R. B., Goldsmith C. E. Quantitative colorimetric measurement of residual antimicrobials in the urine of patients with suspected urinary tract infection // *Br J Biomed Sci*. – 2005. – Vol. 62. – P. 114–119.
12. Sokolenko, A. V. Neku'tiviruemye formy bakterij: rasprostranenie v prirode, induktory ne kul'tiviruemogo sostoyaniya i reversii // *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. – 2006. – № 2. – P. 11–15.
13. Conway, B. A., Venu V., Speert D. Biofilm formation and acylhomoserine lactone production in the Burkholderia cepacia complex // *Bacteriol*. – 2002. – № 184 (20). – P. 5678–5685.
14. Gavrushev, A. A., Babenko A. S., Malaeva E. G., Strockij A. V. Mikrobiom muzhskih mocheopolovnyh organov: metody issledovaniya, perspektivy primeneniya v prakticheskoy urologii // *Zdravoohranenie*. – 2022. – № 5. – P. 36–45.
15. Hilt, E. E., McKinley K., Pearce M. M. et al. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder // *J Clin Microbiol*. – 2014. – № 52(3). – P. 871–876.
16. Ribot, S., Gal K., Goldblat M. V. et al. The role of anaerobic bacteria in the pathogenesis of urinary tract infections // *J Urol*. – 1981. – Vol. 126. – P. 852–853.
17. *Urinary tract infections: Should we think about the anaerobic cocci?* // L. Boyanova, Y. Marteva-Proevska, R. Markovska, D. Yordanov [et al.] // *Anaerobe*. – 2022. – Vol. 77. – P. 102509.
18. Price, T. K., Hilt E. E., Dune T. J. et al. Urine trouble: should we think differently about UTI? // *Int Urogynecol J*. – 2018. – № 29(2). – P. 205–210.

Поступила 10.03.2023 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.3.19>

А. И. Гаманович<sup>1</sup>, В. В. Малыгин<sup>2</sup>, П. Г. Хоперский<sup>3</sup>,  
Д. А. Мицкевич<sup>3</sup>, С. С. Карачаров<sup>4</sup>

## ПОД МАСКОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ВЕСТИБУЛЯРНОГО СИНДРОМА

УО «Гродненский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический  
медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»<sup>2</sup>,  
УЗ «Гродненская университетская клиника»<sup>3</sup>,  
ГУ «1134 военный клинический медицинский центр  
Вооруженных Сил Республики Беларусь»<sup>4</sup>

Освещена проблема дифференциальной диагностики периферического вестибулярного синдрома, под маской которого скрываются такие патологические процессы как доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение, вестибулярный нейронит, болезнь Меньера. Отсутствие конкретизации в диагнозе у данной категории пациентов ведет к ошибочной диагностике, неадекватному лечению, увеличению длительности потери трудоспособности и возникновению тревожно-депрессивных расстройств. В статье представлена дифференциальная диагностика периферического вестибулярного синдрома, примеры терапевтических маневров и случаи из практики. Для эффективной диагностики и лечения необходимо учитывать клинические признаки возникновения и проявления периферических вестибулярных расстройств, особое внимание уделять опросу и детальной характеристике жалоб пациента, проводить специальные позиционные тесты и консультации профильных специалистов.

**Ключевые слова:** доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение, Болезнь Меньера, вестибулярный нейронит.

A. I. Hamanovich, V. V. Malygin, P. G. Khopersky,  
D. A. Mitskevich, S. S. Karacharov

## UNDER THE MASK OF PERIPHERAL VESTIBULAR SYNDROME

The article highlights the problem of differential diagnosis of peripheral vestibular syndrome, which hides such pathological processes as benign positional paroxysmal vertigo, vestibular neuronitis, Meniere's disease. The lack of specification in the diagnosis in this category of patients leads to erroneous diagnosis, inadequate treatment, an increase in the duration of disability and the occurrence of anxiety and depressive disorders. The article presents the differential diagnosis of peripheral vestibular syndrome, examples of therapeutic maneuvers and cases from practice. For effective diagnosis and treatment, it is necessary to take into account the clinical signs of the onset and manifestations of peripheral vestibular disorders, pay special attention to the questioning and detailed description of the patient's complaints, conduct special positional tests and consult with specialized specialists.

**Key words:** benign positional paroxysmal vertigo, Meniere's disease, vestibular neuronitis.

**Ж**алобы на головокружение одни из самых частых на приеме у врача-невролога. Частота в популяции достигает 17–39 % [1]. Актуальность проблемы связана с трудностью диагностики, многообразием патологических состояний сопровождающихся головокружением, а так же существенным влиянием на трудоспособность и повседневную активность. Таким пациентам не редко выставляются диагнозы: периферический вестибулярный синдром, дисциркуляторная энцефалопатия с вестибуло-атактическим синдромом, вегето-сосудистая дистония, синдром позвоночной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, тревожное расстройство, цервикокраниалгия. Сложности диагностики объясняются тем, что несмотря на разные патогенетические механизмы, в клинических проявлениях данных состояний доминирует головокружение. Анатомо-физиологические особенности и обширные связи вестибулярного аппарата с центральной нервной системой определяют его реакцию на многие патологические изменения. Поэтому знание основ топической и клинической диагностики головокружения позволит улучшить качество проводимых лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий [2, 4].

Головокружение – это искаженное восприятие положения своего тела в пространстве и ощущение мнимого движения собственного тела или окружающей обстановки. Головокружение является симптомом нарушения равновесия. Равновесие – это поддержание положения тела, в том числе при передвижении в пространстве и в других сложных условиях [3–5].

Способность поддержания равновесия обеспечивается нормальным функционированием афферентных систем:

1. Вестибулярной.
2. Зрительной.
3. Проприорецептивной.

Если пациент жалуется на нарушение равновесия или головокружение, в дифференциальную диагностику необходимо включить исследование трех вышеуказанных систем [2].

При дифференциальной диагностике головокружения делят на четыре вида:

1. Острое вращательное (системное) головокружение.

2. Несистемное приступообразное головокружение (ощущение неустойчивости) предобморочное состояние.

3. Несистемное относительно продолжительное головокружение.

4. Психогенное (функциональное) головокружение.

В статье мы ограничимся дифференциальной диагностикой периферического вестибулярного синдрома (ПВС), наиболее часто встречающегося в практике врача-невролога.

ПВС – сопровождается приступами острого вращательного головокружения и является следствием патологии периферического вестибулярного аппарата (от внутреннего уха и вестибулярного нерва до мостомозжечкового угла и ядер вестибулярного нерва в стволе головного мозга) [5, 7, 9].

Основные патологические процессы проявляющиеся ПВС (МКБ-10):

1. Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ) H81.1.
2. Острый вестибулярный нейронит H81.2.
3. Болезнь Меньера H81.0.
4. Вестибулярная пароксизмия H81.3.
5. Лабиринтит H83.0.
6. Инфаркт лабиринта H83.2.
7. Невринома VIII пары черепных нервов H93.3.
8. Перилимфатическая фистула H81.1.

Наиболее часто встречаются первые три формы ПВС и в каждом конкретном случае необходимо проводить дифференциальную диагностику, соответствующие лечебные и профилактические мероприятия. Ограничение окончательного диагноза записью «периферический вестибулярный синдром» недопустимо, учитывая значительные различия в тактике ведения, подходах в лечении, прогнозе и профилактике данных состояний. Для диагностики причин головокружения наиболее важными являются следующие параметры: характер, длительность головокружения, провоцирующие факторы и сопутствующие симптомы. Основным объективным признаком истинного (системного, вращательного) головокружения является нистагм. Связанный с поражением периферического вестибулярного аппарата он имеет свои особенности [4, 9, 10]:

1) ограничен во времени (не более 3 недель);

2) горизонтальный, иногда с ротаторным компонентом;

3) однонаправленный,

4) всегда содружественный;

5) при устранении фиксации взора усиливается;

6) амплитуда нистагма увеличивается при взгляде в сторону быстрой фазы и уменьшается в сторону медленной фазы;

7) при позиционных тестах – геотропный, латентный период 5–10 сек, длительность 15–40 сек;

8) тест встряхивания головы – горизонтальный нистагм;

9) проба Хальмаге – положительная (корригирующая саккада);

10) отсутствие вертикального косоглазия.

Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение – наиболее распространенное нарушение периферического вестибулярного анализатора вследствие канала/купулолитиаза. Смещаясь под действием силы тяжести, отолиты раздражают вестибулярные рецепторы купола полукружного канала и вызывают пароксизм головокружения. Около 20 % всех головокружений приходится на долю ДППГ, 50 % случаев системных головокружений, более 40 % пациентов в возрасте старше 50 лет. Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. В 50–70 % случаев причина не известна, 7–17 % последствия черепно-мозговой травмы, в 15 % последствия перенесенного вестибулярного нейронита, 5,5 % – болезнь Меньера [12]. Примерно у 50 % приступы рецидивируют. В клинической картине эпизоды интенсивного кратковременного (секунды) системного головокружения только при перемене положения головы, сопровождается вегетативной дисфункцией (тошнота, рвота, лабильностью артериального давления и пульса), у многих пациентов – выраженная тревога. При поражении заднего полукружного канала (80 % случаев) головокружение провоцируется подъемом с кровати, запрокидыванием головы. Проведение пробы Дикса-Холлпайка провоцирует горизонтальный ротаторный нистагм направленный в сторону нижележащего уха. Лечебные репозиционные маневры: маневр Семонта, маневр Эпли.

Вовлечение горизонтального полукружного канала (10 % случаев) головокружение появляется при повороте головы в положении

лежа, иногда при поворотах головы в вертикальном положении. Может сопровождаться каналолитиазом (7 %) или купулолитиазом (3 %). Диагностическая проба: Roll-тест (маневр Панини-Мак-Клюра), при каналолитиазе провоцируется горизонтальный нистагм с латентным периодом до нескольких секунд, длительность до 60 секунд, нистагм провоцируется в обе стороны, но на стороне поражения будет более выраженным. При купулолитиазе – латентный период несколько секунд, либо его отсутствие, длительность более 60 секунд, апогеотропный горизонтальный нистагм. Лечебные репозиционные маневры: при каналолитиазе – маневр Гуфони, маневр Лемперта; при купулолитиазе – упражнения Брандта-Дароффа, конверсионный маневр Гуфони [11].

При вовлечении переднего полукружного канала, те же провоцирующие факторы как и при поражении заднего полукружного канала, но нистагм бьет вниз и имеет торсионный компонент. Лечебный репозиционный маневр – маневр Яковино. Прогноз ДППГ благоприятный. Возможны рецидивы и спонтанное излечение. Лечение и обследование при впервые возникшем головокружении стационарное – выполнение репозиционных маневров, обучение пациента в выполнении некоторых маневров самостоятельно. Фармакотерапия не показана [10].

Острый вестибулярный нейронит (острая периферическая вестибулопатия) – характеризуется единичным или повторными эпизодами истинного системного головокружения длительностью от нескольких часов до 2–3 недель, сопровождается рвотой в начале приступа, вегетативными проявлениями, слух чаще не страдает. Головокружение может усиливаться при определенных движениях головы, пациент предпочитает лежать на здоровой стороне. Нет различий в заболеваемости по полу. Средний возраст 25–35 лет. В анамнезе перед приступом за 1–2 недели пациенты могут отмечать наличие респираторной инфекции. Прогноз хороший, у 90 % отмечается единственный приступ в жизни, в редких случаях возможна хронизация процесса. Лечение стационарное, симптоматическое: бетагистина гидрохлорид (следует избегать приема одновременно с антигистаминными препаратами), антигистаминные препараты, противорвотные, транквилизаторы,

в тяжелых случаях целесообразно применение глюкокортикостероидов (эффективно в первые три дня заболевания). Необходима консультация оториноларинголога для исключения инфекционного поражения внутреннего уха. Профилактика заключается в адекватной терапии инфекционных заболеваний среднего уха [9].

Болезнь Меньера – заболевание внутреннего уха, обусловленное гиперпродукцией эндолимфы (гидропс) с последующей лабиринтной гипертензией. Характеризуется тетрадой симптомов: периодическими приступами системного головокружения, шумом в ушах, потерей слуха и чувством давления или переполнения в ухе. Критерии болезни Меньера:

1. Два и более спонтанных эпизода головокружения от 20 минут до 12 часов.
2. Сенсоневральная тугоухость с выпадением низких и средних частот.
3. Флуктуация слуховых симптомов (снижение слуха, тиннитус, чувство заложенности уха) с пораженной стороны.
4. Отсутствие других заболеваний соответствующих клинической картине у пациента.

Дебют заболевания в возрасте 30–50 лет, женщины болеют несколько чаще мужчин. Примерно у 50 % пациентов односторонний процесс переходит в двусторонний. Прогноз: прогрессирует снижение слуха, в последствии формируется стабильный дефект, рецидивирующее течение головокружений. Специфических профилактических мер не разработано. Возможна коррекция провоцирующих факторов:

1. Нарушения водно-солевого обмена.
2. Нарушение кровотока.
3. Гормональных заболеваний.
4. Гиповитаминозы.
5. Аллергии.

Лечение проводит оториноларинголог. Диета с ограничением употребления соли, исключение глутамата натрия, алкоголя и никотина, ограничение кофеинсодержащих препаратов и приема аспирина. Средства первой линии – гистаминэргические препараты. При их неэффективности применяют различные хирургические вмешательства: лабиринтэктомию, пересечение вестибулярного нерва, выполнение шунтирующих операций, медикаментозная лабиринтэктомию проводится с помощью аминогликозидов [6, 8, 9].

Для примера приводим случаи и собственной практики.

Пациентка 46 лет. В течение 3-х лет беспокоят приступы выраженного системного головокружения, длительность приступа в среднем 6–12 часов, приступ сопровождается тошнотой, гулом в правом ухе, чувством заложенности уха. Отмечает постепенное снижение слуха на правое ухо. Неоднократно лечилась у невролога с диагнозом «периферический вестибулярный синдром», консультирована оториноларингологом диагноз «нейросенсорная тугоухость». При осмотре во время приступа: жалобы на шум в правом ухе, тошноту. При осмотре спонтанный горизонтальный нистагм, другой очаговой и общемозговой неврологической симптоматики не выявлено. Приступ купирован в стационаре на фоне приема антигистаминного препарата и транквилизатора. Вне приступа сохраняются лёгкие вестибулярные расстройства, снижение слуха на правое ухо, уменьшение шума. Выставлен диагноз «Болезнь Меньера, с редкими приступами, умеренно выраженная правосторонняя нейросенсорная тугоухость» пациентка направлена для дальнейшего лечения к отоневрологу.

Пациентка 32 лет. При поступлении в стационар жалобы на сильное системное головокружение, сопровождающееся тошнотой, была неоднократная рвота. В анамнезе: проснулась ночью от сильного головокружения, вызвала бригаду скорой медицинской помощи. До госпитализации в неврологическое отделение было исключено острое нарушение мозгового кровообращения, пациентке выполнена компьютерная томография головного мозга, патологии не выявлено. С диагнозом «периферический вестибулярный синдром» госпитализирована в неврологическое отделение. При поступлении: положение вынужденное лежа на правом боку, отмечается спонтанный нистагм, медленная фаза направлена влево, слух не нарушен, при стоянии и ходьбе – умеренные нарушения равновесия, в остальном неврологическом статусе без очаговой и общемозговой симптоматики. Уточнен анамнез, две недели назад перенесла острую респираторную инфекцию с повышением температуры тела до 37,7 °С. В общеклинических анализах без патологических изменений. Выставлен диагноз: «Острый вестибулярный нейронит слева с выраженным

головокружением и атаксией». Проведено лечение: димедрол, диазепам, метоклопрамид. В течение 4-х суток головокружение купировалось, сохранялась легкая астенизация и нарушение равновесия.

Пациентка 54 лет. Жалобы на приступы головокружения при перемене положения тела в постели, неустойчивость при ходьбе. Длительность приступов до одной минуты, проходят самостоятельно, сопровождаются тошнотой, сердцебиением подъемом артериального давления, чувством страха, онемением в руках. Данные приступы беспокоят в течение 2-х месяцев, находилась на стационарном лечении в неврологическом отделении с диагнозом «транзиторная ишемическая атака в вертебробазиллярном бассейне». МРТ головного мозга – без патологических изменений. Направлена в Гродненскую университетскую клинику для дальнейшего дообследования и лечения ввиду сохранявшихся жалоб. Неврологический статус: без очаговой и общемозговой симптоматики. Легкие координаторные нарушения – пошатывание при проведении пробы Ромберга. Астенезирована, эмоционально лабильна. В общем соматическом статусе: артериальная гипертензия III риск 4. При проведении пробы Дикса-Холлпайка, после 5–7 секунд латентного периода провоцируется ротаторный нистагм направленный в сторону нижележащего уха (левого). Выставлен диагноз: «Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (вследствие каналолитиаза в левом заднем полукружном канале)». Проведен лечебный маневр Эпли, после которого пациентка отмечает выраженное улучшение общего самочувствия и отсутствие приступов головокружения.

Особую сложность в диагностике приходится испытывать при наличии у пациентов сопутствующей цереброваскулярной патологии.

Пациент 58 лет. В течение 7 лет беспокоят приступы системного головокружения, возникающие при перемене положения тела – переворачивании на спину, запрокидывании головы, длительностью до 10 секунд. В анамнезе сахарный диабет 2 типа, ИБС, артериальная гипертензия III, риск 4, ТЭЛА. Неоднократно обращался к неврологу по месту жительства с жалобами на приступы головокружения, диагноз: церебро-васкулярная недостаточность, преиму-

щественно в вертебро-базиллярном бассейне на фоне АГ, СД в виде легкого вестибуло-атактического и цефалгического синдрома. Обратился на амбулаторный прием к неврологу поликлиники Гродненской университетской клиники. В неврологическом статусе без очаговой и общемозговой симптоматики. При проведении пробы Дикса-Холлпайка после латентного периода (5–7 сек) провоцируется геотропный вертикально-ротаторный нистагм направленный в сторону нижележащего уха (правого) длительностью около 10 сек. Проведен лечебный маневр Эпли, после чего повторно выполнена проба Дикса-Холлпайка: нистагма не наблюдалось, жалоб на головокружение не было. Выставлен диагноз: Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (вследствие каналолитиаза в правом заднем полукружном канале).

Таким образом, под маской периферического вестибулярного синдрома, а в некоторых случаях острого и хронического нарушения мозгового кровообращения протекает различная патология периферического вестибулярного аппарата. Отсутствие дифференцировки нозологической единицы в каждом конкретном случае ведет к ошибочной диагностике, неэффективному лечению, длительной утрате трудоспособности и появлению тревожно-депрессивных и соматизированных расстройств. Для эффективной диагностики и лечения необходимо учитывать клинические признаки возникновения и проявления периферических вестибулярных расстройств, особое внимание уделять опросу и детальной характеристике жалоб пациента, проводить специальные позиционные тесты и консультации профильных специалистов.

### Литература

1. Антоненко, Л. М. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – № 8 (1). – С. 56–60.
2. Бассетти, К. Л. Дифференциальный диагноз в неврологии. Руководство по оценке, классификации и дифференциальной диагностике неврологических симптомов; перев. с нем. – М.: МЕДпресс-информ, 2017.
3. Беллер, Х. Практическая неврология. – Т. 2: лечение. – М.: Мед. Лит., 2005. – 416 с.
4. Бронштейн, Т. Головокружение. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 216 с.
5. Голубев, В. Л. Неврологические синдромы: руководство для врачей. – 7-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 736 с.
6. Косивцова, О. В. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10. – С. 96–101.

7. Лихачев, С. А. Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 6. – С. 87–90.

8. Маслова, Н. Врач. – 2017. – № 9. – С. 49–52.

9. Михновец, В. П. Головокружение: клиника, диагностика, лечение: Практическое пособие для врачей. – Минск: Беларусь, 2005. – 143 с.

10. Пирадов, М. А. Тактика врача-невролога: практическое руководство. – М.: ГЕОЭТАР-Медиа, 2022. – 208 с.

11. Bhattacharyya, N. Otolaryngol Head Neck Surg. – 2017. – Vol. 156 (3\_suppl). – P. S1–S47. – doi: 10.1177/0194599816689667.

12. Parnes, L. S. Canadian Medical Association journal. – Vol. 169 (7). – P. 681–693.

## References

1. Antonenko, L. M. Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika. – 2016. – № 8 (1). – S. 56–60.

2. Bassetti, K. L. Differencial'nyj diagnoz v nevrologii. Rukovodstvo po ocenke, klassifikacii i differencial'noj diagnostike nevrologicheskikh simptomov; perev. s nem. – М.: MEDpress-inform, 2017 s.

3. Beller, H. Prakticheskaya nevrologiya. – Т. 2: Lechenie. – М.: Med. Lit., 2005. – 416 s.

4. Bronshtejn, T. Golovokruzhenie. – 2-e izd. – М.: GEOTAR-Media, 2022. – 216 s.

5. Golubev, V. L. Nevrologicheskie sindromy: rukovodstvo dlya vrachej. – 7-e izd. – М.: MEDpress-inform, 2019. – 736 s.

6. Kosivcova, O. V. Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika. – 2018. – № 10. – S. 96–101.

7. Lihachev, S. A. Vestnik otorinolaringologii. – 2013. – № 6. – S. 87–90.

8. Maslova, N. Vrach. – 2017. – № 9. – S. 49–52.

9. Mihnovec, V. P. Golovokruzhenie: klinika, diagnostika, lechenie: Prakticheskoe posobie dlya vrachej. – Minsk: Belarus', 2005. – 143 s.

10. Piradov, M. A. Taktika vracha-nevrologa: prakticheskoe rukovodstvo. – М.: GEOETAR-Media, 2022. – 208 s.

11. Bhattacharyya, N. Otolaryngol Head Neck Surg. – 2017. – Vol. 156 (3\_suppl). – P. S1–S47. – doi: 10.1177/0194599816689667.

12. Parnes, L. S. Canadian Medical Association journal. – Vol. 169 (7). – P. 681–693.

Поступила 28.03.2023 г.

*Е. В. Лепешева, Г. Г. Чистякова*

## АСПИРАЦИОННЫЙ МЕТОД САНАЦИИ КОРНЕВОГО КАНАЛА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Для достижения высокой эффективности эндодонтического лечения необходимо обеспечить качественное очищение корневого канала. Используя только механическую обработку, невозможно полностью очистить всю корневую систему. Для медикаментозной обработки корневых каналов используется широкий спектр антисептических средств, наиболее популярным среди которых является средство на основе раствора гипохлорита натрия. Для максимального терапевтического эффекта ирригационный раствор должен находиться в непосредственном контакте со всей поверхностью дентина корневого канала, проникая во все его ответвления. Следовательно, создание адекватной конусности, выбор оптимального способа подачи средства на основе раствора гипохлорита натрия влияет на качество медикаментозной обработки корневого канала и последующую obturацию.

**Цель.** Оценить пенетрационную эффективность средства на основе 3 % раствора гипохлорита натрия в макроканал зуба и его ответвления в зависимости от выбора метода механической и медикаментозной обработки корневых каналов *in vitro*.

**Материалы и методы исследования.** Данные, полученные в результате опроса практикующих врачей-стоматологов, были статистически обработаны в Microsoft Excel 6. В ходе работы проводилась обработка корневых каналов ручными и машинными инструментами с последующим промыванием лекарственным средством на основе раствора гипохлорита натрия различными методиками

**Результаты.** Самая высокая степень диффузии средства на основе раствора гипохлорита натрия установлена в корневых каналах, обработанных машинными инструментами, с использованием аспирационного метода санации. Ручная обработка корневых каналов показала наименьшую степень проникновения ирригационного средства в корневой канал по сравнению с машинной обработкой. Вне зависимости от метода обработки корневого канала было установлено, что наилучшая степень пенетрации средства на основе раствора гипохлорита натрия наблюдалась при аспирационном методе санации, чем при традиционном методе антисептической обработки корневого канала.

**Ключевые слова:** корневой канал, гипохлорит натрия, эндодонтия, аспирационный метод санации.

*K. V. Lepeshava, G. G. Chistyakova*

## ASPIRATION METHOD OF ROOT CANAL SANITATION

To achieve high efficiency of endodontic treatment, it is necessary to ensure high-quality cleaning of the root canal. Using only mechanical processing, it is impossible to completely clean the entire root system. For drug treatment of root canals, a wide range of antiseptic agents is used, the most popular of which is a remedy based on sodium hypochlorite solution. For maximum therapeutic effect, the irrigation solution must be in direct contact with the entire surface of the root canal dentin, penetrating into all its branches. Therefore, the creation of an adequate taper, the choice of the optimal method of supplying the agent based on sodium hypochlorite solution affects the quality of drug treatment of the root canal and subsequent obturation.

**Target.** To evaluate the penetration efficiency of the agent based on 3 % sodium hypochlorite solution into the macrocanal of the tooth and its branches, depending on the choice of the method of mechanical and medical treatment of root canals *in vitro*.

**Materials and research methods.** The data obtained as a result of a survey of practicing dentists were statistically processed in Microsoft Excel 6. In the course of the work, root canals were treated with manual and machine tools, followed by washing with a drug based on sodium hypochlorite solution using various methods

**Results.** The highest degree of diffusion of the agent based on sodium hypochlorite solution was established in root canals treated with machine tools using the aspiration method of sanitation. Manual preparation of root canals showed the lowest degree of penetration of the irrigant into the root canal compared to machine processing. Regardless of the method of root canal preparation, it was found that the best degree of penetration of the agent based on sodium hypochlorite solution was observed with the aspiration method of debridement than with the traditional method of antiseptic treatment using an endodontic needle.

**Key words:** root canal, sodium hypochlorite, endodontics, aspiration sanitation method.

Необходимость повышения эффективности эндодонтического лечения до настоящего времени является актуальной в связи с тем, что в Республике Беларусь 1,5 миллиона зубов ежегодно подвергается эндодонтическому лечению (Леус П. А., 2019; Матвеев А. М., 2018; Манак Т. Н., 2016). Доминирующими факторами, влияющими на эффективность эндодонтического лечения, являются механическая обработка, ирригация и пломбирование корневых каналов [1, 2, 4, 5]. По данным доступной литературы, в ходе механической обработки корневого канала обрабатывается лишь его часть и остаются необработанными до 40–65 % внутренней поверхности канала. Дезинфекция корневых каналов также не всегда может быть выполнена качественно, поскольку одной из основных проблем является то, что большая часть обрабатываемого эндодонтически канала остается вовсе не подвергнутой обработке после обычного лечения, и даже доступные части корневых каналов зачастую покрыты смазанным слоем, что является побочным продуктом инструментальной обработки и действует как барьер для ирригационных растворов и даже влияет на качество пломбирования корневых каналов зубов [3, 6–10].

Для достижения высокой эффективности эндодонтического лечения необходимо обеспечить качественное очищение корневого канала в процессе ирригации. Используя только механическую обработку невозможно полностью очистить всю корневую систему из-за её морфологической сложности, выраженной ангуляции макроканала, где инфицированные зоны содержат микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, которые, поступая в ткани вер-

хушечного периодонта, вызывают развитие хронического воспаления. Для медикаментозной обработки корневых каналов используется широкий спектр антисептических средств, наиболее популярным среди которых является средство на основе раствора гипохлорита натрия. Для максимального терапевтического эффекта ирригационный раствор должен находиться в непосредственном контакте со всей поверхностью дентина корневого канала, проникая во все его ответвления. Следовательно, создание адекватной конусности, выбор оптимального способа подачи средства на основе раствора гипохлорита натрия влияет на качество медикаментозной обработки корневого канала (что предупреждает токсические риски тканей периодонта, а также химический ожог слизистой оболочки полости рта при отсутствии возможности использования системы коффердам) и последующую obturation.

Целью данного исследования явилось оценить пенетрационную эффективность средства на основе 3 % раствора гипохлорита натрия в макроканал зуба и его ответвления в зависимости от выбора метода механической и медикаментозной обработки корневых каналов *in vitro*.

Для реализации поставленной цели в лабораторных условиях нами сформулированы следующие задачи:

1. Провести опрос методом анкетирования врачей-стоматологов по используемым методам эндодонтического лечения.

2. Дать сравнительную оценку качества медикаментозной обработки корневого канала в зависимости от способа инструментальной обработки его.

### Материалы и методы

В ходе исследования был проведен опрос методом анкетирования 54 практикующих врачей-стоматологов городов Минска, Пинска, Лиды, Гродно с помощью платформы Google Forms. Полученные данные были статистически обработаны (рисунки 1–6).

В работе были использованы 24 интактных экстрагированных человеческих однокорневых (одноканальных) зуба, удаленных по медицинским показаниям. После удаления зубы очищали от фрагментов периодонтальной связки и погружали в 0,5 % раствор хлорамина для дезинфекции на 7 дней, после чего хранили в физиологическом растворе в холодильнике при температуре около 4 °С. Для подготовки зубов к дальнейшему исследованию был создан эндодонтический доступ. Далее отобра-

ли группы зубов для проведения механической обработки корневых каналов ручными инструментами техникой «step back» ( $n = 12$ ) и машинными инструментами ProTaper Next техникой «crown down» ( $n = 12$ ).

Все корневые каналы зубов ( $n = 24$ ) были обработаны до минимального размера мастер-файла ( $mf$ ) = 30, так как минимальный наружный диаметр эндодонтической иглы соответствует 30 размеру  $mf$ .

После проведения механической обработки прокрашивали корневые каналы раствором красителя генцианвиолета 3 % ( $n = 24$ ).

Далее средством на основе 3 % раствора гипохлорита натрия традиционным методом промывали корневые каналы, обработанные техникой «step back» ( $n = 6$ ) и корневые каналы, обработанные машинной техникой ( $n = 6$ ),

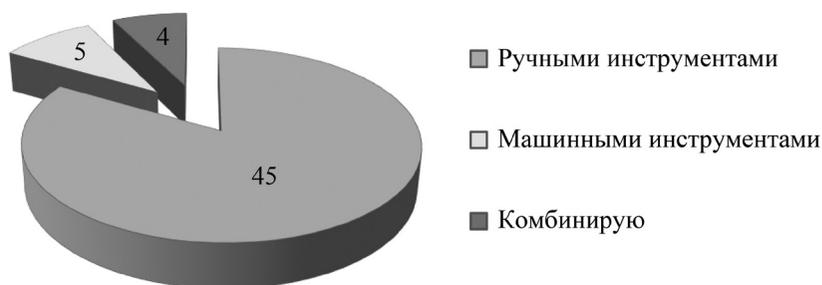


Рисунок 1. Как Вы обрабатываете корневой канал? (количество респондентов)

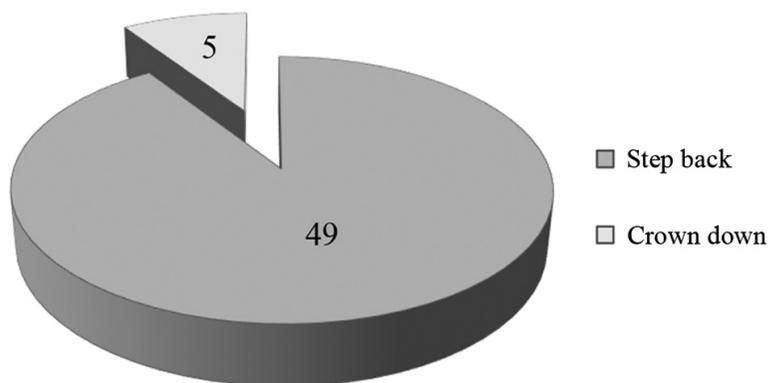


Рисунок 2. Какой техникой Вы обрабатываете корневой канал? (количество респондентов)

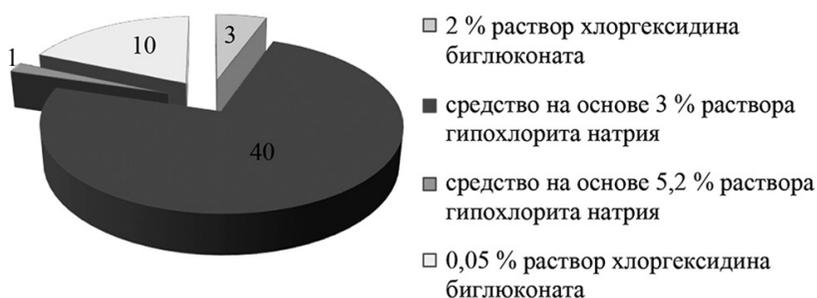


Рисунок 3. Какие антисептические средства Вы используете? (количество респондентов)

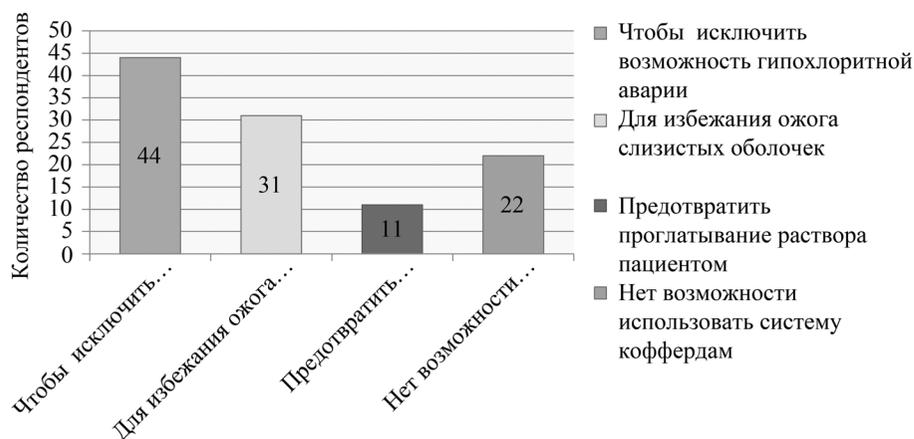


Рисунок 4. Почему Вы не используете средство на основе раствора гипохлорита натрия? (количество респондентов)

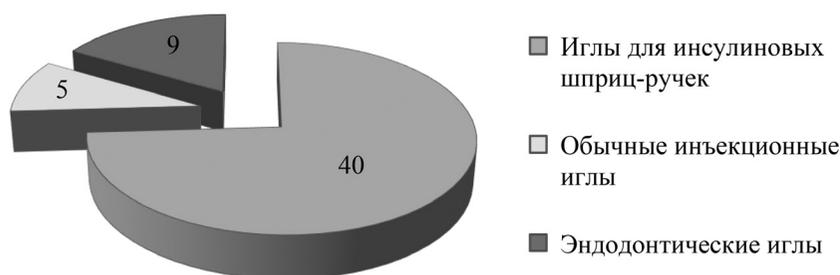


Рисунок 5. Какие иглы Вы используете при медикаментозной обработке корневого канала? (количество респондентов)

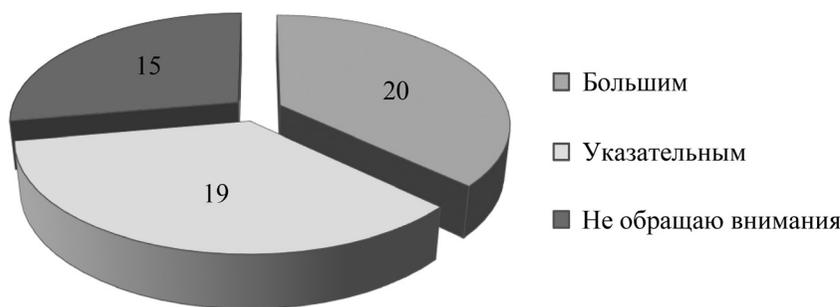


Рисунок 6. Каким пальцем Вы надавливаете на поршень шприца при промывании корневого канала? (количество респондентов)

а также с использованием предложенного нами аспирационного метода санации корневого канала (который заключается в том, что эндодонтическая игла входит на всю рабочую длину, а эндодонтическая канюля, подсоединенная к слюноотсосу, располагается в оставшемся свободном пространстве макроканала) промывали корневые каналы, обработанные техникой «step back» ( $n = 6$ ) и корневые каналы, обработанные машинной техникой ( $n = 6$ ) (рисунки 7, 8).

Для получения результатов исследования делали продольные шлифы обрабатываемых зубов.

#### Анализ полученных результатов

Полученные результаты исследования позволили дать качественную оценку степени диффузии раствора гипохлорита натрия в макроканал зуба на основании обесцвечивания красителя генцианвиолета (рисунок 9).

Самая высокая степень диффузии раствора гипохлорита натрия установлена в корневых каналах, обработанных машинными инструментами, с использованием аспирационного метода санации корневого канала (см. № 4 на рисунке 9). Ручная обработка (см. № 1, 3 на рисунке 9) корневых каналов показала наименьшую степень проникновения ирригационного



Рисунок 7. Промывание корневого канала средством на основе 3 % раствора гипохлорита натрия с использованием эндодонтической иглы и эндодонтической канюли, подсоединённой к слюноотсосу

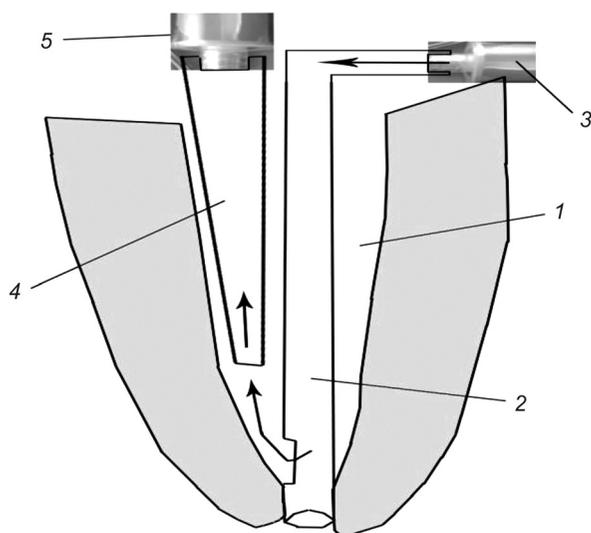


Рисунок 8. Медикаментозная обработка корневого канала 1: с помощью введенной на всю длину корневого канала 1 эндодонтической иглы 2, насаженной на шприц 3, заполненный раствором лекарственного средства на основе 3 % раствора гипохлорита натрия, и введенной в оставшуюся свободную часть корневого канала 1 вакуумной канюли 4, подключенной при помощи переходника 5 к слюноотсосу. Слюноотсос на фигуре не показан

раствора в корневой канал по сравнению с машинной обработкой (см. № 2, 4 на рисунке 9). Таким образом, вне зависимости от метода обработки корневого канала в лабораторных условиях было установлено наилучшая степень пенетрации раствора гипохлорита натрия при работе в корневом канале с использованием аспирационного метода санации корневого канала (см. № 3, 4 на рисунке 9), в сопоставлении с ирригацией макроканала только традиционным методом эндодонтической иглой (см. № 1, 2 на рисунке 9).

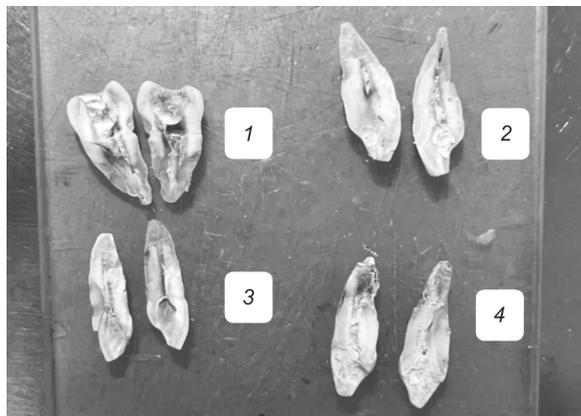


Рисунок 9. Результаты исследования

На основании проведенного исследования нами были сделаны следующие выводы:

1. По данным опроса методом анкетирования большинство стоматологов обрабатывают корневые каналы ручными инструментами, техникой «Step back». Многие респонденты используют средство на основе 3 % раствора гипохлорита натрия и 0,05 % раствор хлоргексидина биглюконата, в то время как последний не предназначен для данных целей согласно инструкции производителя. Неиспользование средства на основе раствора гипохлорита натрия связано с возможностью гипохлоритной аварии, ожога слизистых оболочек, проглатывания средства. При медикаментозной обработке корневого канала чаще используются иглы для инсулиновых шприц-ручек, а надавливание на поршень шприца осуществляется в основном большим пальцем, что может привести к выведению средства за апекс вследствие недостаточного контроля над давлением, подаваемым на поршень шприца.

2. Исходя из полученных данных, для достижения максимально эффективной обработки корневого канала необходимо сочетать механическую и медикаментозную обработку каналов с использованием современных машинных эндодонтических инструментов и предложенный аспирационный метод санации.

3. Аспирационное действие слюноотсоса, основанное на создании отрицательного давления, позволяет эффективно обработать апикальную треть корневого канала антисептическим средством, обеспечивая проникновение средства на основе раствора гипохлорита натрия в ответвления и предотвращая токсические риски вследствие экструзии ирриганта в ткани верхушечного периодонта зуба и на слизистую ротовой полости.

## Литература

1. Гатина, Э. Н. Современные возможности ирригации корневых каналов / Э. Н. Гатина, Г. Р. Егорова, Ю. В. Фазылова // Молодой ученый. – 2015. – № 11. – С. 631–635.
2. Оптимизация методов эндодонтического лечения. Выбор ирригационных растворов / Л. А. Дмитриева, А. В. Митронин, Н. И. Помешчикова, Н. А. Собкина // Эндодонтия Today. – 2014. – № 2. – С. 22–24.
3. Образование смазанного слоя при работе ручными и машинными инструментами, современный протокол ирригации / К. А. Лаптева, Д. С. Шабалина, Д. В. Сорокоумова, Д. В. Киселева, И. А. Готтман // Материалы IV Международного симпозиума «Актуальные проблемы стоматологии». – 2018. – С. 42–44.
4. Рабинович, И. М. Опыт применения высоких технологий в эндодонтии / И. М. Рабинович, И. В. Корнетова // Эндодонтия Today. – 2013. – № 2. – С. 12–17.
5. Рикуччи, Д. Эндодонтология. Клинико-биологические аспекты / Д. Рикуччи, Ж. Сикейра. – М.: Азбука, 2015. – 415 с.
6. Оценка эффективности применения различных протоколов удаления смазанного слоя на этапе финишной ирригации корневого канала / Д. В. Сорокоумова, К. А. Лаптева, Д. С. Шабалина, Д. В. Киселева, И. А. Готтман // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 677–684.
7. An *in vitro* evaluation of the degree of pulp tissue dissolution through different root canal irrigation protocols / M. Amato, G. Pantaleo, D. Abtella, A. Blasi, M. Gagliani, A. Iandolo // Journal Conserv Dent. – 2018. – Vol. 21 (2). – P. 175–179.
8. Irrigation in Endodontics / M. Haapasalo, Y. Shen, W. Qian, Y. Gao // Dental Clinics of North America. – 2010. – Vol. 54. – P. 291–312.
9. Effects of various irrigation/aspiration protocols on cleaning of flattened root canals / D. Mendonca, V. Colucci, F. Rached-Junior, C. Miranda, Y. Silva-Sousa, S. Silva // Braz Oral Res. – 2015. – Vol. 29. – P. 1–9.

## References

1. Gatina, E. N. Sovremennye vozmozhnosti irrigacii kornevyh kanalov / E. N. Gati-na, G. R. Egorova, Yu. V. Fazylova // Molodoi uchenyi. – 2015. – № 11. – S. 631–635.
2. Optimizaciya metodov endodonticheskogo lecheniya. Vybór irrigacionnyh rastvorov / L. A. Dmitrieva, A. V. Mitronin, N. I. Pomeshchikova, N. A. Sobkina // Endodontiya Today. – 2014. – № 2. – S. 22–24.
3. Obrazovanie smazannogo sloya pri rabote ruchnymi i mashinnymi instrumentami, sovremenniy protokol irrigacii / K. A. Lapteva, D. S. SHabalina, D. V. Sorokoumova, D. V. Kiseleva, I. A. Gottman // Materialy IV Mezhdunarodnogo simpoziuma «Aktual'nye problemy stomatologii». – 2018. – S. 42–44.
4. Rabinovich, I. M. Opyt primeneniya vysokih tekhnologii v endodontii / I. M. Rabinovich, I. V. Kornetova // Endodontiya Today. – 2013. – № 2. – S. 12–17.
5. Rikuchchi, D. Endodontologiya. Kliniko-biologicheskie aspekty / D. Rikuchchi, Zh. Sikeira. – M.: Azbuka, 2015. – 415 s.
6. Ocenka effektivnosti primeneniya razlichnyh protokolov udaleniya smazannogo sloya na etape finishnoi irrigacii kornevogo kanala / D. V. Sorokoumova, K. A. Lapteva, D. S. Shabalina, D. V. Kiseleva, I. A. Gottman // Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki. – 2018. – T. 15, № 5. – S. 677–684.
7. An *in vitro* evaluation of the degree of pulp tissue dissolution through different root canal irrigation protocols / M. Amato, G. Pantaleo, D. Abtella, A. Blasi, M. Gagliani, A. Iandolo // Journal Conserv Dent. – 2018. – Vol. 21 (2). – P. 175–179.
8. Irrigation in Endodontics / M. Haapasalo, Y. Shen, W. Qian, Y. Gao // Dental Clinics of North America. – 2010. – Vol. 54. – P. 291–312.
9. Effects of various irrigation/aspiration protocols on cleaning of flattened root canals / D. Mendonca, V. Colucci, F. Rached-Junior, C. Miranda, Y. Silva-Sousa, S. Silva // Braz Oral Res. – 2015. – Vol. 29. – P. 1–9.

Поступила 15.05.2023 г.

Г. Г. Максименя, А. Ч. Буцель

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ОТОТОКСИЧНОСТЬ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Слух человеку помогает, предостерегая его об опасности, служит для приема информации и для овладения знаниями, может вызывать очень сильные эмоции. Медикаментозное поражение внутреннего уха происходит во время лечения других заболеваний. Основная причина – неправильно подобранные препараты или несоблюдение пациентами рекомендуемой дозировки и кратности приема.*

*В данном сообщении дано определение понятия «ятрогенная ототоксичность», описаны механизмы ее возникновения у некоторых групп лекарственных препаратов. Также предложены меры профилактики ототоксического действия препаратов, вызывающих необратимые изменения слуха вплоть до глухоты или приводящих к временному снижению слуха и снижению слуха при местном применении, особенно при наличии перфорации барабанной перепонки.*

*Специфического лечения медикаментозной ятрогенной ототоксичности не существует. В сообщении перечислены препараты, которые обладают ототоксичностью, а также дана клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, используемых для улучшения слуха при сенсоневральной тугоухости.*

*Сообщение доказывает, что значительная ототоксичность отдельных групп лекарственных средств во многих случаях ограничивает или полностью исключают их назначение пациентам, а также требует строгого медицинского контроля, своевременного выявления и учета.*

**Ключевые слова:** *нежелательные эффекты, лекарственные препараты, ятрогенная ототоксичность, кохлеовестибулярные симптомы, антибиотики, аминогликозиды, цисплатиновая ототоксичность, митохондриальные нарушения, сенсоневральная тугоухость (СНТ), слухопротезирование.*

G. G. Maksimenya, A. Ch. Buzel

## DRUG OTOTOXICITY, DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT

*Hearing helps a person by warning him of danger, serves to receive information and to acquire knowledge, and can cause very strong emotions. Drug damage to the inner ear occurs during the treatment of other diseases. The main reason is incorrectly selected drugs or non-compliance by patients with the recommended dosage and frequency of administration.*

*This review defines the concept of “iatrogenic ototoxicity”, describes the mechanisms of its occurrence in some groups of drugs. Also, measures have been proposed to prevent the ototoxic effect of drugs that cause irreversible hearing changes up to deafness or lead to temporary hearing loss and hearing loss when applied topically, especially in the presence of perforation of the tympanic membrane.*

*There is no specific treatment for drug-induced iatrogenic ototoxicity. The report lists drugs that have ototoxicity, as well as clinical and pharmacological characteristics of drugs used to improve hearing in sensorineural hearing loss.*

*The review proves that the significant ototoxicity of certain groups of drugs in many cases limits or completely excludes their prescription to patients, and also requires strict medical control, timely detection and accounting.*

**Key words:** *adverse effects, drugs, iatrogenic ototoxicity, cochleovestibular symptoms, antibiotics, aminoglycosides, cisplatin ototoxicity, mitochondrial disorders, sensorineural hearing loss (SHL), hearing aids.*

Слух позволяет нам воспринимать окружающие нас звуки и посредством этих акустических ощущений взаимодействовать с окружающей средой. Это способ передачи информации, при помощи которого мы чаще всего общаемся с другими людьми, выражаем свои мысли, познаем окружающий мир и поддерживаем социальные связи в течение всей жизни. Более, чем у 1,5 миллиарда человек в мире в течение жизни возникает некоторое снижение слуховой чувствительности, и гораздо больше людей подвергаются риску потери слуха в результате воздействия предотвратимых факторов.

ВОЗ формулирует нежелательные эффекты лекарственных средств (НЭЛС) как любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственных препаратов в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций. Частота распространения НЭЛС колеблется от 6 до 30 %, а частота госпитализации составляет от 3 до 7 % от общего количества пациентов. Среди стационарных больных НЭЛС выявляются с частотой от 10 до 20 %. Около 15 % от общего числа представлено тяжелыми формами, летальными исходами, НЭЛС достигает 1 %.

Оценка частоты проявления НЭЛС следующая: очень часто = 1/10; часто: более 1/100; менее 1/10; нечасто: более 1/1000, менее 1/100; редко: более 1/10000, менее 1/1000; очень редко: менее 1/10000, включая отдельные сообщения;

Медикаментозное поражение внутреннего уха происходит во время лечения других заболеваний. Основная причина – неправильно подобранные препараты или несоблюдение пациентами рекомендуемой дозировки и кратности их приема. К факторам риска относятся ранний (до 2,5–3 лет) и пожилой (старше 60 лет) возраст, беременность, сопутствующие заболевания внутреннего уха (инфекционные,

генетические и другие), острая или хроническая почечная недостаточность, предшествующее использование ототоксичных препаратов.

*Ятрогенная ототоксичность – это поражение органа слуха, обусловленное токсическим воздействием фармакологических препаратов.*

### **Классификация тяжести проявления ототоксичности**

По версии, разработанной в 1988–1999 гг. CTC-NCI (Version 2.0), ототоксичность рассматривается как самостоятельный вид токсичности, затрагивающий наружное, среднее и/или внутреннее ухо. Выделяют 4 степени токсического поражения внутреннего уха. От выраженности нарушения кохлеарных и вестибулярных функций различают пять степеней тяжести ятрогенной ототоксичности:

0 степень. Нарушение слуха и другие кохлеовестибулярные симптомы отсутствуют.

I степень. Ухудшение слуха (тугоухость) определяется только при помощи аудиометрии.

II степень. Выявляется ощутимое нарушение слуха или возникновение шума, которое не требует лечения или слухопротезирования.

III степень. Определяется резкое снижение слуха или выраженный шум, которые требуют проведения специфических терапевтических мероприятий или использования слуховых аппаратов, кохлеарных имплантатов.

IV степень. Наблюдается тяжелое поражение звуковоспринимающего аппарата либо развитие глухоты, не поддающейся лечению или слуховой коррекции.

### **Диагностика сенсоневральной тугоухости**

Определение ятрогенной ототоксичности обычно не представляет трудностей. Основным диагностическим критерий – взаимосвязь возникновения клинической симптоматики с приемом лекарственных средств, поэтому сбор анамнеза и жалоб пациента – важный этап в диагностике сенсоневральной тугоухости (СНТ).

Современный подход к диагностике поражений органа слуха диктует необходимость проведения многопланового обследования пациентов, включающего исследование функции звукопроводящей и звуковоспринимающей систем, вестибулярного аппарата, изучение показателей свертывающей системы крови и функции печени, оценку состояния сердечно-сосудистой системы, выделительной и эндокринной систем, что дает возможность установить причину заболевания и выработать эффективную лечебную тактику. В алгоритм обследования пациентов включается проведение акустических проб, запись тональной пороговой аудиометрии в широком диапазоне частот, что позволяет уточнить вид тугоухости. Кроме названного. в план обследования необходимо включить выполнение импедансометрии, а также исследование функции вестибулярного аппарата, компьютерную томографию, МРТ, РЭГ, что позволяет диагностировать арахноидит мостомозжечкового угла, установить нарушение гемодинамики в системе артерий, питающих лабиринт, исключить невриному восьмой пары черепных нервов, как причину кохлеовестибулярных нарушений.

*Клинические проявления острой сенсоневральной тугоухости, вследствие ототоксичного действия лекарственных средств.*

1. Субъективный шум в одном или в обоих ушах, в голове. Это самый ранний симптом и обусловлен дегенеративными процессами и сосудистыми нарушениями во внутреннем ухе. Характер шума может быть разноплановый, но чаще высокочастотный (звон, писк). Шум может быть постоянный, периодический или пульсирующий.

2. Снижение слуха. Вследствие преимущественного нарушения восприятия слуха на высоких частотах, выше чем 4000 Гц, исследование разговорной речью может не показать нарушение слуха в речевом диапазоне частот, особенно на ранних этапах заболевания. Достоверные нарушения слуха можно определить, выполняя аудиометрию в широком диапазоне частот.

3. Системное головокружение, нарушение статики и координации, тошнота, рвота, как следствие нарушения вестибулярного аппарата при острой СНТ.

По существующей классификации СНТ, выделяют внезапную тугоухость, когда с нача-

ла заболевания прошло не более 12 часов; острую – 1 месяца; хроническую – более 1 месяца.

По степени потери слуха тугоухость делится на:

I степень – восприятие звуков речевого диапазона от 26 до 40 дБ;

II степень – восприятие звуков речевого диапазона от 41 до 55 дБ;

III степень – восприятие звуков речевого диапазона от 56 до 70 дБ;

IV степень – восприятие звуков речевого диапазона от 71 до 90 дБ;

Впервые лекарственная ототоксичность была выявлена у пациентов при лечении препаратами мышьяка, хинина, хлорохина, салицилатами [10–12, 17]. Оценка проводимой фармакотерапии различных заболеваний сегодня позволяет утверждать, что ототоксическими свойствами обладают более 500 лекарственных препаратов различных фармакологических групп.

#### **Список ототоксичных лекарственных препаратов:**

Антибактериальные лекарственные препараты:

##### 1. Антибиотики.

Аминогликозидная группа: амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин (наибольшая выраженность ототоксичности), нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин.

Макролидная группа: эритромицин, азитромицин (в редких случаях был указан причиной обратимой и необратимой потери слуха).

Тетрациклиновая группа: миноциклин.

Антибиотики других групп: амфениколы (хлорамфеникол), гликопептиды ванкомицин (может вызвать снижение слуха, особенно на фоне почечной недостаточности, аминогликозидные антибиотики усиливают его ототоксическое действие во много раз), полимиксины (полимиксин В).

2. Сульфаниламидные препараты: ко-тримоксазол.

3. Нитроимидазолы: метронидазол.

4. Противотуберкулезное средство: каприомицин.

5. Противогрибковый препарат: амфотерицин В.

6. Противомаларийные средства: производные хинина – хинидин, мекабрин, гидроксихло-

рохин (плаквенил), мефлохин, хлорохин (хингамин, делагил).

#### Онкопрепараты:

1. Производные платины: цисплатин (одно из самых ототоксических лекарственных средств, в комбинации с гентамицином приводит к полной глухоте), карбоплатин, оксалиплатин.

2. Лекарственные средства растительного происхождения: винкристин, винбластин.

3. Цитотоксические антиметаболиты: метотрексат, блеомицин.

4. Алкилирующие средства: хлорметин (мелхлоретамин, мустарген).

#### Диуретики:

Буметамид, хлорталидон, этакриновая кислота, фуросемид.

#### Другие группы ототоксических препаратов:

- средство, способствующее выведению железа из организма: дефероксамин;

- ингибитор синтеза пролактина: бромокриптин;

- средство, применяемое для медикаментозного аборта (экстренная контрацепция): мизопроустол;

- ототоксические вещества: ртуть, свинец, толуол, дигидроксилон.

*Препараты, вызывающие, одновременно поражение вестибулярного и звуковоспринимающего аппарата:*

#### 1. Диуретики:

- петлевые диуретики: фуросемид и этакриновая кислота;

- тиазидные диуретики: гидрохлортиазид, метилхлортиазид.

#### 2. Кардиологические препараты:

- бета-адреноблокаторы – метопролол, пропранолол;

- ингибиторы АПФ – каптоприл, эналаприл;

- блокаторы кальциевых каналов – нифедипин;

- антиаритмики: флюкаинид, лидокаин, прокаинамид, хинидин.

3. Психитропные (нейролептики, транквилизаторы и антидепрессанты):

амитриптилин, бупропион, иклофензин, далпразолам, триазолам, лоразепам, хлордиазепоксид, диазепам, флюазепем, мидазолам, оксазепам, прозепам, квазепам, темазепам, мелитрацен, молиндон, пароксетин, фенилзин, тразодон, зимелдин.

4. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): салицилаты (ацетилсалициловая

кислота, салицилат натрия), производные пиразолона (фенилбутазон, метамизол), производное индолуксусной кислоты (индометацин).

#### 5. Другие лекарственные средства:

карбамазепин, доксепин, десипримин, флюоксетин, имипрамин, а также такие лекарственные препараты, как преднизолон и прокаин (новокаин).

*Наиболее выраженным ототоксичным действием, приводящее к необратимому снижению слуха вплоть до глухоты, обладают:*

Аминогликозиды, среди них по убыванию степени ототоксичности: неомицин и канамицин (еще лет 10 назад рекомендованы для использования только в ветеринарии), амикацин, гентамицин и тобрамицин, редко дает ототоксичный эффект нетилмицин. Были случаи полной необратимой глухоты у новорожденных детей после одной инъекции гентамицина

Сочетание аминогликозидов с эритромицином, олеандомицином и терфенадином (противоаллергический препарат).

В сочетании с аминогликозидными антибиотиками высокий ототоксический эффект у фуросемида и этакриновой кислоты.

Полимиксины (В, Е, М) нарушают нервно-мышечную передачу, вызывая глухоту.

Флоримицин (противотуберкулезный препарат) значительно ототоксичен при длительном применении.

Гликопептиды (ванкоцин, тейкомицин) нарушают восприятие звуков преимущественно на высоких частотах, чаще у взрослых и старших детей, реже у детей младшего возраста.

Ристомицин может давать необратимое поражение слухового нерва.

*Лекарственные средства, которые обладают более «мягкой» ототоксичностью, снижение слуха носит обратимый характер:*

- нестероидные противовоспалительные (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин). Они тормозят синтез простагландинов, тем самым нарушая кровоток в сосудах внутреннего уха;

- алкалоиды хинного дерева: хинин и хинидин, также могут вызывать нарушение кровоснабжения внутреннего уха;

- контрацептивы (овидон, нон-овлон и др.), предположительно могут провоцировать тромбообразование в микрососудах внутреннего уха;

фурадонин чаще других нитрофуранов (фуразолидон, фуразидин, эрсефурил) дает нейро-

токсический эффект, который может проявляться и снижением слуха.

*Снижение слуха при местном применении лекарственных средств, особенно при наличии перфорации барабанной перепонки:*

- местные анестетики (прокаин);
- антисептики (бензалкония хлорид, хлоргексидин, фурациллин), полимиксин В, хлорамфеникол, эритромицин, тетрациклины;
- описано ототоксическое действие пшеничного крахмала и некоторых растворителей.

### **Патогенез отогенной интоксикации лекарственных средств**

Причиной медикаментозного поражения внутреннего уха, более чем у 60 % пациентов с отогенной ототоксичностью, являются антибиотики из группы аминогликозидов. Среди них у 5–12 % пациентов наблюдается необратимое снижение слуха, у 2–5 % – возникает глухота. Аминогликозиды являются самыми ототоксичными среди всех лекарственных препаратов. Наиболее токсичны: стрептомицин, тобрамицин, гентамицин и амикацин. Канамицин и амикацин близки к неомицину по кохлеотоксичному воздействию и способны вызывать глубокую, постоянную потерю слуха при сохранении равновесия. Гентамицин и тобрамицин обладают вестибулярной и кохлеарной токсичностью, вызывая нарушение слуха и способности поддерживать равновесие [3, 8, 17].

По данным клинических наблюдений ототоксический эффект развивается не у всех пациентов. Было показано, что на развитие ототоксичности влияют следующие факторы:

1. Доза и длительность назначения препарата. Сообщается, что наиболее часто ототоксический эффект, в частности, гентамицина, развивается после двухнедельного или более длительного курса лечения [8].

2. Заболевания почек, при которых нарушена их выделительная функция, в результате чего замедляется элиминация лекарственного вещества из организма. Выделительная функция почек может быть нарушена также в результате непосредственного нефротоксического действия антибиотика – аминогликозида.

3. Одновременное назначение аминогликозида и петлевых диуретиков (фуросемида и др.), которые ускоряют проникновение препарата-аминогликозида в эндолимфу (9), а также одно-

временное назначение аминогликозида и другого ототоксического препарата (метронидазола, ванкомицина из группы антибиотиков-гликопептидов и др.) [8, 12, 13].

4. Ранний детский и пожилой возраст. Высокочувствительны к токсическому действию аминогликозидов дети раннего возраста. Наиболее тяжелые и необратимые токсические повреждения внутреннего уха развиваются у новорожденных, матери которых во время беременности получали лечение аминогликозидами, что объясняется способностью этих антибиотиков проникать через плацентарный барьер.

Более подверженными развитию вестибулотоксического действия данной группы препаратов пожилые лица, что предположительно связано с развивающимися с возрастными дегенеративными изменениями в вестибулярной системе [8].

5. Наследственная предрасположенность. Показано, что в механизме развития ототоксичности имеет значение нарушение аминогликозидами синтеза митохондриального белка в волосковых клетках внутреннего уха [10, 11]. В ряде генетических исследований выявлена предрасположенность к проявлению этого механизма у людей с мутацией A1555G и C1494T позиции 12S РНК, кодирующей синтез митохондриальных ферментов [3, 10, 17].

В цитоплазме каждой клетки находится несколько сотен митохондрий. Митохондрия содержит уникальную округлую хромосому, которая несет информацию о 13 протеинах, различных РНК и нескольких регулятивных ферментах. Информация о митохондриальных протеинах содержится в ядерных генах. Для практических целей все митохондрии наследуются от цитоплазмы яйцеклетки, таким образом, митохондриальная ДНК происходит только от матери. Митохондриальные нарушения (расстройства митохондриального окислительного фосфорилирования) могут быть связаны с мутациями митохондриальной или ядерной ДНК, например, делеции, дупликации, мутации. Высокоэнергетические ткани, например, мышцы, сердце, мозг, подвергаются особому риску из-за нарушения функции вследствие митохондриальных нарушений. Конкретные нарушения митохондриальной ДНК приводят к развитию характерных проявлений (некто-

рые митохондриальные нарушения). Митохондриальные нарушения одинаково распространены среди мужчин и женщин. При таких нарушениях риск аминогликозидной ототоксичности увеличивается на 30–35 %.

*Особенности механизмов ототоксичности аминогликозидов:*

- повреждают в первую очередь спиральный орган внутреннего уха;
- повреждают вестибулярные структуры лабиринта (стрептомицин и тобрамицин);
- накапливаясь в жидкостях внутреннего уха, они повреждают волосковый аппарат улитки, затрудняют венозный отток из улитки и вызывают нарушения в спиральной связке и сосудистой полоске;
- проникая в перилимфатическое пространство [3], аминогликозиды вызывают дегенеративные изменения в ампулах полукружных каналов и мешочках преддверия. К стрептомицину чувствительны статокINETическая мембрана, клетки ампулярного гребешка и эллиптического мешочка, к канамицину – спиральный орган. Ранние нарушения слуха под воздействием аминогликозидов возникают на частотах 12–16 кГц и выявляются при аудиологическом исследовании слуха в расширенном диапазоне частот;
- многократное введение аминогликозида приводит к его накоплению в наружных волосковых клетках, сосудистой полоске, спиральной связке спирального органа и нейроэпителиальных элементах преддверия лабиринта, что приводит к гибели этих структур. Прежде всего нарушения возникают в первом ряду наружных волосковых клеток основного завитка улитки, которые участвуют в восприятии высокочастотных звуков. Это объясняет факт нарушения восприятия высокочастотных звуков на ранних этапах заболевания. Нарастание ототоксического эффекта сопровождается повреждением второго, третьего рядов волосковых клеток и распространением на другие завитки улитки, реагирующие на средние и низкочастотное звуковое раздражение. Реже в патологический процесс вовлекаются внутренние волосковые клетки.

Стрептомицин, гентамицин, тобрамицин преимущественно вызывают вестибулярные расстройства, а неомицин, канамицин и амикацин в большей степени влияют на слух [12,

13]. На ранних этапах заболевания, связанного с ототоксичным действием стрептомицина, головокружение и трудности с поддержанием равновесия, как правило, носят обратимый характер, однако в более поздний период, нарушение вестибулярной функции может остаться навсегда.

Среди всех антибиотиков наибольшим токсическим действием в отношении спирального органа обладает неомицин. При назначении высоких доз перорально или путем орошения кишечника с целью его стерилизации всасывается достаточное для развития нарушений слуха количество препарата, особенно при наличии диффузных поражений слизистой оболочки толстой кишки. Неомицин не следует применять при обработке ран или для внутривенного введения, поскольку массивное всасывание препарата в кровоток может вызвать полную глухоту.

#### **Профилактика аминогликозидной ототоксичности**

1. Пациентам, о которых известно, что они имеют мутации митохондриальной ДНК, предрасполагающие к аминогликозидной токсичности, следует избегать назначения аминогликозидов [3].

2. Аминогликозиды должны применяться только в стационарных условиях при лечении тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к ним микробами, а также при лечении жизни угрожающих септических состояний неизвестной этиологии [12, 13].

3. На выбор дозы препаратов оказывают влияние такие факторы, как масса тела пациента (перерасчет при ожирении и дефиците массы тела), степень обезвоживания, локализация и тяжесть инфекции, оценка функции почек. Кумуляция препарата наблюдается при снижении скорости клубочковой фильтрации в случае заболеваний почек или в пожилом возрасте и у недоношенных новорожденных. При этих состояниях необходим перерасчет дозы с учетом показателя клиренса сыворотки крови [12].

4. Концентрационно зависимый тип антимикробной активности данной группы антибиотиков (степень бактерицидного действия зависит от их концентрации в сыворотке крови) позволяет однократно вводить всю суточную

дозу аминогликозидов и добиваться этим высокой эффективностью, и снизить риск нефро- и ототоксичности [12].

5. Курс лечения данными препаратами предполагает обязательный мониторинг жалоб пациента: изменение со стороны органов слуха, вестибулярного аппарата или мочевыводящей системы. При появлении шума или звона в ушах, понижении слуха, головокружения, нарушении координации движений или устойчивости, значительном увеличении или уменьшении количества мочи, повышенной жажде. необходимо обратиться к врачу с отменой лекарственного средства [12, 13].

6. Не создавать комбинации двух аминогликозидов или их сочетание с другими нефро- и ототоксичными препаратами: полимиксином В, амфотерицином В, этакриновой кислотой, фуросемидом, ванкомицином и др.

7. Длительность лечения аминогликозидными антибиотиками у детей 7 дней, у взрослых – 10 дней. Не рекомендовано использование данных препаратов более одного курса в году.

8. Так как ототоксическое действие данной группы антибиотиков может иметь отсроченное проявление, желательно исследование слуха у всех пациентов, получавших терапию аминогликозидами в динамике.

Вестибулярные нарушения также могут развиваться отсрочено, спустя месяц после прекращения терапии антибиотиком-аминогликозидом, и даже нарастать на протяжении последующих 3-х месяцев [3, 4].

#### **Механизм развития цисплатиновой ототоксичности**

Препараты, используемые в онкологической практике, отличаются выраженной необратимой ототоксичностью. До настоящего времени не существует эффективных и надежных средств профилактики и лечения цисплатиновой ототоксичности, что является проблемой медицинской и социальной реабилитации онкологических пациентов [7, 9, 14, 19].

*Механизм развития цисплатиновой ототоксичности связан с:*

– накоплением в различных структурах улитки, большей частью в базилярной мембране, вестибулярной лестнице, но втрое больше – в сосудистой полоске. Первыми повреждаются поддерживающие клетки Дейтерса [7, 9];

– с увеличением дозы и длительности действия цисплатина процесс дегенерации распространяется от базального к апикальному завитку улитки, вовлекая в него наружные и внутренние волосковые клетки. Снижается эндокохлеарный потенциал. Происходят характерные изменения: апоптоз, пикноз и уплотнение ядер, ДНК-фрагментация в органе Корти, спиральном ганглии и сосудистой полоске [7, 9, 14, 19];

– химиотерапевтические (противоопухольные) препараты, особенно содержащие платину (цисплатин и карбоплатин), могут вызвать тиннитус и тугоухость. Данные нарушения могут возникнуть сразу после приема одной дозы или спустя месяцы после окончания лечения. Сенсоневральная тугоухость имеет двусторонний характер с тенденцией к прогрессивному ухудшению и является постоянной;

– ототоксичность цисплатина резко возрастает при нарушении выделительной функции почек и нарушении кровоснабжения внутреннего уха, определенную роль играет индивидуальная и генетическая предрасположенность [9, 19].

#### **Механизм ототоксичности противовоспалительных лекарственных средств [10, 12].**

Из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) наиболее токсичны для органа слуха салицилаты – ацетилсалициловая кислота и натрия салицилат, вследствие их влияния на биоэлектрические процессы в улитке за счет нарушения проводимости мембран волосковых клеток. При длительном приеме значительных доз салицилатов возможно развитие сенсоневральной тугоухости с потерей слуха в диапазоне 20–40 дБ. Как правило, тугоухость и шум в ушах носят обратимый характер и исчезают через 24–72 ч после отмены ототоксичного препарата. Прием салицилатов в высоких дозах (> 12 таблеток по 325 мг аспирина в день) вызывает временное снижение слуха, сопровождающееся тиннитусом.

#### **Механизм ототоксичности диуретиков**

Ототоксическое действие «петлевых» диуретиков связано с их способностью нарушать барьер между эндо- и перилимфой в улитке за счет изменения плотности соединения маргинальных клеток, ограничивающих эндолим-

фатическое пространство. Дисбаланс натрия, калия, хлора, снижение содержания кальция вызывают угнетение восприятия звукового раздражения структурами улитки. В нейронных клетках внутреннего уха уменьшается содержание аминокислот, снижается активность окислительно-восстановительных процессов, изменяется соотношение катионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в клетке, уменьшается активность щелочной фосфатазы в стенках сосудов сосудистой полоски. Происходят блокировка  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого гидролиза фосфатидилинозитола, торможение клеточной активности и нарушение контроля изменения длины волосковых клеток. Дефицит  $\text{Ca}^{++}$  обуславливает снижение звукового восприятия спирального органа [8, 10, 12].

#### **Профилактика лекарственной (ятрогенной) ототоксичности:**

- следует избегать применения ототоксичных препаратов во время беременности, поскольку они могут вызвать поражение лабиринта у плода;
- пациентам в пожилом возрасте и при наличии предсуществующей тугоухости применение ототоксичных препаратов не показано, если доступны другие эффективные альтернативы;
- ототоксичные препараты следует использовать в минимальных эффективных дозах и тщательно контролировать их концентрации (как пиковые, так и минимальные), особенно концентрации аминогликозидов;
- по возможности, до лечения ототоксичными препаратами необходимо провести оценку слуха, и затем контролировать его во время лечения;
- риск развития ототоксичности возрастает при использовании нескольких препаратов с ототоксическим потенциалом и использовании ототоксичных препаратов, выводимых через почки на фоне поражения почек; в таких случаях рекомендуется более тщательный мониторинг показателей функции почек и дозы применяемых препаратов.

#### **Лечение ятрогенной ототоксичности**

Терапевтическая программа включает фармакотерапию и мероприятия по повышению статокINETической устойчивости, реже – слухопротезирование. Конкретная схема лечения

зависит от группы ототоксичных препаратов, которые принимал пациент, и степени потери слуха.

I. Немедикаментозные методы лечения ятрогенной ототоксичности включают применение рефлексотерапии, гирудотерапии, гипербарической оксигенации.

При ототоксическом поражении вестибулярного отдела внутреннего уха повышению статокINETической устойчивости способствует проведение вестибулярной тренировки [4]:

- активная тренировка посредством гимнастических упражнений;
- пассивная тренировка при помощи различных вращающихся и качающихся установок (кресло Барани, установки Хилова, Маркаряна, Стрельцова, Разолова);
- смешанная форма вестибулярной тренировки, которая включает гимнастические упражнения и пассивные приемы для повышения неспецифической статокINETической устойчивости.

II. Специфического медикаментозного лечения не существует.

#### **Список лекарственных препаратов, применяемых для улучшения слуха при ятрогенной ототоксичности [1, 4–6, 8, 12].**

1. Для стимуляции регенераторных процессов в улитке и коррекции метаболических нарушений во внутреннем ухе используют **АТФ и витамин В6, комбинации препаратов витаминов группы В** (мильгамма, нейрагин, нейровит, неуробекс и др.), **препараты магния**.

Витамины группы «В» и магний занимают центральное место в лечении заболеваний периферической нервной системы. Среди многочисленных болезней нервной системы наиболее значимы показания для витаминных препаратов и магния при полиневропатиях различного генеза. Острые воспалительные демиелинизирующие полиневропатии требуют парентерального введения витаминов группы «В» как в остром, так и восстановительном периоде. При этом для активации синтеза миелина необходима комбинация витаминов группы «В» с фолиевой кислотой. Витамины группы «В» назначают на 2–3 недели, что существенно ускоряет процесс реабилитации.

**Витамин В6** – пиридоксин является коферментом более 100 ферментов, принимает

участие в синтезе нейромедиаторов (триптофан, глицин, серотонин, дофамин, норадреналин, адреналин, гистамин). Он снижает уровень холестерина, гомоцистеина в крови. Витамин В6 контролирует эритропоэз и участвует в формировании иммунного ответа. Существует убедительная корреляция между снижением уровня пиридоксина в крови и клиническими проявлениями полиневропатий.

*Раствор 5 % витамина В6 в ампулах (50 мг/мл) – 1 мл можно использовать: подкожно, внутримышечно, внутривенно по 50–100 мг/сут. С осторожностью назначают его при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, ишемической болезни сердца.*

При использовании витаминов группы «В» необходимо учитывать, что существуют витамины-антагонисты:

- при сочетании витаминов «В1» и «В6» усиливаются признаки недостаточности витамина «В6» и затрудняется превращение витамина «В1» в активную форму;
- витамины группы «В» плохо сочетаются с витамином «Д»;
- сочетание витаминов «Р» и «В1» образует физиологически неактивное соединение;
- витамин «В12» усиливает алергизирующее действие витамина «В1»;
- при применении больших доз витамина «Вс» (фолиевой кислоты), а также при терапии с его участием в течение длительного периода может снижаться концентрация витамина «В12»;

**Магний** – один из важных биогенных элементов, являющийся кофактором многих ферментативных реакций. Играет важную роль в деятельности нервной системы, участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц, в большинстве реакций обмена веществ, способствует производству и потреблению энергии, играет важную физиологическую роль в поддержании ионного баланса. Магний участвует в синтезе всех известных на сегодня нейропептидов головного мозга и отвечает за передачу сигналов торможения от центра (головы) к периферическим нервам и мышцам. Современная коррекция миелопатий, как системных обменных нарушений, невозможна без своевременного и адекватного лечения препаратами, содержащими пиридоксин и магний (**сульфат**

**магния, цитрат магния, калий/магниевый, магниевый «В»**).

*Таблетки магниевый оротат по 500 мг назначаются внутрь до еды по 2 таб. 3 раза в день – 7 дней, затем по 1 таб. 3 раза в день. Курс – 6 недель. Основным побочным эффектом терапии – неустойчивый стул, диарея.*

Пациенты, которых лечили фолиевой кислотой, показали значительное улучшение по симптоматике и в отношении восстановления миелина.

**2. Антихолинэстеразные средства** применяются для активации процессов регенерации и реинервации при заболеваниях периферической и центральной нервной системы. Долгие годы в лечебной практике широко используется препарат **неостигмин**–«Прозерин», обладающий выраженным действием на периферические холинэргические синапсы. Препарат **галантамин** проникает через гематоэнцефалический барьер и способствует проведению импульсов в периферическом отделе слухового анализатора.

В конце 80-х гг. XX века было синтезировано лекарственное средство **ипидакрин** с комбинированным антихолинэстеразным эффектом. С 2002 г. препарат выпускается под торговым наименованием «Нейромидин». Нейромидин обладает широким спектром фармакологической активности, в том числе и стимулирующим действием на структурные образования ЦНС, поэтому с успехом применяется как при лечении заболеваний периферической нервной системы, так и при органических поражениях ЦНС. Несомненным достоинством данного препарата является хорошая переносимость и отсутствие выраженных побочных эффектов, что позволяет его длительно применять у пожилого контингента пациентов, страдающих многочисленными сопутствующими заболеваниями.

*Ипидакрин (нейромидин) выпускается в таблетках 20 мг (назначается по 10–20 мг/3 раза в день) и в ампулах 1,5 % по 1 или 2 мл (назначается подкожно, внутримышечно, внутривенно по 1–2 мл или 15–30 мг).*

Фармакологические эффекты антихолинэстеразных препаратов приводят к усилению действия ацетилхолина. Выбор препарата из группы антихолинэстеразных средств определяется его фармакологическими свойствами,

длительностью действия, активностью, способностью проникать через тканевые барьеры, а также побочными эффектами.

Противопоказаниями для назначения данных препаратов являются: бронхиальная астма, стенокардия, выраженный атеросклероз, гиперкинезии, эпилепсия, беременность и кормление грудью.

При их использовании возможны тошнота, рвота, потоотделение, усиление перистальтики, понос, миоз, нарушения зрения, аритмия, брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, тремор, судороги, частое мочеиспускание, гиперсаливация, стимуляция моторики органов пищеварения, приступы бронхиальной астмы, слабость и диспепсические расстройства. Для ликвидации побочных действий данных препаратов необходимо использование М-холиноблокаторов (атропина сульфат и др.).

3. С целью улучшения трофики слухового анализатора назначают средства, улучшающие мозговое кровообращение (винпоцетин), ноотропы (пирацетам), **бетагистина дигидрохлорида**.

**Бетагистин** действует главным образом на гистаминовые Н1- и Н3-рецепторы внутреннего уха и вестибулярных ядер ЦНС. Путем прямого агонистического воздействия на Н1-рецепторы сосудов внутреннего уха, а также опосредованно через воздействие на Н3-рецепторы улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров, нормализует давление эндолимфы в лабиринте и улитке. Вместе с тем бетагистин увеличивает кровоток в базилярной артерии. Он также обладает выраженным центральным эффектом, являясь ингибитором Н3-рецепторов ядер вестибулярного нерва, улучшает проводимость в нейронах вестибулярных ядер на уровне ствола головного мозга. Клиническим проявлением указанных свойств является снижение частоты и интенсивности головокружений, уменьшение шума в ушах, улучшение слуха в случае его понижения.

Таблетки бетагистина дигидрохлорида по 8, 16, 24 мг. Назначается препарат по 8–16 мг 3 раза в сутки. Противопоказанием для его назначения является возраст до 18 лет, с осторожностью его назначают при: язвенной болезни ЖКТ, феохромоцитоме, бронхиальной

астме. Не рекомендуется прием при беременности. На время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

4. Протекторами сенсорных нарушений являются: антигипоксанты, цитохром С, диоксометилтетрагидропиримидин.

Классификация антигипоксантов (Оковитый С. В., 2005, 2009):

- препараты с поливалентным действием (гутимин, амтизол);
- ингибиторы окисления жирных кислот (триметазидин, ранолазин, мельдоний, пергексиллин, этомоксир, карнитин);
- прямые ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы I: (пергекселин, этомоксир);
- парциальные ингибиторы окисления жирных кислот р-FOX-ингибиторы (триметазидин, ранолазин, мельдоний);
- сукцинат содержащие средства (реамберин, мексидол);
- сукцинат образующие средства (оксибутират натрия, полиоксифумарин, конфумин);
- естественные компоненты дыхательной цепи (цитохром с, убихинон, идебенон);
- искусственные редокс-системы (олифен);
- макроэргические соединения (креатинфосфат, АТФ).

**Цитохром С** – метаболическое средство, цитопротектор. Представляет собой высокомолекулярное железопорфириновое соединение, которое выделяют в виде очищенного кристаллического вещества, например, из миокарда крупного рогатого скота. Представляет собой конъюгированный белок, по структуре близкий к гемоглобину, состоит из гема и одиночной пептидной цепи (апоцитохром С). Он играет важнейшую роль в биохимических окислительно-восстановительных процессах практически у всех аэробных организмов. Эти реакции происходят с участием двух митохондриальных ферментов: цитохромоксидазы и цитохромредуктазы. Гем проявляет свойства либо донора, либо акцептора электронов. Он обладает высокой химической активностью в отношении утилизации кислородных радикалов, таких как супероксид или перекись водорода, которая является сильным окислителем.

Быстро и полностью всасывается при любых путях введения. Хорошо проникает в клетки органов и тканей.

В комплексной терапии в качестве средства, улучшающего тканевое дыхание, может быть использован при состояниях сопровождающихся нарушением окислительно восстановительных процессах в организме: асфиксии новорожденных, тяжелых травмах, до и после оперативного вмешательства (с целью предупреждения шока), в период ремиссии бронхиальной астмы с наличием дыхательной недостаточности, у больных с ХОБЛ и сердечной недостаточностью, при вирусном гепатите осложненным печеночной комой, при отравлении снотворными препаратами и окисью углерода.

*Выпускается препарат во флаконе (лиофилизат для приготовления раствора для в/венного или в/мышечного использования) с 0,9 % раствором NaCl 5 мл. После биологической пробы 10–20 мг действующего вещества растворяют в 4–8 мл воды для инъекций и вводят в/в медленно или в/м 1–2 раза/сут. Курс лечения составляет 10–14 дней. Противопоказанием для его применения является повышенная чувствительность к цитохрому С, беременность, период грудного вскармливания.*

**Диоксометилтетрагидропиримидин** (метилурацил)-иммуностимулирующее средство. Способствует нормализации обмена нуклеиновых кислот, ускоряет процессы клеточной регенерации в ранах, ускоряет рост и грануляционное созревание ткани и эпителизацию (в т. ч. в быстро пролиферирующих клетках слизистой оболочки ЖКТ), стимулирует эритро- и лейкопоэз, клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Обладает анаболической активностью, противовоспалительным действием. При наружном применении оказывает также фотопротекторное действие.

*Суппозитории ректальные и таблетки по 500 мг, мазь 10 %. Можно назначать внутрь, местно, ректально. Внутрь: во время или после еды – по 0,5 г 4 раза в день (при необходимости до 6 раз в сутки); детям 3–8 лет – 0,25 г, старше 8 лет – по 0,25–0,5 г 3 раза в день. Курс при заболеваниях органов ЖКТ – 30–40 дней; в других случаях может быть менее продолжительным. Местно: мазь наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 1–2 раза в день. Ректально: взрослым – 0,5–1 г (1–2 супп.) 3–4 раза в сутки; детям 8–15 лет – по 500 мг/сут.*

Показаниями для назначения внутрь являются: лейкопения (легкие формы, в т. ч. возникающая в результате химиотерапии злокачественных новообразований, при рентгено- и лучевой терапии), агранулоцитарная ангина, алиментарно-токсическая алейкия, анемия, тромбоцитопения, интоксикация бензолом, лучевая болезнь, реконвалесценция (после тяжелых инфекций), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, вяло заживающие раны, ожоги, переломы костей, гепатит, панкреатит.

Для наружного применения препарат имеет показания: вяло заживающие раны, эрозии и язвы кожи, трещины кожи молочных желез и заднего прохода, фотодерматит, переломы костей, ожоги (термические, химические, лучевые), буллезные дерматиты; с целью профилактики для уменьшения реакций кожи при облучении новообразований с невысокой радиочувствительностью, для уменьшения радиоэпителиита и поздних сращений стенок (окклюзии) влагалища – в случае лучевой терапии новообразований гениталий. Он использоваться может также при проктитах, сигмоидитах, язвенных колитах.

5. Обосновано применение таких средств, как нейропептиды, они обладают активирующим влиянием на регенерацию нервной ткани периферических и центральных отделов нервной системы;

**Семакс** – синтетическое пептидное соединение. Одна капля (0,05 мл) 0,1 % водного раствора Семакса содержит 50 мкг синтетического полипептида метионин-глутамин-гистидин-фенилаланин-пролил-глицин-пролин (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), аналог фрагмента 4–7 адренкортикотропного гормона (АКТГ), лишенный гормональной активности. Механизм его действия основан на адаптивных изменениях клеточного метаболизма лимбической системы. Эти изменения приводят к увеличенной продукции цикло-АМР. Кроме того, Семакс влияет на уровень моноаминов, ацетилхолинэстеразную активность и допаминовые рецепторы ЦНС.

*Форма выпуска препарата – капли назальные 0,1 % во флаконе 3 мл. Закапывают их по 2–3 капли в каждый носовой, ушной ход 2–3 раза/сут. Суточная доза составляет 600–900 мкг. Курс лечения 7–10 дней. Кроме*

того, препарат можно вводить путем эндоназального электрофореза: он вводится с анода, сила тока – 1 мА, продолжительность воздействия – 8–12–15 мин. Суточная доза – 400–600 мкг. Курс лечения составляет 7–10 дней. Беременность, лактация и дети до 14 лет являются противопоказаниями. Препарат не рекомендован также при заболеваниях эндокринной системы.

6. В качестве антагонистов аминокликозидов хороший эффект наблюдали при применении **пимадина** (антагонист курареподобных лекарственных средств – миорелаксантов недеполяризующего действия). Он блокирует К<sup>+</sup>-каналы, способствует выделению ацетилхолина и других нейромедиаторов, оказывает центральный аналептический эффект, воздействуя на центры продолговатого мозга, на дыхательный центр. После снятия курареподобного блока рекураризации не наблюдается. Не оказывает антихолинэстеразного действия. Время наступления эффекта – 5–10 мин.

*Активное вещество – аминопиридина гидрохлорид выпускается 0,5 % раствор в ампулах (2 мл) или флаконах по 10 мл. Его можно применять в лекарственном ионофорезе. При декураризации не является необходимой предварительная атропинизация больного, кроме случаев синусовой брадикардии или резкой брадикардии другой этиологии.*

Побочные действия при использовании препарата-тошнота, слюнотечение, брадикардия, жар (при быстром введении). Эпилепсия, органические заболевания сердца – являются противопоказаниями. С осторожностью применять необходимо данный препарат у больных бронхиальной астмой и стенокардией.

7. **Ницерголин** – сосудорасширяющее, улучшающее мозговое кровообращение средство. Блокирует альфа-адренорецепторы, возбуждает дофамин- и серотонинергические структуры. Расширяет сосуды, улучшает метаболизм клеток мозга при гипоксии и ишемии, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Блокирует альфа-адренорецепторы, возбуждает дофамин- и серотонинергические структуры. Расширяет сосуды, улучшает метаболизм клеток мозга при гипоксии и ишемии, ингибирует агрегацию тромбоцитов.

Выпускается в форме таблетки, покрытой оболочкой, содержит ницерголина 10 или 30 мг. Имеется форма – лиофилизат для приготовления раствора 4 мг в ампуле плюс 5 мл 0,9 % NaCl. Внутрь назначают по 5–10 мг 3 раза в сутки, внутримышечно по 2–4 мг 2 раза в сутки, внутривенно от 4 до 8 мг в сутки.

После приема внутрь всасывается быстро и почти полностью. Стах в сыворотке крови достигается через 1–1,5 ч. T<sub>1/2</sub> – 2,5 ч. Метаболизируется (90 %) в реакциях гидролиза, деметилирования и глюкуронизации. Выводится в основном почками (70–80 %), частично выделяется с фекалиями (20 %). Показаниями для применения препарата являются: острая и хроническая недостаточность мозгового кровообращения (при деменции, приступах ишемии мозга, тромбозе и эмболии мозговых сосудов, травмах черепа, сосудистых изменениях в сетчатой и сосудистой оболочках глаза, ишемических нарушениях слуха и равновесия), недостаточность периферического кровообращения в нижних и верхних конечностях, мигрень. Противопоказан ницерголин при артериальной гипотензии, выраженном атеросклерозе периферических сосудов, стенокардии напряжения, органических поражениях сердца, инфаркте миокарда, беременности, в период лактации, и при повышенной чувствительности.

III. Слухопротезирование. Основываясь на степени тяжести возникшей нейросенсорной тугоухости и результатах проведенного лечения, пациенту рекомендуют использование слухового аппарата.

### Выводы

1. Проблема медикаментозной ототоксичности до настоящего времени остается актуальной, требующей проведения дальнейших научно-клинических исследований.

2. Необходимо обратить внимание врачей амбулаторно – поликлинических учреждений здравоохранения и стационаров на проблемы ототоксичности лекарственных средств и на возможные меры профилактики в решении этих проблем.

3. Своевременно начатое лечение позволяет получить положительные результаты в отношении улучшения слуха у пациентов с ятрогенной ототоксичностью.

## Литература

1. Альтман, Я. А., Таварткиладзе Г. А. Руководство по аудиологии. – М.: ДМК Пресс, 2003.

2. Бойцова, Л. В. Изменения антиоксидантной системы глутатиона как показатель цитостатического действия платидиама // Современные проблемы токсикологии. – 1998. – № 3. – С. 28–32.

3. Вавилова, А. А. К вопросу о вестибулотоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов / А. А. Вавилова, Г. А. Кочергин // РМЖ. – 2017. – № 6. – С. 435–438.

4. Гамов, В. П., Сенсорная тугоухость и пресбиакюзис / В. П. Гамов, С. Я. Косяков // Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла, носа: руководство для практических врачей под общ. ред. А. С. Лопатина. – М.: Литтера, 2011.

5. Глоба, О. В. Ноотропные препараты – нейропептиды в лечении неврологических расстройств у детей / Л. М. Кузенкова, А. В. Горюнова, О. И. Маслова // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 4. – С. 54–57.

6. Кадымова, М. И. Применение Бетасерка у больных с кохлеовестибулярными нарушениями / М. И. Кадымова, Т. С. Полякова, Т. В. Владимировна // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 5. – С. 49–50.

7. Лебедева, Л. И. Оценка ототоксичности химиотерапии больных диссеминированными злокачественными новообразованиями: дис. ... канд. мед. наук. / Л. И. Лебедева. – М., 2002. – 150 с.

8. Левина, Ю. В. Нейросенсорная тугоухость / Ю. В. Левина // Оториноларингология: национальное руководство под общ. ред. В. Т. Пальчуна. – М.: ГЭОТАР, Медиа, 2008.

9. Морозова, С. В. Возможности медикаментозной коррекции цисплатиновой ототоксичности в химиотерапии злокачественных опухолей / А. О. Войнарович, Л. И. Лебедева, Е. М. Павлюшина // Возможности медикаментозной коррекции цисплатиновой: материалы XII съезда оториноларингологов России. – Нижний Новгород, 2006. – С. 390.

10. Павлюшина, Е. М., Морозова, С. В. Диагностика и лечение ототоксических кохлеовестибулярных расстройств / Е. М. Павлюшина, С. В. Морозова // РМЖ. – 2014. – № 9. – С. 670.

11. Панкова, В. Б., Современные аспекты гармонизации классификации профессиональной тугоухости // В. Б. Панкова, Е. А. Синева, Г. А. Таварткиладзе [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № 2. – С. 27–30.

12. Реестр УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Государственный реестр лекарственных средств» РБ 1998–2023 гг. // www.rceth.by.

13. Страчунский, Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии <https://microbius.ru> под ред. Л. С. Страчунского.

14. Топчиева, С. В. Производные платины второго поколения в химиотерапии рака яичников: дис. ... канд. мед. наук. / С. В. Топчиева. – М., 1999. – 230 с.

15. Alam, S. A., Ikeda K., Oshima T. et al. Cisplatin-induced apoptotic cell death in Mongolian gerbil cochlea // Hear Res. – 2000. – Vol. 141, № 1–2. – P. 28–38.

16. Ford, M. S., Nie Z., Whitworth C., Rybak L. P. et al. Up-regulation of adenosine of receptors in the cochlea by cisplatin // Hear Res. – 1997. – Vol. 111, № 1–2. – P. 143–152.

17. Lawrence, R., Lustig M. D. Лекарственная ототоксичность / Columbia University Medical Center and New York Presbyterian Hospital; Медицинский обзор июнь. – 2021.

18. Peters, U., Preisler-Adams, S., Hebeisen A. et al. Glutathione S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin // Anticancer drugs. – 2000. – Vol. 11, № 8. – P. 639–643.

19. Rosencweig, M., Beltangadi, M. Randomized trials of carboplatin cisplatin in advanced ovarian cancer // Current Perspectives and Future Directions. – 1990. – P. 175–186.

## References

1. Altman, Ya. A., Tavartkiladze G. A. Rukovodstvo po audiologii. – M.: DMK Press, 2003.

2. Bojcov, L. V. Izmeneniya antioksidantnoj sistemy glutationa kak pokazatel' citostaticeskogo dejstviya platidiama // Sovremennye problemy toksikologii. – 1998. – № 3. – S. 28–32.

3. Vavilova, A. A. K voprosu o vestibulotoksicheskom dejstvii antibiotikov-aminoglikozidov / A. A. Vavilova, G. A. Kochergin // RMZH. – 2017. – № 6. – S. 435–438.

4. Gamov, V. P., Sensornaya tugouhost' i presbiakuzis / V. P. Gamov, S. Ya. Kosyakov // Racional'naya farmakoterapiya zabolevanij uha, gorla, nosa: rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachej pod obshch; red. A. S. Lopatina. – M.: Littera, 2011.

5. Globa, O. V. Nootropnye preparaty – neuropeptidy v lechenii nevrologicheskikh rasstrojstv u detej / L. M. Kuzenkova, A. V. Goryunova, O. I. Maslova // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2008. – № 4. – S. 54–57.

6. Kadyмова, M. I. Primenenie Betaserka u bol'nyh s kohleovestibulyarnymi narusheniyami / M. I. Kadyмова, T. S. Polyakova, T. V. Vladimirova // Vestnik otorinolaringologii. – 1998. – № 5. – S. 49–50.

7. Lebedeva, L. I. Ocenka ototoksichnosti himioterapii bol'nyh disseminirovannymi zlokachestvennymi novoo- brazovaniyami: dis. ... kand. med. nauk / L. I. Lebedeva. – M., 2002. – P. 150l.

8. Levina, Yu. V. Nejrosensornaya tugouhost' / Yu. V. Levina // Otorinolaringologiya: nacional'noe rukovodstvo pod obshch; red. V. T. Pal'chuna. – M.: GEOTAR, Media, 2008.

9. Morozova, S. V. Vozmozhnosti medikamentoznoj korrekcii cisplatinovoj ototoksichnosti v himioterapii zlokachestvennyh opuholej / A. O. Vojnarevich, L. I. Lebedeva, E. M. Pavlyushina // Vozmozhnosti medikamentoznoj korrekcii cisplatinovoj: materialy XII s'ezda otorinolaringologov Rossii. – Nizhnij Novgorod, 2006. – S. 390.

10. Pavlyushina, E. M., Morozova, S. V. Diagnostika i lechenie ototoksicheskikh kohleovestibulyarnykh rasstrojstv / E. M. Pavlyushina, S. V. Morozova // RMZH. – 2014. – № 9. – S. 670.

11. Pankova, V. B., Sovremennye aspekty garmonizacii klassifikacii professional'noj tugouhosti / V. B. Pankova,

E. L. Sineva, G. A. Tavartkiladze [et al.] // Vestnik otorinolaringologii. – 2013. – № 2. – S. 27–30.

12. Reestr UP «Centr ekspertiz i ispytanij v zdravooxranenii», Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv» RB 1998–2023 gg. // www.rceth.by.

13. Strachunskij, L. S., Belousov Yu. B., Kozlov S. N. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii. – <https://microbius.ru/pod-red-i-s-strachunsko>.

14. Topchieva, S. V. Proizvodnye platiny vtorogo pokoleniya v himioterapii raka yaichnikov: dis. ... kand. med. nauk: / S. V. Topchieva. – M., 1999. – 230 s.

15. Alam, S. A., Ikeda K., Oshima T. et al. Cisplatin-induced apoptotic cell death in Mongolian gerbil cochlea // Hear Res. – 2000. – Vol. 141, № 1–2. – P. 28–38.

16. Ford, M. S., Nie Z., Whitworth C., Rybak L. P. et al. Up-regulation of adenosine of receptors in the cochlea

by cisplatin // Hear Res. – 1997. – Vol. 111, № 1–2. – P. 143–152.

17. Lawrence, R. Lustig M. D. Lekarstvennaya ototoksichnost' / Columbia University Medical Center and New York Presbyterian Hospital Medicinskij obzor iyun'. – 2021.

18. Peters, U., Preisler-Adams S., Hebeisen A. et al. Glutathione S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin // Anticancer drugs. – 2000. – Vol. 11, № 8. – P. 639–643.

19. Rosencweig, M., Beltangadi M. Randomized trials of carboplatin cisplatin in advanced ovarian cancer. Current Perspectives and Future Directions. – 1990. – P. 175–186.

Поступила 14.03.2023 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.3.45>

О. П. Селицкая, М. Л. Доценко, С. С. Грачев

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19 С НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ТОЦИЛИЗУМАБ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Синдром высвобождения цитокинов с повышенным уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) связан с полиорганным поражением и смертью при тяжелой коронавирусной болезни. Оценка эффективности ингибиторов ИЛ-6, а именно Тоцилизумаба, продолжается, но результаты противоречивы.*

**Цель:** выявление эффективности комплексной терапии COVID-19 с назначением препарата Тоцилизумаб.

**Материалы и методы исследования.** С целью выявления эффективности и критериев назначения таргетной терапии с применением Тоцилизумаба проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных показателей у пациентов с тяжелой формой COVID-19, в группе пациентов, получавших лечение с назначением препарата ( $n = 174$ ) и группе пациентов, получавших стандартную терапию (без терапии Тоцилизумабом) ( $n = 70$ ). Группы сравнения были схожи по половозрастным характеристикам.

Эффективность таргетной терапии с применением Тоцилизумаба оценивали по показателям общего и биохимического анализа крови, уровней концентрации прокальцитонина, ИЛ-6 и пресепсина, исходов заболевания.

**Результаты исследования.** Средние показатели анализируемых величин (концентрация лейкоцитов, нейтрофилов  $n/\bar{я}$ , АСТ, КФК-МВ, ЛДГ, креатинина, мочевины, ИЛ-6, P-SEP до терапии были вариативно выше либо ниже нормы у пациентов обеих анализируемых групп и имели статистически значимые отличия при их сравнении между группами ( $p < 0,05$ ). Показатели концентрации эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, лимфоцитов, АЛТ, альбумина, КФК, общего белка, СРБ, ферритина и ПКТ не имели статистически значимых отличий между группами до назначения терапии.

Частота выживаемости при терапии с помощью тоцилизумаба была в 2,5 раза выше, чем при терапии без тоцилизумаба.

**Выводы.** После применения Тоцилизумаба у пациентов 1 группы существенно снизился уровень концентрации СРБ (на 46,7 мг/л – 63 %), ферритина (на 366,9 мкг/л – 84 %), ПКТ (на 0,122 нг/мл – 76 %), ИЛ-6 (на 51,2 пг/мл – 93 %), P-SEP (на 225 пг/мл – 67 %), АЛТ (на 4,1 Ед/л – 9 %), АСТ (на 34,5 Ед/л – 56 %), КФК (на 121 Ед/л – 57 %).

**Ключевые слова:** COVID-19, интерлейкин-6, цитокиновый шторм, моноклональные антитела, Тоцилизумаб.

O. P. Selitskaya, M. L. Docenko, S. S. Gratchev

## THE EFFECTIVENESS OF COVID-19 COMPLEX THERAPY WITH TOCILIZUMAB

*Cytokine release syndrome with increased levels of interleukin-6 (IL-6) is associated with multiple organ damage and death in severe coronavirus disease. Trials to investigate the efficacy of IL-6 inhibitors, namely Tocilizumab, are ongoing with promising but conflicting results.*

**Objective.** To identify the effectiveness of complex therapy for COVID-19 with the appointment of the drug Tocilizumab.

**Material and methods.** In order to identify the effectiveness and criteria for prescribing targeted therapy using Tocilizumab, a statistical analysis of clinical and laboratory parameters was performed in patients with severe and moderate COVID-19, in the group of patients treated with the drug ( $n = 174$ ) and the group of patients receiving standard therapy (without Tocilizumab therapy) ( $n = 70$ ). The comparison groups were similar in terms of gender and age characteristics.

The effectiveness of targeted therapy with the use of tocilizumab was assessed in terms of general and biochemical blood tests, levels of procalcitonin, IL-6 and presepsin, and outcomes among patients.

**Results.** The average values of the analyzed values (concentration of leukocytes, neutrophils  $p/n$ , AST, CPK-MB, LDH, creatinine, urea, IL-6, P-SEP before therapy were variably higher or lower than normal in patients of both analyzed groups and had statistically significant differences when compared between groups ( $p < 0.05$ ). The concentrations of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, platelets, lymphocytes, ALT, albumin, CPK, total protein, CRP, ferritin and PCT did not have statistically significant differences between the groups before the appointment of therapy.

All analyzed parameters showed a variable change in the end point of control, depending on the improvement of the patient's condition or death. At the same time, the stabilization of leukocytes, neutrophils  $p/I$ , ALT, AST, CPK-MB, creatinine, CPK, ferritin, PCT, IL-6 and P-SEP in the tocilizumab therapy group was noted compared with the baseline and indicators of the comparison group.

The expected survival rate for therapy with tocilizumab was 2.5 times higher than for therapy without Tocilizumab.

**Conclusion.** After the use of Tocilizumab in patients of group 1, the level of CRP concentration significantly decreased (by 46.7 mg/l – 63 %), ferritin (by 366.9 ug/l – 84 %), PCT (by 0.122 ng/ml – 76 %), IL-6 (by 51.2 pg/ml – 93 %), P-SEP (by 225 pg/ml – 67 %), (by 4.1 U/l – 9 %), AST (by 34.5 U/l – 56 %), CPK (by 121 U/l – 57 %).

**Key words:** COVID-19, interleukin-6, cytokine storm, monoclonal antibodies, Tocilizumab.

С момента своего появления вирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) был выявлен у миллионов людей по всему миру и унес сотни тысяч человеческих жизней, а также оказал негативное влияние на экономику многих стран [1]. Хотя у большинства пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, у которых развивается коронавирусная болезнь (COVID-19), проявляются только легкие симптомы, примерно у 14 % пациентов развиваются тяжелые симптомы, а у 5 % развивается критическое заболевание, определяемое дыхательной недостаточностью, шоком и/или полиорганная недостаточность [2]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдается дисрегуляция иммунной системы, которая, как полагают, вызвана особым режимом запрограммированной гибели клеток, которая индуцирует несколько провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP1), и лимфопению с истощением как CD4+ и CD8+

Т-клетки, так и естественные Т-клетки-киллеры [3–5]. Продукция IL-6 и IL-1 $\alpha$  способствует привлечению нейтрофилов и цитотоксических Т-клеток к пораженным тканям, оба из которых способствуют повреждению тканей, приводящему к острому повреждению легких, за счет продукции свободных радикалов кислорода и медиаторов воспаления. Действительно, было показано, что более высокие концентрации интерлейкина-6 в сыворотке связаны с более высокими уровнями вирусемии SARS-CoV-2 [6], длительным выделением вирусной РНК, переходом на искусственную вентиляцию легких и смертью [7, 8].

Вследствие развития синдрома «повышенного высвобождения цитокинов» при тяжелых формах COVID-19 противовоспалительная терапия (ПВТ) в настоящее время рассматривается как ведущее направление патогенетического лечения этих форм заболевания [9]. Один из блокаторов рецепторов IL-6, предложенный для лечения COVID-19, Тоцилизумаб, был одобрен для лечения синдрома высвобож-

дения цитокинов, который может возникнуть после некоторых форм иммунотерапии [10, 11]. Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали положительный эффект при включении тоцилизумаба в схему лечения осложнений COVID-19. Так, например, в исследовании Тереховой В. Ю. была подтверждена эффективность применения Тоцилизумаба в разовой дозе 400 мг у пациентов с COVID-19 разных возрастных групп, находящихся на разного уровня респираторной поддержке, на основе снижения тяжести состояния по шкале NEWS2, уровня С-реактивного белка, фибриногена, ИЛ-6, прекращения лихорадки [12], что подтверждено в ряде других исследований при вариативности доз и методик введения препарата [13]. Тогда как согласно данным Ортенберг Э. А. годичный опыт массивного применения Тоцилизумаба в рамках пандемии COVID-19 не дал однозначного ответа о его клинической эффективности, в отличие от значительно менее затратной терапии глюкокортикостероидами [14]. В исследовании Stone J. H. et al. Тоцилизумаб не был эффективен для предотвращения интубации или смерти у госпитализированных пациентов с Covid-19 средней степени тяжести [15]. Однако автор отмечает, что нельзя исключать некоторую пользу или вред, поскольку доверительные интервалы для сравнения эффективности были широкими. При этом разная динамика снижения уровня СРБ в каждом конкретном случае по данным Веселовой Е. И. и соавт. может быть связана как с формой препарата, так и с другими факторами, установить которые не удалось [16]. Эти данные подтверждает и систематический обзор 3 не-прямых доклинических исследований и 28 клинических исследований, включающих 5776 пациентов с COVID-19 [17].

Противоречивость данных предыдущих исследований обуславливает актуальность проведения дальнейших изысканий в данном направлении. В связи с этим целью настоящего исследования являлось определение эффективности комплексной терапии COVID-19 с назначением препарата Тоцилизумаб.

**Материалы и методы.** С целью выявления эффективности таргетной терапии с применением Тоцилизумаба ретроспективно проведен статистический анализ клинических и лабораторных показателей у пациентов с тяжелой

формой COVID-19, поступивших на лечение в отделение анестезиологии и реанимации № 3 УЗ 5 ГКБ г. Минска с 2020 по 2022 гг. Все пациенты в зависимости от направления терапии были разделены на 2 группы:

1 группа – лечение с назначением Тоцилизумаба ( $n = 174$ ), из них 99 (57 %) женского и 77 (43 %) мужского пола в возрасте от 32 до 85 лет ( $60,6 \pm 11,6$  лет);

2 группа – лечение без назначения Тоцилизумаба ( $n = 70$ ), из них 33 (47 %) женского и 37 (53 %) мужского пола в возрасте от 35 до 89 лет ( $60,1 \pm 11,7$  лет).

Анализируемые группы пациентов не отличались по возрастным ( $p = 0,61$ ) и половым признакам ( $p = 0,87$ ). Временной диапазон от начала симптоматики заболевания до обращения за медицинской помощью ( $p = 0,132$ ), ИМТ ( $p = 0,08$ ), АД ( $p = 0,401$ ), средний показатель периферической кислородной сатурации (SpO<sub>2</sub>) артериальной крови ( $p = 0,083$ ) не имели статистически достоверной разницы ( $p > 0,05$ ). Большинство пациентов обеих анализируемых групп предъявляли жалобы на слабость, одышку, повышение температуры тела более 38 °С, кашель, реже отмечали наличие тошноты и рвоты, диареи. Среди осложнений в обеих группах пациентов регистрировали дыхательную недостаточность 1–3 степени, отек легких и СПОН. Большинство пациентов, получавших Тоцилизумаб, получили одну дозу ( $n = 156$ ), две дозы получили ( $n = 18$ ).

Эффективность таргетной терапии с применением Тоцилизумаба оценивали по следующим критериям: показатели общего и биохимического анализа крови, концентрации прокальцитонина, ИЛ-6 и пресепсина, исходы среди пациентов – конечная точка периода наблюдения. Выявляли разницу в анализируемых средних показателях между группами пациентов исходно и после терапевтического приема препарата в составе комплексной терапии COVID-19 в динамике на протяжении периода терапии до выписки из отделения либо констатации летального исхода.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10,0. Нормальность распределения переменных, проведенная по критерию  $\chi^2$ , показала их отличное от нормального распределение, в связи, с чем применя-

лись методы непараметрической статистики. Результаты описывали медианой и интерквартильным размахом в формате Me (25 %-75 %). Эффективность терапии Тоцилизумабом в виде выживаемости была графически изображена с использованием кривых Каплана-Мейера. Статистическая значимость была установлена на уровне  $p = 0,05$ . Данные пациентов вводились и анализировались с первого дня поступления до исхода – выписки из отделения или летальный исход. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Полученные данные показали, что значение концентрации лейкоцитов в крови у пациентов группы с приемом препарата на момент поступления составили  $6,64 \pm 3,1 \cdot 10^9/\text{л}$  (таблица 1); средние значения концентрации лейкоцитов в крови у пациентов 2 группы составили  $10,98 \pm 6,97 \cdot 10^9/\text{л}$ , что имело статистически значимую разницу в сторону более высоких показателей в группе 2 на уровне  $p = 0,001$  ( $p < 0,05$ ).

Средние значения концентрации нейтрофилов п/я в крови у пациентов группы с приемом препарата на момент поступления составили  $0,33 \pm 0,76 \cdot 10^9/\text{л}$ ; средние значения концентрации лейкоцитов в крови у пациентов 2 группы составили  $0,75 \pm 1,35 \cdot 10^9/\text{л}$ , что имело статистически значимую разницу в сто-

рону более высоких показателей в группе 2 на уровне  $p = 0,002$  ( $p < 0,05$ ).

Для пациентов 1 группы в отличие от 2 группы характерными является динамическое улучшение показателей концентрации лейкоцитов ( $p = 0,001$ ) и вариативная стабилизация показателей концентрации нейтрофилов п/я (0,002). Тем не менее, эти данные имели статистически значимые отличия и в первой точке контроля до лечения. Как и в группе сравнения среди доли пациентов первой группы так же отмечена стабилизация показателей концентрации эритроцитов и тромбоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита. Но эти данные показателей в группах при их сравнении не имели статистически значимых отличий.

Результаты анализа биохимического анализа крови пациентов 1 и 2 групп при его первичном мониторинге представлены в таблице 2.

При поступлении в отделение у пациентов обеих анализируемых групп выявлены отклонения от нормативных значений в сторону их повышения в результатах концентрации АлАТ (АЛТ) (без статистически значимых отличий между группами на уровне  $p = 0,6$ ), АсАТ (АСТ) (со статистически значимой разницей между группами на уровне  $p = 0,04$ ), КФК (со статистически значимой разницей между группами на уровне  $p = 0,01$ ), ЛДГ (со статистически значимой разницей между группами на уровне  $p = 0,009$ ),

Таблица 1. Первичные (при поступлении) и повторные средние показатели общего анализа крови пациентов анализируемых групп, Me (25 %-75 %)

Показатель	Единица измерения	Норма	На этапе до комплексной терапии		p	На этапе после комплексной терапии		p
			Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)		Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)	
Лейкоциты, WBC	$10^9/\text{л}$	4,0–8,8	5,73 [4,65–7,9]	9,0 [6,47–12,7]†	0,001	5,1 [4,22–7,3]	8,83 [6,1–12,1]†	0,001
Эритроциты, RBC	$10^{12}/\text{л}$	4,0–5,1	4,8 [4,4–5,2]	4,73 [4,29–5,2]	0,26	4,18 [3,1–4,51]	3,97 [3,1–4,4]	0,54
Гемоглобин, HGB	г/л	132–164	140,0 [130,25–149,5]	142,5 [128–154,25]	0,52	140 [102,5–151,5]	143,1 [93,5–157,75]	0,13
Гематокрит, HCT	%	40,0–48,0	42,9 [39,8–45,4]	42 [38,8–45,4]	0,51	44,7 [39,6–44,0]	42,1 [38,6–44,1]	0,23
Тромбоциты, PLT	$10^9/\text{л}$	150–400	162 [136,2–221,1]	185,2 [134–270,3]	0,08	194,7 [161,8–243,5]	255,2 [223,3–260,5]	0,06
Лимфоциты	$10^9/\text{л}$	1–4,8	1,1 [0,84–1,4]	1,1 [0,78–1,32]	0,65	1,95 [1,4–2,16]	1,8 [1,6–2,5]	0,49
Нейтрофилы п/я	$10^9/\text{л}$	0,04–0,3	0,3 [0,14–0,48]†	0,7 [0,2–0,88]†	0,002	0,09 [0,045–0,13]	0,8 [0,65–1,19]†	0,002

Примечание: \* статистически достоверное динамическое изменение показателя на уровне  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Первичные (при поступлении) и повторные средние показатели биохимического анализа крови пациентов анализируемых групп, Ме (25%–75%)

Показатель	Единица измерения	Норма	На этапе до комплексной терапии		P	На этапе после комплексной терапии		P
			Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)		Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)	
АлАТ (АЛТ)	Ед/л	до 45	45,2 [24,8–51,6]↑	46,1 [26,5–57,3]↑	0,6	41,1 [22,4–50,2]*	52,3 [36,5–98,9]↑*	0,001
Альбумин	г/л	35–55	36,1 [31,6–38,8]	33,8 [31,8–37,05]↓	0,06	39,2 [28,1–50,85]	36,3 [28,53–39,98]	0,07
АсАТ (АСТ)	Ед/л	до 45	61,6 [41,8–88,3]↑	51,35 [34–86,67]↑	0,04	27,1 [19,4–30]*	48,2 [32–62,57]↑	0,001
КФК-МВ	Ед/л	до 25	21,1 [16,4–22,65]	25,3 [18,7–28,5]↑	0,04	17,1 [10,7–17,4]	33,1 [23,01–43,15]↑	0,002
Креатинин	мкмоль/л	53–115	89 [76–113]	118 [87,75–135,17]↑	0,002	86,9 [63–93,7]*	116 [78–147]↑*	0,001
КФК	Ед/л	20–200	212,2 [90,75–291,75]↑	259 [194–309]↑	0,04	91,2 [74,1–269,5]*	214,2 [42,15–811,2]↑*	0,001
ЛДГ	Ед/л	135–225	319 [245,5–416]↑	389 [281,5–604,15]↑	0,009	206 [119–287,2]*	215 [156,9–485,8]*	0,53
Мочевина	ммоль/л	2,5–8,3	5,4 [4,7–8,3]	8,8 [4,8–13]↑	0,02	6,1 [4,1–14,9]	6,79 [6,3–11,13]*	0,21
Общий белок	г/л	64–84	67,6 [64,8–72,7]	64,9 [61,7–73,1]	0,06	66,8 [61,5–71,8]	65,4 [59,6–68,8]	0,37
СРБ	мг/л	до 5	74,02 [17,7–157,77]↑	71,44 [22,64–112,3]↑	0,08	27,3 [2,4–59,5]↑*	57,3 [2,7–131,4]↑*	0,001
Ферритин	мкг/л	22–310	435,2 [301,1–567,8]↑	650,8 [237,3–1571]↑	0,001	68,3 [15,6–112,4]*	465 [271–654–51,6]↑*	0,001

Примечание: \* статистически достоверное динамическое изменение показателя на уровне  $p < 0,05$ .

ферритина (со статистически значимой разницей между группами на уровне  $p = 0,32$ ), СРБ (без статистически значимых отличий между группами на уровне  $p = 0,58$ ).

В отличие от 1 группы, в 2 группе пациентов при поступлении в отделение выявлены сниженные показатели концентрации альбумина (без статистически значимых отличий между группами на уровне  $p = 0,18$ ) и повышенный показатель мочевины (со статистически значимой разницей между группами на уровне  $p = 0,02$ ). Таким образом, были выявлены показатели АСТ, КФК-МВ, креатинина, ЛДГ и мочевины в начальной точке терапии имели статистически значимые отличия при их сравнении между группами, тогда как показатели концентрации АЛТ, альбумина, КФК, общего белка, СРБ и ферритина отличались от референсных значений и не имели статистически значимых отличий при их сравнении между группами.

В динамике на протяжении периода наблюдения отмечено резкое отличие в показателях некоторых анализируемых биохимических маркеров в сравниваемых группах. Так,

для пациентов 1 группы в динамике характерными являются вариативные показатели биохимического анализа крови со снижением концентрации АЛТ ( $p = 0,001$ ), АСТ ( $p = 0,001$ ), КФК ( $p = 0,001$ ), СРБ ( $p = 0,001$ ) и ферритина ( $p = 0,001$ ) при повышении концентраций общего белка и альбумина. В группе сравнения показатели АЛТ, АСТ, КФК, КФК-МВ, креатинина, СРБ и ферритина оставались на уровне выше референсных значений. Таким образом, можно отметить влияние комплексной терапии с включением препарата Тоцилизумаб, на стабилизацию у этой группы пациентов концентрации АЛТ, АСТ, КФК, ЛДГ, СРБ и ферритина. Тем не менее, в обеих группах отмечен широкий диапазон разброса полученных биохимических показателей крови. Результаты сравнительного анализа концентрации прокальцитонина, ИЛ-6 и пресепсина у пациентов 1 и 2 групп при их первичном и повторном мониторинге представлены в таблице 3.

До лечения значения ПКТ в группах сравнения не имели статистически достоверной разницы ( $p > 0,05$ ), тогда как значения ИЛ-6 и P-SEP имели статистически достоверную разницу

Таблица 3. Первичные (при поступлении) и повторные средние показатели концентрации прокальцитонина, ИЛ-6 и пресепсина у пациентов анализируемых групп, Ме (25 %-75 %)

Показатель	Единица измерения	Норма	На этапе до комплексной терапии		p	На этапе после комплексной терапии		p
			Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)		Группа 1 Тоцилизумаб + (n = 174)	Группа 2 Тоцилизумаб - (n = 70)	
ПКТ	нг/мл	до 0,046	0,16 [0,04-0,32]↑	0,19 [0,06-4,01]↑	0,08	0,038 [0,02-1,2]	0,18 [0,12-1,2]↑	0,001
ИЛ-6	пг/мл	до 7	55,01 [18,4-131,35]↑	59,34 [31,16-147,12]↑	0,05	3,81 [2,8-4,7]	17,92 [13-21,5]↑	0,001
P-SEP	пг/мл	60,1-200,0	332,5 [207-585,25]↑	771,5 [488,25-1054,75]↑	0,02	107,5 [61,7-155,6]	736,8 [379,2-965,4]↑	0,001

на уровне  $p = 0,05$  и  $p = 0,02$  соответственно. В динамике у пациентов обеих групп выявлены вариативные показатели концентрации прокальцитонина, ИЛ-6 и пресепсина. При этом отмечено динамическое снижение уровня воспалительных цитокинов ПКТ, ИЛ-6 и P-SEP в первой группе до референсных значений при их более высоких показателях в группе сравнения.

На рисунке 1 показаны исходы среди пациентов, получавших Тоцилизумаб и традиционную терапию, в конце периода наблюдения.

Проведенный статистический анализ вероятности подтверждения гипотезы о более высокой выживаемости в группе 1 (Тоцилизумаб)

в сравнении с группой 2 (без Тоцилизумаба) с помощью кривой Каплана-Мейера и логарифмического рангового теста показал результаты, представленные на рисунке 2.

Ожидаемая частота выживаемости при терапии с помощью Тоцилизумаба находится на уровне 83,78, тогда как при терапии без Тоцилизумаба этот показатель составил 35,21. Наблюдаемая стандартизированная величина эффекта, рассчитанная с помощью логарифмического рангового теста, составила 0,26. Это говорит о статистически достоверной значимости различий между анализируемыми группами. По сравнению с оставшимися в живых

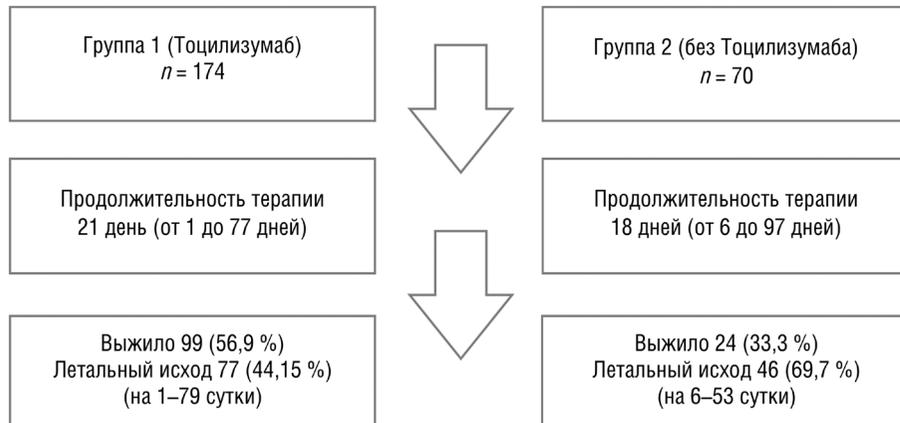


Рисунок 1. Исходы среди пациентов групп сравнения

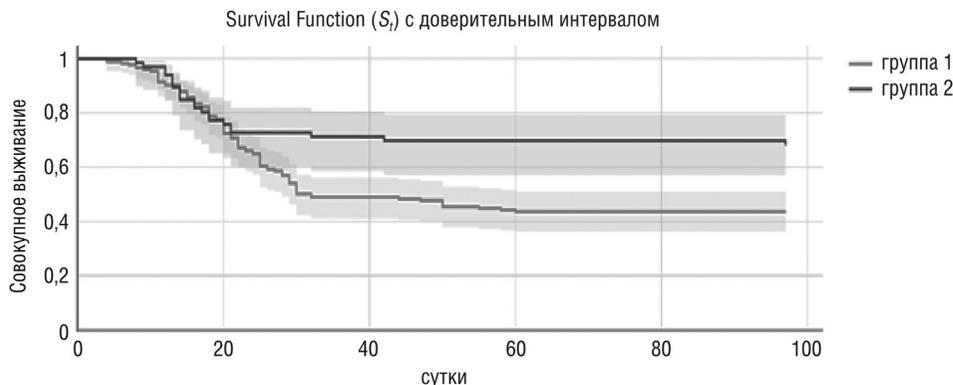


Рисунок 2. Кривая выживаемости Каплана Мейера в группе 1 (Тоцилизумаб) и группе 2 (без Тоцилизумаба)

пациентами, умершие пациенты были старше, имели сопутствующие АГ и сахарный диабет; у них была выше вероятность интубации, СПОН, отека легких, гипотензии и более тяжелого ОРДС; эти пациенты имели более длительную продолжительность лабораторных отклонений, включая нейтрофилию, во время начала лечения любым препаратом. У всех умерших были повышенные маркеры воспаления, соответствующие ухудшению течения COVID-19 на момент смерти. Лимфопения и/или нейтрофилия разрешились после начала лечения у большинства пациентов, которые выжили, но не у тех, кто умер.

### Выводы

1. После применения Тоцилизумаба у пациентов 1 группы существенно снизился уровень концентрации СРБ (на 46,7 мг/л – 63 %), ферритина (на 366,9 мкг/л – 84 %), ПКТ (на 0,122 нг/мл – 76 %), ИЛ-6 (на 51,2 пг/мл – 93 %), P-SEP (на 225 пг/мл – 67 %), АЛТ (на 4,1 Ед/л – 9 %), АСТ (на 34,5 Ед/л – 56 %), КФК (на 121 Ед/л – 57 %).

2. Результаты исследования указывают на эффективность препарата Тоцилизумаб у пациентов с цитокиновым штормом с тяжелым течением COVID-19.

3. Требуется дальнейшее изучение влияния назначения препарата, возможности индивидуального подхода в его применении у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

### Литература

1. *Wiersinga, W. J., Rhodes A., Cheng A. C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 8. – P. 782–793.*
2. *Tay, M. Z., Poh C. M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 363–374.*
3. *Chen, G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // The J. of Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130, № 5. – P. 2620–2629.*
4. *Qin, C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 762–768.*
5. *Chen, X., Zhao B., Qu Y. et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71, № 8. – P. 1937–1942.*

6. *Chen, X., Zhao B., Qu Y. et al. Detectable serum severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 71, № 8. – P. 1937–1942.*

7. *Del Valle, D. M., Kim-Schulze S., Huang H. H. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26, № 10. – P. 1636–1643.*

8. *Сухомлинова, И. М. Тоцилизумаб, барицитиниб, ололизумаб и дексаметазон: сравнительная характеристика и прогноз эффективности при COVID-19 / И. М. Сухомлинова, И. Г. Бакулин, М. Ю. Кабанов // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 7. – С. 110–116.*

9. *Roche FDA approves Roche's Actemra/RoActemra (tocilizumab) for the treatment of CAR T cell-induced cytokine release syndrome [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.roche.com/media/releases/medcor-2017-08-30.htm>. – Date of access: 02.05.2023.*

10. *Buonaguro, F. M., Puzanov I., Ascierto P. A. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS // J. of Transl. Med. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 165.*

11. *Терехова, В. Ю. Применение тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 / В. Ю. Терехова // Трибуна ученого. – 2021. – № 4. – С. 408–411.*

12. *Насонов, Е. Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): значение ингибиторов ИЛ-6 / Е. Л. Насонов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 629–644.*

13. *Практика применения тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 (результаты ретроспективного мониторинга) / Л. Н. Гавриленко, И. Н. Кожанова, И. С. Романова [и др.] // Рецепт. – 2021. – Т. 24, № 6. – С. 773–783.*

14. *Ортенберг, Э. А. COVID-19 и тоцилизумаб – клинико-экономические параллели (обзор литературы) / Э. А. Ортенберг // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, № 4. – С. 69–72.*

15. *Stone, J. H., Frigault M. J., Serling-Boyd N. J. et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 // The N. Engl. J. of Med. – 2020. – Vol. 383, № 24. – P. 2333–2344.*

16. *Применение разных форм тоцилизумаба в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 / Е. И. Веселова, Г. Д. Каминский, О. В. Ловачева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 7–14.*

17. *Cortegiani, A., Ippolito M., Greco M. et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review // Pulmonology. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 52–66.*

18. *Цитокиновый шторм при коронавирусной инфекции COVID-19: опыт использования препарата тоцилизумаб / Э. А. Доценко, М. В. Шолкова, И. Я. Гуцалюк [и др.] // Рецепт. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 434–444.*

### References

1. *Wiersinga, W. J., Rhodes A., Cheng A. C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 8. – P. 782–793.*
2. *Tay, M. Z., Poh C. M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 363–374.*

3. *Chen, G., Wu D., Guo W. et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *The J. of Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, № 5. – P. 2620–2629.
4. *Qin, C., Zhou L., Hu Z. et al.* Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 762–768.
5. *Chen, X., Zhao B., Qu Y. et al.* Detectable serum severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 8. – P. 1937–1942.
6. *Chen, X., Zhao B., Qu Y. et al.* Detectable serum severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 8. – P. 1937–1942.
7. *Del Valle, D. M., Kim-Schulze S., Huang H. H. et al.* An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, № 10. – P. 1636–1643.
8. *Suhomlinova, I. M.* Tocilizumab, baricitinib, olokizumab i deksametazon: sravnitel'naja karakteristika i prognoz jeffektivnosti pri COVID-19 / I. M. Suhomlinova, I. G. Bakulin, M. Ju. Kabanov // *Terapija.* – 2022. – T. 8, № 7. – S. 110–116.
9. *Roche* FDA approves Roche's Actemra/RoActemra (tocilizumab) for the treatment of CAR T cell-induced cytokine release syndrome [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2017-08-30.htm>. – Date of access: 02.05.2023.
10. *Buonaguro, F. M., Puzanov I., Ascierto P. A.* Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS // *J. of Transl. Med.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 165.
11. *Terehova, V. Ju.* Primenenie tocilizumaba u pacientov s COVID-19 / V. Ju. Terehova // *Tribuna uchenogo.* – 2021. – № 4. – S. 408–411.
12. *Nasonov, E. L.* Koronavirusnaja bolezn'-2019 (COVID-19): znachenie ingibitorov IL-6 / E. L. Nasonov // *Pul'monologija.* – 2020. – T. 30, № 5. – S. 629–644.
13. *Praktika* primeneniya tocilizumaba u pacientov s COVID-19 (rezul'taty retrospektivnogo monitoringa) / L. N. Gavrilenko, I. N. Kozhanova, I. S. Romanova [et al.] // *Recept.* – 2021. – T. 24, № 6. – S. 773–783.
14. *Ortenberg, Je. A.* SOVID-19 i tocilizumab – kliniko-ekonomicheskie paralleli (obzor literatury) / Je. A. Ortenberg // *Universitetskaja medicina Urala.* – 2021. – T. 7, № 4. – S. 69–72.
15. *Stone, J. H., Frigault M. J., Serling-Boyd N. J. et al.* Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 // *The N. Engl. J. of Med.* – 2020. – Vol. 383, № 24. – P. 2333–2344.
16. *Primenenie* raznyh form tocilizumaba v lechenii pacientov so srednetjazhelym i tjazhelym techeniem COVID-19 / E. I. Veselova, G. D. Kaminskij, O. V. Lovacheva [et al.] // *Tuberkulez i bolezni legkih.* – 2021. – T. 99, № 1. – S. 7–14.
17. *Cortegiani, A., Ippolito M., Greco M. et al.* Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review // *Pulmonology.* – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 52–66.
18. *Citokinovyj* shtorm pri koronavirusnoj infekcii COVID-19: opyt ispol'zovanija preparata tocilizumab / Je. A. Docenko, M. V. Sholkova, I. Ja. Gucaljuk [et al.] // *Recept.* – 2021. – T. 24, № 4. – S. 434–444.

Поступила 10.05.2023 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.3.53>

А. В. Селицкий<sup>1</sup>, О. П. Кезля<sup>2</sup>, Ю. Н. Ладутько<sup>1</sup>,  
В. А. Ярмолович<sup>1</sup>, П. Э. Ванькович<sup>1</sup>

## РОЛЬ КЛАССИФИКАЦИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ГУО «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»<sup>1</sup>,

ГУ «РНПЦ травматологии и ортопедии»<sup>2</sup>

*В статье рассмотрены вопросы классификации высокоэнергетических повреждений нижних конечностей, их роль и определяющее значение в выборе объема обследования, предоперационного лечения и выбора метода лечения, предложена новая классификация данных повреждений.*

*На основании изучения клинического опыта хирургического лечения 239 пациентов со сложными сегментарными и многооскольчатыми переломами диафиза большеберцовой кости, показана высокая эффективность применения данной классификации в определении алгоритма пред- и послеоперационного ведения, выбора метода хирургического лечения пациентов в зависимости от степени повреждения костной ткани, размера и характера ран при открытых переломах, степени повреждения мягких тканей при закрытых переломах.*

**Ключевые слова:** сложные сегментарные переломы большеберцовой кости, алгоритм лечения, аппарат Илизарова, блокированный интрамедуллярный остеосинтез.

A. V. Sialitski, O. P. Kezlya, Y. N. Ladutko,  
V. A. Yarmolovich, P. E. Vankovich

## THE ROLE OF CLASSIFICATION IN DETERMINING THE TACTICS OF TREATMENT OF HIGH ENERGY INJURIES OF THE LOWER LIMB

*The article discusses the classification of highly energetic injuries of the lower extremities, their role and determining importance in choosing the scope of examination, preoperative treatment and the choice of a treatment method, proposed a new classification of these injuries.*

*Based on the study of the clinical experience of surgical treatment of 239 patients with complex segmental and complex irregular diaphysial fractures of tibia, the high effectiveness of this classification in determining the algorithm of pre- and postoperative management, surgical treatment of patients depending on the degree of bone tissue damage, the size and nature of wounds in open fractures, the degree of soft tissue damage in closed fractures is shown.*

**Key words:** complex segmental fractures of tibia, treatment algorithm, Ilizarov's external fixator, intramedullary nailing.

Прогнозирование восстановления функции нижней конечности после высокоэнергетической травмы при переломах костей голени определяется тяжестью повреждения

местных тканей – ведущим фактором, влияющим на развитие гнойных осложнений и консолидацию перелома. Эффективным решением, позволяющим избежать осложнений и добиться

консолидации кости, является восстановление покровных тканей в ранние сроки и стабильная фиксация перелома [1–3].

Залогом успешного лечения сложных сегментарных (С2) и сложных неправильных многооскольчатых (С3) переломов большеберцовой кости являются следующие условия: максимально возможная репозиция всех имеющихся смещений (по длине, ширине, угловых и ротационного); обеспечение прочной фиксации отломков, в том числе и промежуточного; сохранение остаточного кровообращения зоны перелома; предотвращение микроциркуляторных нарушений; наиболее раннее и полное восстановление дефектов кожных покровов; ранние нагрузка и движения в смежных суставах [1, 2].

Выбор лечебной тактики определяется многими факторами, такими как степень смещения и ротации отломков, наличие и размеры ран, состояние мягкотканых образований, время, прошедшее после травмы [4]. Согласно концепции Бойкова В. П., остеосинтез должен осуществляться только закрыто, без обнажения зоны перелома. Исключение при повреждении сосудисто-нервного пучка – необходима ревизия. Точная репозиция обязательна для внутрисуставных переломов, а диафизарные оскольчатые переломы при правильной оси успешно срастаются благодаря развитию периостальной мозоли при сохранении кровоснабжения смещенных отломков с хорошей функцией сегмента в дальнейшем [4, 5]. В этих случаях целесообразно применение термина «функциональная репозиция». Точная репозиция и стабильная фиксация – главные преимущества хирургических методов лечения переломов длинных костей перед консервативными [6].

Правильное определение степени тяжести повреждения является условием адекватного лечения [7]. Для оценки тяжести переломов длинных костей конечностей предложены различные классификации. Классификация А. В. Каплана и О.Н. Марковой [8], объединила в себе механогенез травмы, локализацию и вид повреждения, размеры раны, тяжесть повреждения мягких тканей и нарушение кровоснабжения поврежденной конечности и сохраняет практическую ценность до настоящего времени [9]. Однако она является громоздкой и трудной для использования во врачев-

ной практике, практически не используется в научном сообществе.

В немецкоязычной литературе часто применяется классификация открытых переломов Tscherne (1982) [10]. В основу этой классификации положен принцип тяжести повреждений мягких тканей. Согласно этой классификации, все открытые переломы по тяжести распределены на 4 степени. Наиболее широко используемой и общепринятой для открытых переломов является классификация Густило–Андерсона [11]. Эта система классификации учитывает энергию травмирующего объекта, степень повреждения мягких тканей и степень загрязнения раны [12]. Однако в этих классификациях нет характеристики закрытых повреждений.

Международная Ассоциация Остеосинтеза (AO/ASIF) предложила свою классификацию [8]. Открытые и закрытые переломы классифицированы в зависимости от степени разрушения, как мягких тканей, так и кости. Эта классификация наиболее универсальная и распространенная, способна учитывать тяжесть повреждения кости и служить основой для лечения и оценки результатов. Классификация AO/ASIF часто используется для классификации переломов диафиза большеберцовой кости. С другой стороны, классификация Густило–Андерсона является предпочтительной при открытых переломах [11–13]. Однако в клинической практике использование данных классификаций не всегда способствует правильному выбору тактики лечения.

Независимо от используемых методов лечения, их целью должно быть сохранение максимальной функциональности травмированной конечности и поддержание качества жизни пациентов, с минимальными дополнительными повреждениями или осложнениями [14].

### Объекты и методы исследования

Наше исследование основано на анализе результатов лечения 239 пациентов (198 мужчин и 41 женщина) со сложными сегментарными и многооскольчатыми переломами большеберцовой кости, пролеченных в травматолого-ортопедических отделениях Минской областной клинической больницы (МОКБ) в период с 1988 по 2016 г. Удельный вес таких переломов за десять последних лет на фоне общего числа переломов костей голени в МОКБ составил

3,0 (1,3–3,4) %, а среди диафизарных переломов голени – 8,2 (3,1–8,7) %. Чаще всего наблюдались у лиц трудоспособного возраста (91,2 %), преимущественно у мужчин (82,8 %). Медианный возраст пациентов на момент хирургического вмешательства составил 42 (33–49) года. По характеру повреждения преобладали травмы, полученные вследствие дорожно-транспортных происшествий (ДТП) – 174 (72,8 %) пациента, бытовая травма была у 65 (27,2%) пациентов, в результате прямой травмы у 199 (83,3 %) [1].

В группе сравнения было 85 (35,6 %) пациентов. Открытые переломы были у 61 (71,8 %) пациента, закрытые – у 24 (28,2 %). Сочетанная травма диагностирована у 33 (38,8 %) пациентов, а политравма – у 23 (27,1 %) пациентов. Лечение в хирургических или травматологических отделениях центральных районных больниц (ЦРБ) начинали 70 (82,4 %) пациентов, а 15 (17,6 %) – в МОКБ. Традиционная тактика лечения пострадавших данной группы в ЦРБ заключалась в использовании гипсовых повязок, скелетного вытяжения или их сочетания, без учета высокоэнергетического характера травмы. В условиях ЦРБ фиксация гипсовой повязкой применена у 28 (32,9 %) пациентов, скелетное вытяжение или его сочетание с гипсовой иммобилизацией – у 29 (34,1 %) пациентов. Хирургическое лечение осуществлено у 13 (15,3 %) пациентов. Из них остеосинтез спицевым аппаратом Илизарова произведен у 5 (5,9 %) пациентов, пластинами – у 5 (5,9 %) пациентов, спицами, винтами, гвоздем ЦИТО – у 3 (3,5 %) пациентов соответственно. В связи с возникшими осложнениями все пациенты были переведены в МОКБ, а все погружные конструкции после перевода были удалены [1].

Лечение в исследуемой группе, 154 (64,4 %) пациента, проводилось с учетом высокоэнергетического характера травмы. Открытые переломы были у 97 (62,9 %) пациентов, закрытые – у 57 (37,1 %). Из них 98 (63,6 %) пациентов ле-

чение начинали в районных хирургических или травматологических отделениях, а 56 (36,4 %) – в МОКБ. Среди них было 55 (35,7 %) пациентов с сочетанной травмой и 45 (29,2%) пациентов с политравмой [1].

В нашем исследовании использовалась классификация открытых и закрытых переломов AO/ASIF [5], согласно которой это сложные сегментарные переломы диафиза большеберцовой кости (42C2) и сложные неправильные многооскольчатые переломы диафиза большеберцовой кости (42C3). Открытые переломы были в 66,1 % случаев (158 пациентов), а закрытые – в 33,9 % (81 пациент). Однако, работая с данной классификацией, мы при её практическом применении столкнулись с необходимостью оценки большого количества параметров и чрезмерной детализацией степени повреждения мягких тканей. Это вызывало трудности для практической работы. При этом нас прежде всего интересовало наличие условий и возможности проведения стабилизации перелома, это возможно было осуществить с помощью погружного или внеочагового остеосинтеза. А также связанный с этим прогноз возможных септических осложнений. В связи с чем с целью систематизации подхода к предоперационному ведению, объёму обследований, выбору оптимального метода хирургического вмешательства, послеоперационному лечению пациентов с данным высокоэнергетическим повреждением нами была предложена рабочая классификация сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов большеберцовой кости [3]. Она основана на ретроспективном анализе лечения таких пациентов в травматологических отделениях МОКБ и литературных данных. В основу этой классификации положена степень повреждения костных и мягких тканей, степень риска септических осложнений и необходимость вмешательств по закрытию раневых дефектов кожных покровов (таблица 1).

**Таблица 1. Классификация сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов большеберцовой кости**

Тип повреждения костных и мягких тканей	Септические осложнения со стороны мягких тканей и (или) кости	Дополнительные вмешательства на мягких тканях и (или) кости	Риск септических осложнений со стороны костной ткани
1. Компенсированное	Нет	Не требуются	Минимальный
2. Субкомпенсированное	Возможны или незначительные	Требуются только на мягких тканях	Средний
3. Декомпенсированное	Значительные	Множественные, в том числе микрохирургические, на мягких тканях и кости	Высокий

Для 1 типа, с компенсированным повреждением мягких и костных тканей, характерно следующее: при закрытых травмах повреждения мягких тканей отсутствуют или они незначительные (контузия), купируются консервативно, при открытых повреждениях кожа разорвана изнутри или снаружи, рана менее 5 см, с ушибленными краями. Не требуется дополнительных вмешательств на мягких тканях как при открытых повреждениях (после ПХО – заживление ран первичным натяжением), так и при закрытых. Риск септических осложнений со стороны костной ткани минимальный (таблица 1).

Для 2 типа, с субкомпенсированным повреждением мягких и костных тканей, характерно при закрытых травмах – повреждения мягких тканей в виде ограниченной отслойки, при открытых травмах – кожа разорвана изнутри или снаружи, рана 5–10 см, увеличена площадь контузии. Септические осложнения только в области послеоперационных ран (после ПХО – заживление ран с незначительным краевым некрозом без обнажения костной ткани). При закрытых травмах – повреждения мягких тканей незначительны, без обнажения костной ткани. Все повреждения купируются консервативно или хирургическим методом одновременно. Риск септических осложнений со стороны костной ткани средний (таблица 1).

Третий тип, с декомпенсированным повреждением мягких и костных тканей, характеризуется обширной отслойкой мягких тканей или некрозом от ушиба при закрытых травмах. При открытых повреждениях рана больше 10 см со значительным по толщине ушибом мягких тканей, распространенным отслоением, дефектом кожи (после ПХО – заживление ран вторичным натяжением или со значительным

краевым некрозом, обнажением костной ткани). Септические осложнения имеются в области послеоперационных ран и на протяжении, не купируются консервативно, требуют длительного многоэтапного хирургического лечения и, возможно, микрохирургического. Направлены на лечение острых и хронических ран с обширными раневыми дефектами как при открытых повреждениях, так и при закрытых, как на мягких тканях, так и, возможно, на костях. Риск септических осложнений со стороны костной ткани высокий (таблица 1).

Обследование пациентов исследуемой группы, исходя из рабочей классификации, проводилось согласно алгоритму, представленному на рисунке 1.

На основании рабочей классификации (таблица 1) при определении тактики ведения и выбора метода хирургического лечения нами применялся алгоритм лечения пациентов со сложными сегментарными и многооскольчатыми переломами диафиза большеберцовой кости (рисунок 2).

Экстренная помощь таким пациентам оказывалась согласно принятому алгоритму (рисунок 2). Лечение в ЦРБ прежде всего было направлено на стабилизацию состояния пациентов, после чего они переводились для дальнейшего лечения в специализированные травматологические отделения МОКБ.

При открытых переломах с 1 типом повреждения (таблица 1) у 43 (27,9 %) пациентов первичная хирургическая обработка (ПХО) закончилась ушиванием раны. Заживление таких ран наступило первичным натяжением у всех пациентов.

При открытых переломах со 2 типом у 28 (18,2 %) пациентов (таблица 1) ПХО ран заканчивалась активным дренированием



Рисунок 1. Алгоритм обследования пациентов со сложными сегментарными и многооскольчатыми переломами диафиза большеберцовой кости



Рисунок 2. Алгоритм лечения пациентов со сложными сегментарными и многооскольчатыми переломами большеберцовой кости

полихлорвиниловыми трубками, которые удалялись по показаниям на 2–7-е сутки. Заживление первичным натяжением наступило у 17 (56,7 %) пациентов и заживление вторичным натяжением – у 11 (39,3 %) пациентов.

После проведения ПХО всем 71 (46,1 %) пациенту с 1 и 2 типами повреждений продолжили лечение методом скелетного вытяжения, как этап предоперационной подготовки.

При закрытых переломах у 47 (30,5 %) пациентов (с 1 типом (15 пациентов) и 2 типом повреждений (32 пациента)) также применялось скелетное вытяжение. Данный метод лечения использовался как этап предоперационной подготовки, с целью предотвратить развитие нейротрофических нарушений или, при их наличии, создать оптимальные условия для их скорейшего купирования [1].

Третий тип повреждения диагностирован у 36 (23,4 %) пациентов. Из них 26 (16,9 %) пациентов – с открытыми переломами и 10 (6,5 %) – с закрытыми переломами. Скелетное вытяжение, как этап предоперационной подготовки, применено у 19 (12,3 %) пациентов. В связи с тяжелым общим состоянием у 7 (4,5 %) пациентов произведен остеосинтез стержневым аппаратом с целью стабилизации перелома, без анатомичного вправления. У 10 (6,5 %) пациентов применялся в экстренном порядке метод комбинированного чрес-

костного остеосинтеза сложных сегментарных и многооскольчатых переломов диафиза большеберцовой кости аппаратом Илизарова, с устранением всех видов смещения.

У всех 130 (84,4 %) пациентов исследуемой группы был применён разработанный нами метод комбинированного чрескостного остеосинтеза сложных сегментарных и многооскольчатых переломов диафиза большеберцовой кости аппаратом Илизарова с проведением закрытой трехплоскостной репозиции (ЗТПР) промежуточного [3, 15]. При открытых переломах данный метод применен у 90 (69,2 %) пациентов, а при закрытых – у 40 (30,8 %) пациентов. В экстренном порядке – у 10 (7,7 %) пациентов, в плановом – у 120 (92,3 %). С 1 типом повреждений мягких тканей было 47 (36,2 %) пациентов, со 2 типом – 48 (36,9 %) пациентов и 3 типом – 35 (26,9 %) пациентов [1].

После заживления ран первичным натяжением, купирования нейротрофических нарушений у 24 (15,6 %) пациентов исследуемой группы произведен блокированный интрамедуллярный остеосинтез (БИОС) большеберцовой кости. Из них при открытых переломах – у 7 (29,2 %) пациентов и у 17 (70,8 %) пациентов с закрытыми переломами. С 1 типом повреждений мягких тканей было 11 (45,8 %) пациентов, со 2 типом – 12 (50 %) пациентов и 3 типом – 1 (4,2 %) пациент. У всех пациентов использо-

валось разработанное нами устройство для distraction и репозиции сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов костей [1, 3, 16].

У одного пациента с 3 типом повреждений после некрэктомии, локализации раневого процесса – дефект мягких тканей по задней поверхности голени закрыт в результате пластики мягких тканей встречными лоскутами (на 21-е сут.) уже на «стабильном» сегменте после проведения заблокированного интрамедуллярного остеосинтеза.

### Результаты и обсуждение

Ближайшие результаты лечения пациентов со сложными сегментарными и многооскольчатыми переломами большеберцовой кости изучены в сроки 12 (10–17) месяцев у 239 (100 %) пациентов. Произведены анализ и оценка длительности доклинического лечения и предоперационного периода, осложнений, возникших в этот период; длительности лечения в послеоперационном периоде, длительности лечения и осложнений, возникших к моменту окончания лечения и выход на инвалидность [17].

Применение разработанного нами алгоритмов обследования и лечения пациентов с данным типом травмы, основанных на предложенной нами классификации, позволили уменьшить период лечения под наблюдением в ЦРБ до 5 (0–17) суток (на 66,7 %) в исследуемой группе ( $p < 0,001$ ), уменьшить число пациентов с септическими осложнениями (нагноение послеоперационных ран, остеомиелит, некроз

мягких тканей) в этот период лечения на 26,1 % ( $p < 0,001$ ), сократить послеоперационный период: до 14 (9–24) суток при использовании КДО ( $p < 0,001$ ) и до 12 (9–14) ( $p < 0,001$ ) суток при БИОС в исследуемой группе, по сравнению с группой сравнения, где он составил 33 (17–53) суток ( $p < 0,001$ ), уменьшить послеоперационные осложнения в исследуемой группе на 56,7 % ( $p < 0,001$ ). Сращение получено у всех пациентов. В исследуемой группе у 74,7 % пациентов сращение наступило в сроки до года (в группе сравнения – 8,2 %), а у 25,3 % пациентов – больше года (в группе сравнения – 91,8 %). Это позволило в исследуемой группе снизить число пациентов, получивших II группу инвалидности на 38 % ( $p < 0,001$ ) [17].

Медиана наблюдений Me (25%–75%) составила 3 (2–4) года. В группе сравнения после КДО она была 4 (3–6) года, в исследуемой группе после КДО – 2 (2–3) года, а после БИОС – 3,5 (2–7) года. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов со сложными сегментарными и многооскольчатыми переломами большеберцовой кости проведена у 219 (91,6 %) пациентов в сроки 2 (2–3) года [1, 17].

Для оценки отдаленных результатов лечения мы использовали шкалу Любошица–Маттиса–Шварцберга в модификации В. И. Шевцова [18] у 219 (91,6 %) пациентов, шкалу Neer–Grantham–Shelton (1967) в модификации D. Cherkes–Zade et al. (2003) [19] у 203 (84,9 %) пациентов, шкалу Johner–Wruhs's [20] – у 187 (78,2 %).

Сравнивая все полученные данные, можно отметить, что медиана баллов по шкале Любошица–Маттиса–Шварцберга в модификации

Таблица 2. Отдаленные исходы лечения пациентов с переломами голени, сравнительные данные по шкалам, Me (25 %–75 %)

Результаты лечение (шкалы)	Группа сравнения КДО, n = 85	Исследуемая группа КДО, n = 130	Исследуемая группа БИОС, n = 24	Статистическая значимость различий	
				Краскел–Уоллис	
Шкала Любошица–Маттиса–Шварцберга n = 219 (96,1) Группа сравнения n = 65 (76,5)	3,2 (2,9–3,4) удовлетворительный	3,7 (3,6–3,8) хороший	3,9 (3,8–4,0) хороший	H = 99,4 p < 0,001	Z <sub>1-2</sub> = 7,9 Z <sub>1-3</sub> = 8,6 Z <sub>2-3</sub> = 3,8 p < 0,001
Шкала Neer–Grantham–Shelton n = 203 (84,9) Группа сравнения n = 49 (57,6)	50 (45–60) удовлетворительный	70 (70–70) хороший	70 (70–75) хороший	H = 97,9 p < 0,001	Z <sub>1-2</sub> = 8,3 Z <sub>1-3</sub> = 7,4 p < 0,001 Z <sub>2-3</sub> = 2,1 p = 0,1
шкала Johner–Wruhs n = 187 (78,2) Группа сравнения n = 33 (38,8)	2,8 (2,6–3,1) удовлетворительный	3,45 (3,4–3,6) хороший	3,7 (3,6–3,9) отлично	H = 74,2 p < 0,001	Z <sub>1-2</sub> = 6,5 Z <sub>1-3</sub> = 8,3 Z <sub>2-3</sub> = 4,3 p < 0,001

Таблица 3. Оценка функциональных результатов согласно шкале Johner–Wruhs' s, %

Функциональные результаты/Группы	Группа сравнения КДО, n = 85	Исследуемая группа n = 154		Статистическая значимость различий
		КДО, n = 130	БИОС, n = 24	
Коленный сустав Норма – отлично	4 (4,7)	58 (44,6)	19 (79,2)	$p < 0,001$
> 80 % – хорошо	59 (69,4)	64 (49,2)	5 (20,8)	$p < 0,001$
> 75 – удовлетворительно	22 (25,9)	8 (6,2)	0	$p < 0,001$
< 75 – неудовлетворительно	0	0	0	–
Голеностопный сустав Норма – отлично	8 (9,4)	49 (37,7)	21 (87,5)	$p < 0,001$
> 75 – хорошо	52 (61,2)	71 (54,6)	3 (12,5)	$p < 0,001$
> 50 – удовлетворительно	25 (29,4)	10 (7,7)	0	$p < 0,001$
< 50 – неудовлетворительно	0	0	0	–

ции В. И. Шевцова (таблицы 2) показала преобладание хороших результатов в исследуемой группе как после КДО – 3,7 (3,6–3,8) балла, так и после БИОС – 3,9 (3,8–4,0) балла, по отношению к группе сравнения, где преобладали удовлетворительные результаты – 3,2 (2,9–3,4) балла ( $p < 0,001$ ) [1, 17].

Эта шкала также показала статистически значимые различия между отдаленными результатами внутри исследуемой группы ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о неодинаковых анатомических и функциональных исходах реабилитации пациентов, степени восстановления трудоспособности у пациентов этой группы в зависимости от метода остеосинтеза.

Сходные функциональные, клинические, радиологические и субъективные результаты, но с учетом таких серьезных осложнений, как несращение, остеомиелит и ампутация, дает шкала Johner–Wruhs's (таблица 2). Согласно этой шкале медиана баллов в исследуемой группе после КДО составила 3,45 (3,4–3,6) балла, а после БИОС – 3,7 (3,7–3,9) балла, что соответствует хорошим и отличным результатам ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения преобладали удовлетворительные результаты – 2,8 (2,6–3,1) балла ( $p < 0,001$ ). Эта шкала также показала статистически значимые различия между отдаленными результатами внутри исследуемой группы ( $p < 0,001$ ) [1, 17].

Согласно данным, полученным по шкале Neer–Grantham–Shelton в модификации D. Cherkes–Zade et al. (таблица 2), в исследуемой группе преобладали хорошие результаты как после КДО – 70 (70–70) баллов, так и после БИОС – 70 (70–75) баллов, а в группе сравнения преобладали удовлетворительные результаты – 50 (45–60) балла ( $p < 0,001$ ). Однако статисти-

чески значимых различий между отдаленными результатами внутри исследуемой группы эта шкала не показала ( $p = 0,1$ ) [1, 17].

Оценку функциональных результатов проводили в соответствии с критериями оценки результатов согласно шкале Johner–Wruhs's [199] [20] (таблица 3).

Как видно из приведенных в таблице данных, определяется статистически значимая разница преобладания отличных и хороших отдаленных результатов объема движений в коленном и голеностопном суставах в исследуемой группе по отношению к группе сравнения ( $p < 0,001$ ) [1, 17].

### Выводы

1. Предлагаемая нами классификация сегментарных и многооскольчатых переломов большеберцовой кости позволила определить алгоритм обследования пациентов с данным типом повреждений, комплексный подход к их лечению с учетом степени повреждения костной ткани, размера и характера ран и степени повреждения мягких тканей и определить оптимальные условия для проведения малоинвазивных методов хирургического лечения.

2. Применение предложенного алгоритма лечения позволило улучшить результаты лечения пациентов в предоперационном периоде, сократить послеоперационный период, улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения, снизить число пациентов, получивших II группу инвалидности.

3. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование данной классификации при определении тактики лечения пациентов как с высокоэнергетической, так и низкоэнергетической травмой.

## Литература

1. Селицкий, А. В. Комплексное лечение сложных сегментарных и многооскольчатых переломов большеберцовой кости: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / А. В. Селицкий; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2020. – 162 л.

2. Бенько, А. Н. Новые технологии лечения травматических дефектов мягких тканей конечностей с использованием лекарственных форм на основе гидрогеля: (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / А. Н. Бенько; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2008. – 174 л.

3. Селицкий, А. В. Алгоритм лечения сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов костей голени / А. В. Селицкий, О. П. Кезля // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – № 3. – С. 287–300.

4. Бойков, В. П. Система патогенетического оперативного лечения и ранней реабилитации больных с диафизарными переломами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.22 / В. П. Бойков; Чуваш. гос. ун-т. – Казань, 1996. – 34 с.

5. Руководство по внутреннему остеосинтезу: методика рекомендованная группой АО (Швейцария) / М. Е. Мюллер [и др.]. – М.: Ad Marginem, 1996. – 750 с.

6. Классика и новации чрескостного остеосинтеза в ортопедии / А. Г. Каплунов [и др.]. – Саратов: Новый ветер, 2007. – 312 с.

7. Ситник, А. А. Лечение открытых переломов нижних конечностей в современных условиях / А. А. Ситник, А. В. Белецкий // Мед. новости. – 2011. – № 7. – С. 27–31.

8. Каплан, А. В. Открытые переломы длинных трубчатых костей не осложнённые и осложнённые инфекцией / А. В. Каплан, О. Н. Маркова. – М.: Медицина, 1975. – 194 с.

9. Вологовский, А. И. Открытые повреждения костей и суставов: метод. рекомендации / А. И. Вологовский, Е. Р. Михнович. – Минск: МГМИ, 2001. – 27 с.

10. Tscherne, H. A new classification of soft-tissue damage in open and closed fractures / H. Tscherne, H. Oestern // Unfallheilkunde. – 1982. – Vol. 85, № 3. – P. 111–115.

11. Gustilo, R. B. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses / R. B. Gustilo, J. T. Anderson // The J. of Bone and Joint Surg. Am. – 1976. – Vol. 58, № 4. – P. 453–458.

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

13. Soft tissue coverage in open fractures of tibia / J. V. Kamath [et al.] // Indian J. of Orthop. – 2012. – Vol. 46, № 4. – P. 462–469.

14. Клинико-биомеханические аспекты оперативного лечения сегментарных переломов голени / М. Ф. Баракат [и др.]; Петрозавод. гос. ун-т. – Петрозаводск: Петропрес, 2014. – 183 с.

15. Метод комбинированного чрескостного остеосинтеза сложных сегментарных и многооскольчатых переломов диафиза большеберцовой кости: инструкция по применению № 083-0718: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 07.09.2018 / А. В. Селицкий,

О. П. Кезля, М. А. Герасименко, А. Н. Бенько, Ю. Н. Ладутько, В. А. Ярмолович, К. Е. Хасько, А. Ю. Коваленко. – Минск, 2018. – 10 с.

16. Метод блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза сложных сегментарных и многооскольчатых переломов диафиза большеберцовой кости: инструкция по применению № 008-0220: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26.03.2020 / А. В. Селицкий, О. П. Кезля, А. Н. Бенько, Ю. Н. Ладутько, В. А. Ярмолович, К. Е. Хасько. – Минск, 2020. – 26 с.

17. Селицкий, А. В. Ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения пациентов со сложными сегментарными и многооскольчатыми переломами большеберцовой кости / А. В. Селицкий, О. П. Кезля // Медицинский журнал. – 2020. – № 4 (74) – С. 100–109.

18. Любошиц, Н. А. Анатомическая и функциональная оценка исходов лечения больных с переломами длинных трубчатых костей и их последствий / Н. А. Любошиц, Э. Р. Маттис // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1980. – № 3. – С. 47–52.

19. Хирургическое лечение переломов дистального отдела бедренной кости с использованием системы LISS / D. Cherkas-Zade [et al.] // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2003. – № 3. – С. 36–42.

20. Johner, R. Classification of tibial shaft fractures and correlation with results after rigid internal fixation / R. Johner, O. Wruhs // Clin. Orthop. and Relat. Res. – 1983. – № 178. – P. 7–25.

## References

1. Selickij, A.V. Kompleksnoe lechenie slozhnyh segmentarnyh i mnogooskol'chatyh perelomov bol'shebercovej kosti: dis. ... kand. med. nauk: 14.00.22 / A. V. Selickij; Belarus. med. akad. poslediplom. obrazovaniya. – Minsk, 2020. – 162 l.

2. Ben'ko, A. N. Novye tekhnologii lecheniya travmaticheskikh defektov myagkikh tkanej konechnostej s ispol'zovaniem lekarstvennyh form na osnove gidrogelya: (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie): dis. ... kand. med. nauk: 14.00.22 / A. N. Ben'ko; Belarus. med. akad. poslediplom. obrazovaniya. – Minsk, 2008. – 174.

3. Selickij, A. V. Algoritm lecheniya slozhnyh segmentarnyh i mnogooskol'chatyh diafizarnyh perelomov kostej goleni / A. V. Selickij, O. P. Kezlya // Ves. Nac. akad. navuk Belarusi. Ser. med. navuk. – 2020. – № 3. – S. 287–300.

4. Bojkov, V. P. Sistema patogeneticheskogo operativnogo lecheniya i rannej rehabilitacii bol'nyh s diafizarnymi perelomami: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk: 14.00.22 / V. P. Bojkov; CHuvash. gos. un-t. – Kazan', 1996. – 34 s.

5. Rukovodstvo po vnutrennemu osteosintezu: metodika rekomendovannaya gruppoj AO (Shvejcariya) / M. E. Myuller [et al.]. – M.: Ad Marginem, 1996. – 750 s.

6. Klassika i novacii chreskostnogo osteosinteza v ortopedii / A. G. Kaplunov [et al.]. – Saratov: Novyj veter, 2007. – 312 s.

7. Sitnik, A. A. Lechenie otkrytyh perelomov nizhnikh konechnostej v sovremennyh usloviyah / A. A. Sitnik, A. V. Beleckij // Med. novosti. – 2011. – № 7. – S. 27–31.

8. Kaplan, A. V. Otkrytye perelomy dlinnyh trubchatyh kostej ne oslozhnyonnye i oslozhnyonnye infekciej / A. V. Kaplan, O. N. Markova. – M.: Medicina, 1975. – 194 s.

9. *Volotovskij, A. I.* Otkrytye povrezhdeniya kostej i sustavov: metod. rekomendacii / A. I. Volotovskij, E. R. Mihnovich. – Minsk: MGMI, 2001. – 27 s.
10. *Tscherne, H.* A new classification of soft-tissue damage in open and closed fractures / H. Tscherne, H. Oestern // *Unfallheilkunde.* – 1982. – Vol. 85, № 3. – P. 111–115.
11. *Gustilo, R. B.* Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses / R. B. Gustilo, J. T. Anderson // *The J. of Bone and Joint Surg. Am.* – 1976. – Vol. 58, № 4. – P. 453–458.
12. *Gustilo, R. B.* The management of open fracture / R. B. Gustilo, R. L. Merkow, D. Templeman // *The J. of Bone and Joint Surg. Am.* – 1990. – Vol. 72, № 2. – P. 299–303.
13. *Soft tissue coverage in open fractures of tibia / J. B. Kamath [et al.] // Indian J. of Orthop.* – 2012. – Vol. 46, № 4. – P. 462–469.
14. *Kliniko-biomekhanicheskie aspekty operativnogo lecheniya segmentarnyh perelomov goleni / M. F. Barakat [et al.]; Petrozavod. gos. un-t.* – Petrozavodsk: Petropress, 2014. – 183 s.
15. *Metod kombinirovannogo chreskostnogo osteosinteza slozhnyh segmentarnyh i mnogooskol'chatyh perelomov diafiza bol'shebercovej kosti: instrukciya po primeneniyu № 083-0718: utv. M-vom zdavoohraneniya Resp. Belarus' 07.09.2018 / A. V. Selickij, O. P. Kezlya, M. A. Gerasimenko, A. N. Ben'ko, Yu. N. Ladut'ko, V. A. Yarmolovich, K. E. Hahel'ko, A. Yu. Kovalenko.* – Minsk, 2018. – 10 s.
16. *Metod blokiruemogo intramedullyarnogo osteosinteza slozhnyh segmentarnyh i mnogooskol'chatyh perelomov diafiza bol'shebercovej kosti: instrukciya po primeneniyu № 008-0220: utv. M-vom zdavoohraneniya Resp. Belarus' 26.03.2020 / A. V. Selickij, O. P. Kezlya, A. N. Ben'ko, Yu. N. Ladut'ko, V. A. Yarmolovich, K. E. Hahel'ko.* – Minsk, 2020. – 26 s.
17. *Selickij, A. V.* Blizhajshie i otdalennye rezul'taty kompleksnogo lecheniya pacientov so slozhnymi segmentarnymi i mnogooskol'chatymi perelomami bol'shebercovej kosti / A. V. Selickij, O. P. Kezlya // *Medicinskij zhurnal.* – 2020. – № 4(74). – S. 100–109.
18. *Lyuboshic, N. A.* Anatomicheskaya i funkcional'naya ocenka iskhodov lecheniya bol'nyh s perelomami dlennyh trubchatyh kostej i ih posledstvij / N. A. Lyuboshic, E. R. Mattis // *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye.* – 1980. – № 3. – S. 47–52.
19. *Hirurgicheskoe lechenie perelomov distal'nogo otdela bedrennoj kosti s ispol'zovaniem sistemy LISS / D. Cherkes-Zade [et al.] // Vestn. travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova.* – 2003. – № 3. – S. 36–42.
20. *Johner, R.* Classification of tibial shaft fractures and correlation with results after rigid internal fixation / R. Johner, O. Wruhs // *Clin. Orthop. and Relat. Res.* – 1983. – № 178. – P. 7–25.

Поступила 00.00.2023 г.

*Е. Н. Скепьян*

## **КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НОРМАЛЬНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Иммуностимулирующие (иммуномодулирующие) препараты принадлежат к группе иммуотропных лекарственных средств, лечебный эффект которых связан с преимущественным воздействием на иммунную систему человека. Препараты человеческого нормального иммуноглобулина являются иммуностимулирующими лекарственными средствами природного происхождения, в практике врача чаще применяются в форме для внутривенного и подкожного введения. Иммуноглобулины изготавливаются из плазмы крови человека, отличаются соотношением различных подклассов иммуноглобулинов G (IgG), а также иммуноглобулина класса A (IgA), отдельные иммуноглобулины обогащены антителами классов IgM, а специфические иммуноглобулины содержат значительно большее количество антител класса IgG против определенных возбудителей, чем стандартные иммуноглобулины. Описаны подходы к классификации иммуноглобулинов, механизм действия, показания, противопоказания, а также клинико-фармакологические особенности применения человеческого нормального иммуноглобулина, препаратов, имеющихся на рынке в Республике Беларусь, даны рекомендации по их применению в клинической практике. Представлены возможности использования иммуноглобулинов в качестве заместительной (при иммунодефицитных состояниях, агаммаглобулинемии) и иммуномодулирующей (при аутоиммунных заболеваниях) терапии. Рассмотрена возможность использования внутривенного иммуноглобулина для лечения синдрома Кавасаки, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, синдрома Гийена-Барре, аутоиммунной полинейропатии, заболеваний, возникающих в онкологической, хирургической и акушерской практике, а также для комплексной терапии сепсиса, в том числе у новорожденных. Своевременное назначение иммуноглобулинов в оптимальных дозах позволит сократить длительность терапии у пациентов с иммуносупрессией различного генеза, редуцировать кровоточивость при иммунной тромбоцитопении.*

**Ключевые слова:** *человеческий нормальный иммуноглобулин, иммуностимулирующие лекарственные средства, клиническая фармакокинетика, клиническая фармакодинамика, нежелательные эффекты, взаимодействия с лекарственными средствами.*

*E. N. Skepyan*

## **CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL FEATURES OF THE USE OF HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN DRUGS IN THE PRACTICE OF A DOCTOR**

*Immunostimulating (immunomodulatory) drugs belong to the group of immunotropic drugs, the therapeutic effect of which is associated with a predominant effect on the human immune system. Medicines based on human normal immunoglobulin are immunostimulatory drugs of natural origin. In the practice of a doctor, immunoglobulins are made from human plasma and are more often used in the form for intravenous and subcutaneous administration. Immunoglobulins differ in the ratio of various subclasses of immunoglobulins G (IgG), as well as immunoglobulin class A (IgA), individual immunoglobulins are enriched with antibodies*

*of the IgM classes, and specific immunoglobulins contain a significantly larger amount of IgG class antibodies against certain pathogens than standard immunoglobulins. Approaches to the classification of immunoglobulins, the mechanism of action, indications, contraindications, as well as clinical and pharmacological features of the use of human normal immunoglobulin, drugs available on the market in the Republic of Belarus are described, recommendations are given for their use in clinical practice. The possibilities of using immunoglobulins as a replacement (for immunodeficiency states, agammaglobulinemia) and immunomodulatory (for autoimmune diseases) therapy are presented. The possibility of using intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura, Guillain-Barré syndrome, autoimmune polyneuropathy, diseases arising in oncological, surgical and obstetric practice, as well as for complex therapy of sepsis, including in newborns, is considered. Timely appointment of immunoglobulins in optimal doses will reduce the duration of therapy in patients with immunosuppression of various origins, reduce bleeding in immune thrombocytopenia.*

**Key words:** *human normal immunoglobulin, immunostimulatory drugs, clinical pharmacokinetics, clinical pharmacodynamics, adverse effects, drug interactions.*

Применение иммуноглобулинов, полученных из сыворотки донорской крови, стало возможным после изобретения метода спиртового фракционирования плазмы крови, изобретенного Е. J. Kohn в 1952 г. [14]. В 70–80-е гг. XX века удалось создать эффективные и безопасные препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, позволившие вывести на качественно новый уровень терапию многих заболеваний, ранее имевших неблагоприятный прогноз [3]. Согласно классификации, иммуноглобулины относятся к иммуностимулирующим лекарственным средствам (далее ЛС) природного происхождения [7]. Вместе с тем, в клинических исследованиях было показано, что ВВИГ обладают иммуномодулирующим действием: в зависимости от дозы они могут оказывать как иммуностимулирующее, так и иммуносупрессивное действие [14].

Препараты иммуноглобулина человека (далее ИГ) нормального изготавливаются из плазмы крови человека и имеют: разный состав, содержание IgA и IgM, различный состав подклассов IgG. Иммуноглобулины применяются в форме для внутривенного (далее ВВИГ), подкожного введения (далее ПКИГ), внутримышечного введения (например, антирезус анти-d, антистафилококковый иммуноглобулин человека, иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита, противостолбнячный иммуноглобулин). В данной статье остановимся подробнее на особенностях при-

менения ИГ для внутривенного и подкожного введения.

Отдельные авторы [3] выделяют следующие группы ВВИГ:

- **стандартные иммуноглобулины для внутривенного введения** – (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения и др.);

- **специфические или гипериммунные иммуноглобулины для внутривенного введения** – препараты ВВИГ, содержащие значительно большее количество антител класса IgG против определенных возбудителей, чем в стандартных иммуноглобулинах (например, иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный и т. д.);

- **обогащенные иммуноглобулины для внутривенного введения** – препараты ВВИГ, содержащие антитела класса IgG и обогащенные антителами класса IgM и IgA (торговое название Пентаглобин).

### Фармакокинетика ВВИГ и ПКИГ

После внутривенного введения и поступления в системный кровоток ИГ попадает в цереброспинальную жидкость, где его концентрация достигает пика на второй день и почти в два раза превышает базовый уровень. Относительно быстро распределяется между плазмой и внесосудистым пространством, которое примерно вдвое превышает внутрисосудистое. Равновесное состояние между интраи экстраваскулярным простран-

ством достигается на 3–5 день. Затем происходит медленный катаболизм IgG, в результате которого период полувыведения составляет 21 день. Указанный период полувыведения может варьировать у разных пациентов, особенно при первичном иммунодефиците.

В отличие от ВВИГ, иммуноглобулины для подкожного введения поступают в кровоток через лимфатическую систему, поддерживая более постоянную концентрацию в течение 72 часов от начала введения. Пиковая концентрация IgG в сыворотке, достигнутая с помощью подкожного введения, составляет в среднем 61 % пика, достигнутого при внутривенном введении той же дозы. Через 7–10 дней после подкожного и внутривенного введения концентрация IgG в сыворотке сопоставима [11]. Иммуноглобулин G и IgG-комплексы разрушаются клетками ретикулоэндотелиальной системы [8]

**Механизм действия и фармакодинамика.** ВВИГ и ПККИГ содержат широкий спектр антител, преимущественно Ig G (около 95 % и выше) против инфекционных агентов, способных к опсонизации и нейтрализации микроорганизмов и их токсинов. Введение ВВИГ и ПККИГ восполняет уровень антител в крови реципиента, что имеет особое значение при различных нарушениях иммунитета [8].

ВВИГ и ПККИГ содержат подклассы Ig ( $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ ), отличающиеся по своим функциональным свойствам, периоду распада и способности к активации комплемента в соотношении близком к естественному распределению в крови человека. Ig $G_1$  участвуют в формировании антител против полисахаридной оболочки вирусов, усиливают клеточный иммунитет, действуют в синергизме с лимфоцитами. Ig $G_2$  отвечают за иммунный ответ на полисахаридные антигены бактерий. Ig $G_3$  (T $_{1/2}$  – 7–8 дней) имеют высокое сродство к белковым антигенам, в том числе к фрагментам вирусов и грамположительным микроорганизмам, наиболее сильно активируют комплемент. Ig $G_4$  участвуют в аллергических реакциях и не способны к фиксации комплемента. Использование ВВИГ и ПККИГ, обогащенных различными подклассами IgG, позволяет проводить целенаправлен-

ную патогенетически обоснованную терапию [2, 17].

Структурно в молекуле всех иммуноглобулинов выделяют два фрагмента – Fab и Fc, которые определяют различные функции иммуноглобулинов. Fab-фрагмент IgG отвечает за связывание молекулы с антигеном (опсонизация) на поверхности бактерий или вирус-инфицированной клетки. Fc фрагмент – за реализацию механизма клеточного иммунного ответа (фагоцитоз, NK-токсичность), а также гуморального иммунного ответа – активации системы комплемента по классическому пути. Важным в процессе производства ИГ считается ограничение комплемент-активирующей активности и концентрации агрегантов IgG, количества IgA, поскольку они являются основной причиной нежелательных лекарственных реакций. Установлено, что ингибирование комплемента ВВИГ основывается на механизме конкурентного связывания некоторых фракций экзогенного IgG с C $_{1g}$ -компонентом комплемента [2, 17]. Доказана возможность взаимодействия иммуноглобулинов с клетками моноцитарно-макрофагального ряда, естественными киллерами, дендритными клетками, В лимфоцитами, различными субпопуляциями Т лимфоцитов (особенно Т регуляторными клетками) и др. [14].

**Основными показаниями** к применению стандартных ВВИГ являются:

1. *Заместительная терапия* у взрослых, детей и подростков (0–18 лет), направленная на восстановление низкого уровня IgG в крови до нормальных значений, что предотвращает возникновение оппортунистических инфекций [3] назначается: пациентам с первичными, вторичными иммунодефицитами; при аллогенной трансплантации костного мозга [3].

2. *Иммуномодулирующая терапия* у взрослых, детей и подростков (0–18 лет) при синдроме Кавасаки, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, синдроме Гийена-Барре (первая линия терапии, класс доказательности I, одобрено FDA) [11], хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (первая линия терапии, класс доказательности I, одобрено FDA) [11], мультифокальной

моторной нейропатии (первая линия терапии, класс доказательности I, одобрено FDA) [11], дерматомиозите (у взрослых), у пациентов с гипогаммаглобулинемией.

В то же время некоторые авторы указывают на возможность применения ВВИГ для лечения пациентов с умеренной и тяжелой прогрессирующей миастенией гравис, а также в качестве препаратов второй линии для терапии пациентов с дерматомиозитом и синдромом Ламберта–Итона [11]. Опубликованный в 2016 году, мета-анализ о применении ВВИГ при рецидивирующем рассеянном склерозе показал существенное сокращение рецидивов и улучшение клинической картины заболевания [11]. Терапия ВВИГ используется также при: воспалительных миозитах, системных васкулитах, в профилактике спонтанных аборт (лечение антифосфолипидного синдрома) [3].

По мнению отдельных авторов, основными показаниями к применению **поликлональных ВВИГ, обогащенных IgM и IgA** (торговое название Пентаглобин) является лечение сепсиса и септического шока [3]. **Специфические гипериммунных иммуноглобулины** (антицитомегаловирусный ВВИГ и др.), изготовленные с использованием плазмы специально отобранных доноров, с исходно более высоким титром специфических антител против определенных возбудителей, чем в стандартных иммуноглобулинах – применяются для лечения соответствующих заболеваний [3].

**Режим дозирования** препаратов для внутривенного введения различается в зависимости от показаний, проведения заместительной, иммуномодулирующей терапии. Диапазон доз может быть различен от 0,2 до 2 г/кг. Дозы у детей и подростков (0–18 лет), взрослых, рассчитываются по массе тела и адаптируются к клиническому результату.

**ПКИГ** применяются у взрослых и детей (в возрасте 0–18 лет) для проведения **заместительной терапии**; при синдромах первичного иммунодефицита с нарушениями выработки антител, других уточненных иммунодефицитных нарушениях, для иммуномодулирующей терапии у взрослых, детей и под-

ростков (0–18 лет) при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии в качестве поддерживающей терапии после стабилизации состояния после применения ВВИГ.

Внутрисосудистое введение для ПКИГ запрещено. Рекомендуются области для подкожной инфузии: живот, бедра, наружная поверхность плеча или бедра. Одновременно можно использовать несколько мест введения для подкожных инфузий. Количество мест введения неограниченно, расстояние между ними должно быть не менее 5 см. У детей место инфузии может быть изменено после введения каждые 5–15 мл, у взрослых – 30 мл. Начальная скорость введения препарата зависит от индивидуальной потребности пациента и не должна превышать 15 мл/час/место введения. В случае хорошей переносимости скорость введения может быть постепенно увеличена до 25 мл/час/место введения.

Возможно применение ПКИГ в амбулаторных условиях обученным медицинским персоналом. Препарат вводится от 1 раза в день до одного раза каждые 2 недели. Стартовая доза препарата (для взрослых и детей) применяется из расчета от 1,2 до 3,0 мл/кг массы тела, разделенная на несколько дней. Кумулятивная доза в месяц составит приблизительно от 2,4 до 4,8 мл/кг массы тела.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Введение ИГ может уменьшать эффективность действия живых ослабленных вирусных вакцин. Поэтому после применения ИГ необходимо воздерживаться от иммунизаций живыми ослабленными вирусными вакцинами против краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы в течение 3 месяцев, против кори – до 1 года.

Необходимо избегать одновременного применения с петлевыми диуретиками. Нельзя смешивать ИГ вместе с другими ЛС, а также с любыми другими иммуноглобулинами.

**Противопоказаниями к применению ИГ являются:** гиперчувствительность к активному веществу и к любому из вспомогатель-

ных веществ; гиперчувствительность к иммуноглобулинам человеческого, особенно, у пациентов с антителами к иммуноглобулинам А (IgA), наличие селективного дефицита IgA (риск анафилаксии).

**Возможные нежелательные явления и меры предосторожности.** При введении ВВИГ могут развиваться инфузионные реакции. ПКИГ лучше переносятся, имеют меньше системных побочных эффектов [11]. Препараты ИГ являются белковыми молекулами с высокой биологической активностью, при этом частота нежелательных эффектов во многом зависит от скорости инфузии и суммарной дозы ИГ, вводимой пациенту. Среди побочных эффектов возможны следующие:

- гриппоподобный синдром, озноб, головная боль, гипертермия; тошнота, рвота, диарея, боль в животе; аллергические реакции;
- падение артериального давления (вплоть до коллапса), тахикардия, цианоз; очень редко развитие транзиторных ишемических атак, усиление тромбообразования после введения ИГ. При возникновении артериальной гипотензии обычно достаточно уменьшить скорость инфузии препарата или временно прекратить его введение;
- нечасто могут быть – боль в спине, пояснице, артралгия, миалгия;
- редко – головная боль, мигрень, головокружение, возбуждение, нарушение мозгового кровообращения, асептический менингит, парестезия;
- очень редко – лейкопения, обратимая гемолитическая анемия, гемолиз; кашель, бронхоспазм, дыхательная недостаточность, отёк лёгких; острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови; повышение значений печёночных ферментов, ложноположительное повышение концентрации глюкозы в крови

**Особые указания и осторожность при применении ИГ.**

ВВИГ следует с осторожностью назначать группе лиц повышенного риска. К факторам риска относятся: пожилой возраст (старше 65 лет); артериальная гипертензия; сахарный диабет; заболевания сосудов или тромбозы

в анамнезе; наследственная и/или приобретённая тромбофилия; длительная адинамия; тяжёлая гиповолемия; избыточная масса тела; нарушение функций почек; одновременный приём лекарственных средств, оказывающих нефротоксическое действие.

За состоянием пациента, получившего ИГ, необходимо наблюдение: обязателен контроль температуры тела, артериального давления, гемограммы, коагулограммы, протеинограммы, уровня креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, концентрации общего билирубина, а также содержания IgG в крови для оценки эффективности проводимой терапии и своевременного предотвращения осложнений. При возникновении признаков тромбоза препарат ИГ отменяют и назначают низкомолекулярный гепарин.

Длительный клинический опыт применения не выявил вредного влияния ИГ при беременности, на плод и новорождённого, контролируемые клинические испытания безопасности применения ИГ не проводились. IgG выделяются с молоком матери, применение ИГ в период грудного вскармливания допустимо только по рекомендации лечащего врача. ИГ не влияют на репродуктивную функцию человека. [8].

Хранить ИГ рекомендовано в защищенном от света, недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8 °С.

На сайте «Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении» в Республике Беларусь зарегистрированы препараты под следующими торговыми названиями: биовен, иммунофарм, киовиг, октагам, пранзига, привиджен, гамманорм, хайцентра, скувига.

*Биовен* изготавливается из пула плазмы, полученной не менее чем от 1000 доноров, 1 мл препарата содержит 0,05 г, 0,1 г белка. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG<sub>1</sub> – 69 %, IgG<sub>2</sub> – 19 %, IgG<sub>3</sub> – 10 % и IgG<sub>4</sub> – 2 %. Содержание IgA не превышает 25 мкг/мл. Вспомогательные вещества: мальтозы моногидрат, вода для инъекций. Не следует применять у детей в возрасте до 18 лет 5 % раствор для инфу-

зий [1]. Препарат выпускают во флаконах по 25, 50, 100 мл, содержащие 5, 10 % раствор для инфузий [1].

*Гамманорм* изготавливается из пула плазмы, полученной не менее чем от 1000 доноров. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG<sub>1</sub> – 59 %, IgG<sub>2</sub> – 36 %, IgG<sub>3</sub> – 4,9 % и IgG<sub>4</sub> – 0,5 %. Содержание IgA до 82,5 мкг/мл. 1 мл раствора содержит 165 мг/мл нормального человеческого иммуноглобулина, вспомогательные вещества: глицин, натрия ацетат, натрия хлорид, полисорбат, вода для инъекций [4]. Препарат выпускают во флаконах по 10 и 20 мл, содержащих соответственно 1650 и 3300 мг нормального человеческого иммуноглобулина для подкожного или внутримышечного введения (в исключительных случаях, когда подкожное введение невозможно) [4].

*Киовиг* изготавливается из пула плазмы, полученной не менее чем от 1000 доноров. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG<sub>1</sub> ≥ 56,9 %, IgG<sub>2</sub> ≥ 26,6 %, IgG<sub>3</sub> ≥ 3,4 % и IgG<sub>4</sub> ≥ 1,7 %. Содержание IgA не превышает 140 мкг/мл. Вспомогательные вещества: глицин, вода для инъекций [6]. Препарат выпускают во флаконах по 10, 25, 50, 100, 200 и 300 мл.

*Панзига* произведен из пула плазмы из не менее 1000 доноров человека. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG<sub>1</sub> – 65 %, IgG<sub>2</sub> – 28 %, IgG<sub>3</sub> – 3 % и IgG<sub>4</sub> – 4 %. Содержание IgA не превышает 300 мкг/мл. Вспомогательные вещества: глицин, вода для инъекций [12]. Препарат выпускают во флаконах по 10, 25, 50, 100, 200 и 300 мл в виде раствора для инфузий, содержащего 100 мг/мл.

Согласно инструкции *Привиджен* представляет собой ЛС, содержащее белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 98 %. Изготавливается из пула плазмы, полученной не менее чем от 1000 доноров. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG<sub>1</sub> – 69 %, IgG<sub>2</sub> – 26 %, IgG<sub>3</sub> – 3 % и IgG<sub>4</sub> – 2 %. 1 мл рас-

твора содержит общий белок – 100 мг. Содержание IgA не превышает 25 мкг/мл. Содержит L-пролин, воду для инъекций [13]. Препарат выпускают во флаконах по 25, 100 мл в виде раствора для инфузий, содержащего 100 мг/мл.

*Октагам* произведен из пула плазмы человека. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG<sub>1</sub> – 60 %, IgG<sub>2</sub> – 32 %, IgG<sub>3</sub> – 7 % и IgG<sub>4</sub> – 1 %. Содержание IgA не превышает 200 мкг/мл. 1 мл раствора содержит: общий белок – 50, 100 мг из них содержание иммуноглобулина – >95 %; содержит мальтозу; воду для инъекций. Препарат выпускают во флаконах по 20, 50, 100 и 200 мл, в виде раствора для инфузий [10].

*Иммунофарм* изготавливается из плазмы человеческих доноров, в инструкции не указано минимальное количество доноров. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG<sub>1</sub> – 70 %, IgG<sub>2</sub> – 22 %, IgG<sub>3</sub> – 7 % и IgG<sub>4</sub> – 1 %. Содержание IgA не превышает 400 мкг/мл. Содержит глицин, воду для инъекций. Не применяется у детей. Препарат выпускают во флаконах по 20 мл, 50 мл, в виде раствора для инфузий, содержащего 50 мг/мл, 100 мг/мл [5].

*Скувиг*. Препарат произведен из пула плазмы из не менее 1000 доноров человека. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG<sub>1</sub> – 71 %, IgG<sub>2</sub> – 25 %, IgG<sub>3</sub> – 3 % и IgG<sub>4</sub> – 2 %. Содержание IgA не превышает 600 мкг/мл. Содержит мальтозу, воду для инъекций [15]. Назначается детям и взрослым. Выпускается в виде раствора для подкожного введения во флаконах по 6, 10, 12, 20, 24, 48 мл, содержащих в 1 мл 165 мг иммуноглобулина человека нормального [15].

*Хайцентра*. Препарат производят из объединенной плазмы крови, полученной не менее чем от 1000 доноров. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG<sub>1</sub> – 62–74 %, IgG<sub>2</sub> – 22–34 %, IgG<sub>3</sub> – 2–5 % и IgG<sub>4</sub> – 1–3 %. Содержание IgA не превышает 50 мкг/мл. Содержит L-пролин, практически не содержит натрия [16]. Выпу-

скается во флаконах по 5, 10, 20 мл в виде раствора для подкожного введения, содержащего 200 мг/мл.

Таким образом, применение ИГ при различных заболеваниях, сопровождающихся иммунной недостаточностью, а также аутоиммунными нарушениями, – важный компонент комплексного лечения пациентов, позволяющий добиться улучшения клинической симптоматики, а в ряде случаев достичь выздоровления [8].

### Литература

1. *Биовен*. Инструкция по медицинскому применению препарата. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11050\\_21\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11050_21_s.pdf) (дата обращения: 10.04.2023).

2. *Внутривенные иммуноглобулины: механизм действия и возможности клинического применения в педиатрии* / С. А. Мокия-Сербина // *Здоровье ребенка*. – 2016. – № 1(69). – <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

3. *Внутривенные иммуноглобулины, что и когда?* / И. В. Кондратенко, А. Л. Заплатников, А. А. Бологов // *Детская больница. В помощь практикующему врачу (лекции, обзоры)*. – 2010. – № 4. – <https://critical.ru/actual/IT/immunoglobulins.htm>.

4. *Гамманорм*. Инструкция по медицинскому применению препарата. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9645\\_11\\_13\\_16\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9645_11_13_16_i.pdf) (дата обращения: 10.04.2023).

5. *Имунофарм*. Инструкция по медицинскому применению препарата. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21\\_12\\_3211\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_12_3211_s.pdf) (дата обращения: 10.04.2023).

6. *Кювиг*. Инструкция по медицинскому применению препарата. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10796\\_20\\_22\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10796_20_22_s.pdf) (дата обращения: 10.04.2023).

7. *Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств: учеб.-метод. пособ.* / М. К. Кевра, И. В. Василевский, И. Н. Кожанова [и др.]; под общ. ред. М. К. Кевра [и др.]. – Минск: БГМУ, 2020. – 96 с.

8. *Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения* / Н. А. Романенко, С. С. Бессмельцев, А. В. Чечёткин // *Казанский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 98, № 5. – <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

9. *Кудашева, Э. Ю.* Иммунологическая безопасность препаратов иммуноглобулинов человека нормальных для внутривенного введения / Э. Ю. Кудашева, С. А. Лешина, И. Л. Арефьева, А. В. Нечаев, И. В. Борисевич, Е. В. Лебединская, Е. С. Кормщикова // *Иммунология*. – 2017. – Т. 38(6). – С. 307–313. – DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-6-307-313>.

10. *Октагам*. Инструкция по медицинскому применению препарата. <https://www.rceth.by/NDfiles/instr/>

1601\_96\_01\_03\_06\_11\_16\_s.pdf (дата обращения: 10.04.2023).

11. *Опыт применения иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения при аутоиммунных заболеваниях нервной системы в Республике Беларусь* / М. М. Селицкий, В. В. Пономарев, О. В. Линник, Т. В. Хомиченко, И. И. Михневич // *Медицинские новости*. – 2017. – № 10. – С. 26–30.

12. *Панзига*. Инструкция по медицинскому применению препарата. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10683\\_18\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10683_18_i.pdf) (дата обращения: 10.04.2023).

13. *Привиджен*. Инструкция по медицинскому применению препарата. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10365\\_15\\_17\\_20\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10365_15_17_20_i.pdf) (дата обращения: 10.04.2023).

14. *Применение внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике* / Е. А. Латышева, Т. В. Латышева // *Педиатрическая фармакология*. – 2013. – № 10 (1). – С. 26–30. <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

15. *Скувиг*. Инструкция по медицинскому применению препарата. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10975\\_21\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10975_21_s.pdf) (дата обращения: 10.04.2023).

16. *Хайцентра*. Инструкция по медицинскому применению препарата. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10808\\_20\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10808_20_i.pdf) (дата обращения: 10.04.2023).

17. *Durandy, A.* Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms / A. Durandy, S. V. Kaveri, T. W. Kuijpers [et al.] // *Clin Exp Immunol*. – 2009. – Т. 158 (Suppl. 1). – P. 2–13.

### References

1. *Bioven*. Instruction for medical use of the drug. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11050\\_21\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11050_21_s.pdf) (access date: 10.04.2023).

2. *Intravenous immunoglobulins: mechanism of action and possibilities of clinical use in pediatrics* / S. A. Mokiya-Serbina // *Child's health*. – 2016. – № 1(69). <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

3. *Intravenous immunoglobulins, what and when?* / I. V. Kondratenko, A. L. Zaplatnikov, A. A. Bologov // *Children's Hospital. To help the practitioner (lectures, reviews)*. – 2010. – № 4. – <https://critical.ru/actual/IT/immunoglobulins.htm>.

4. *Gammanorm*. Instructions for the medical use of the drug. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9645\\_11\\_13\\_16\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9645_11_13_16_i.pdf) (date of access: 04.10.2023).

5. *Immunofarm*. Instructions for the medical use of the drug. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21\\_12\\_3211\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_12_3211_s.pdf) (date of access: 04.10.2023).

6. *Keovig*. Instructions for the medical use of the drug. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10796\\_20\\_22\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10796_20_22_s.pdf) (date of access: 04.10.2023).

7. *Clinical and pharmacological classification of drugs: textbook.-method. allowance* / M. K. Kevra, I. V. Vasilevsky, I. N. Kozhanova [et al.]; under total ed. M. K. Kevra and others. – M.: BSMU, 2020. – 96 p.

8. *Correction of the immune status of patients with human immunoglobulin for intravenous administration* / N. A. Romanenko, S. S. Bessmeltsev, A. V. Chetkin // *Kazan medical journal*. – 2017. – Т. 98, № 5. – <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

9. *Kudasheva, E. Yu. Immunological safety of normal human immunoglobulin preparations for intravenous administration* / E. Yu. Kudasheva, S. A. Leshina, I. L. Arefieva, A. V. Nechaev, I. V. Borisevich, E. V. Lebedinskaya, E. S. Kormshchikova // *Immunology*. – 2017. – Т. 38(6). – С. 307–313. – DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-6-307-313>.

10. *Octagam*. Instructions for the medical use of the drug. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/1601\\_96\\_01\\_03\\_06\\_11\\_16\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/1601_96_01_03_06_11_16_s.pdf) (date of access: 04.10.2023).

11. *Experience in the use of normal human immunoglobulin for subcutaneous administration in autoimmune diseases of the nervous system in the Republic of Belarus* / M. M. Selitsky, V. V. Ponomarev, O. V. Linnik, T. V. Khomichenko, I. I. Mikhnevich // *Medical News*. – 2017. – № 10. – С. 26–30.

12. *Panziga*. Instructions for the medical use of the drug. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10683\\_18\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10683_18_i.pdf) (date of access: 04.10.2023).

13. *Privigen*. Instructions for the medical use of the drug. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10365\\_15\\_17\\_20\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10365_15_17_20_i.pdf) (date of access: 04.10.2023).

14. *The use of intravenous immunoglobulins in clinical practice* / E. A. Latysheva, T. V. Latysheva // *Pediatric pharmacology*. – 2013. – № 10(1). – P. 26–30. – <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

15. *Skuviga*. Instructions for the medical use of the drug. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10975\\_21\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10975_21_s.pdf) (date of access: 04.10.2023).

16. *Highcenter*. Instructions for the medical use of the drug. [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10808\\_20\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10808_20_i.pdf) (date of access: 04.10.2023).

17. *Durandy, A. Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms* / A. Durandy, S. V. Kaveri, T. W. Kuijpers [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Т. 158 (Suppl. 1). – P. 2–13.

Поступила 18.04.2023 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.3.70>*О. Шахин, М. А. Герасименко, В. Э. Чирак, В. Н. Гурко*

## **ПРОКСИМАЛЬНАЯ ОСТЕОТОМИЯ МАЛОБЕРЦОВОЙ КОСТИ В ЛЕЧЕНИИ МЕДИАЛЬНОГО ГОНАРТРОЗА**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Проксимальная остеотомия малоберцовой кости была предложена как простая и недорогая альтернатива высокой остеотомии большеберцовой кости и одномышечковому эндопротезированию коленного сустава при медиальном гонартрозе. До настоящего времени нет единого мнения относительно механизма воздействия указанной процедуры на патологический процесс. Это исследование посвящено анализу имеющихся данных о преимуществах проксимальной остеотомии малоберцовой кости и для понимания возможных механизмов ее воздействия. Существуют различные мнения авторов публикаций, которые включают теорию неравномерной осадки, теорию количества кортикалов, явление проскальзывания, концепцию конкуренции мышц, теорию динамической дистализации малоберцовой кости. Обсуждены механизмы и предложены будущие направления исследований. Текущая литература, которая в основном состоит из серии случаев, предполагает использование проксимальной остеотомии малоберцовой кости для уменьшения варусной деформации коленного сустава, а также для облегчения симптомов медиального остеоартрита коленного сустава. Однако необходимы более масштабные исследования с длительным сроком наблюдения, чтобы установить преимущества этой процедуры по сравнению с другими установленными методами лечения.*

**Ключевые слова:** *проксимальная малоберцовая остеотомия, медиальный гонартроз, высокая остеотомия большеберцовой кости, одномышечковое эндопротезирование коленного сустава.*

*O. Shahine, M. A. Gerasimenko, V. E. Chyrak, V. N. Gurko*

## **PROXIMAL FIBULAR OSTEOTOMY IN THE TREATMENT OF MEDIAL GONARTHROSIS**

*Proximal fibular osteotomy has been proposed as a simple and inexpensive alternative to high-tibial osteotomy and unicondylar knee arthroplasty. However there is no consensus existing regarding the mechanism by which it acts nor the outcome of this procedure. This study was performed to analyze the available evidence on the benefits of proximal fibular osteotomy and to understand the possible mechanisms in play. There are various mechanisms that are proposed to individually or collectively contribute to the outcomes of this procedure, and include the theory of non-uniform settlement, the too-many cortices theory, slippage phenomenon, the concept of competition of muscles, dynamic fibular distalization theory and ground reaction vector readjustment theory. The mechanisms have been discussed and future directions in research have been proposed. The current literature, which mostly consists of case series, suggests the usefulness of the procedure in decreasing varus deformity as well as improving symptoms in medial osteoarthritis. However, large randomised controlled trials with long-term follow-up are required to establish the benefits of this procedure over other established treatment methods.*

**Key words:** *proximal fibular osteotomy, medial osteoarthritis, high-tibial osteotomy, unicondylar knee arthroplasty.*

Остеоартроз (ОА) коленного сустава является наиболее распространенной формой ОА. В большинстве случаев начало развития патологического процесса происходит в медиальном отделе коленного сустава. Распространенность рентгенологических и клинических проявлений ОА коленного сустава у пожилых людей старше 60 лет оценивается в 37 % и 12 % соответственно [1, 2].

По литературным данным рентгенологические признаки гонартроза 3–4 стадии наблюдались у 34 % женщин и 31 % мужчин в возрасте старше 70 лет [3]. Распространенность составила 27 % у лиц в возрасте до 70 лет и до 44 % у лиц в возрасте старше 80 лет [3]. Среди недавно проведенных исследований распространенность рентгенологических проявлений ОА ( $\geq 2$  степени по Келлгрэну-Лоуренсу (KL)) изучалась в Швеции и составила 25,4 % среди 10 000 пациентов. Было обнаружено, что клинические проявления ОА встречались у 15,4 %, в том числе частые боли в коленях отмечались у 25,1 % этих субъектов [4]. В Южной Корее среди 2289 человек Lee et al. [5] обнаружили, что распространенность ОА коленного сустава составляет 13 %. Установлено, что факторами риска являются возраст старше 65 лет, женский пол, ожирение, артериальная гипертензия, низкая физическая активность.

Распространенность клинической симптоматики остеоартроза коленных суставов с рентгенологическими данными ОА (стадия 2 и выше) среди сельского населения Японии составляла 35,6 % и 26,5 % среди женщин и мужчин соответственно, причем почти все коленные суставы с рентгенологическими проявлениями ОА имели варусную деформацию [6]. Известно, что варусная деформация часто встречается при первичном гонартрозе, частота ее возникновения достигает 63 %, согласно данным Barrett et al. [7].

В настоящее время хирургические методы лечения медиального гонартроза включают высокую вальгизирующую остеотомию большеберцовой кости (НТО), одномышцелковое эндопротезирование коленного сустава (УКА) и тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТКА). Проксимальная остеотомия малоберцовой кости (РФО) или верхняя частичная фибулэктомия – это процедура, которая была предложена относительно недавно для умень-

шения боли в коленном суставе у пациентов с медиальным гонартрозом и используется все большим числом хирургов-ортопедов.

### Материалы и методы

Поиск в PubMed по запросу «проксимальная остеотомия малоберцовой кости» дал 223 результата. Из них 10 исследований были непосредственно связаны с РФО, два из которых были на китайском языке. Аналогичный поиск привел к восьми статьям из Ovid Medline и 10 статьям из Embase, и все они были релевантными. Поиск в Scopus дал 204 результата, восемь из которых были релевантными.

Статьи на языках, отличных от английского, и статьи, сочетающие РФО с другими хирургическими процедурами (например, НТО, УКА), были исключены. В библиографии статей был проведен дальнейший поиск соответствующих исследований. После учета дублирования статей и дублирования результатов поиска было найдено 10 статей, в которых оценивались клинические или биомеханические эффекты РФО при медиальном ОА коленного сустава. Это также включало статьи, в которых использовался термин «верхняя частичная фибулэктомия» вместо «проксимальная остеотомия малоберцовой кости». Все эти статьи были опубликованы в течение последних 5 лет.

Изучены предполагаемые механизмы развития варусной деформации при ОА коленного сустава и механизмы клинического улучшения после РФО. Систематический обзор не проводился, так как исследований долгосрочных исходов РФО было недостаточно.

### Обсуждение

#### *Биомеханика варусного остеоартроза коленного сустава*

С увеличением степени ОА коленного сустава вальгусный угол шейки бедра уменьшается, а латеральное изгибание диафиза бедренной кости увеличивается, уменьшая угол между осью диафиза и мышцелками бедра и смещая механическую ось медиально на бедренном сегменте. Компрессия плато большеберцовой кости приводит к большей нагрузке на медиальный отдел, что, в свою очередь, ведет к деформации медиального мышцелка большеберцовой кости, особенно на ранних стадиях

ОА [8]. Искривление большеберцовой кости начинается с умеренной степени ОА и было обнаружено, что прогрессирование медиального ОА происходит в большей степени из-за медиальной компрессии на плато большеберцовой кости, чем из-за деформации диафиза большеберцовой кости [8].

Сообщается, что определяющими факторами прочности на сжатие и жесткости губчатой кости являются плотность трабекул, трабекулярная архитектура и прочность костного вещества [9]. Первичные трабекулы эпифиза ориентированы перпендикулярно суставной поверхности проксимального отдела большеберцовой кости [9].

Различий в возрастных изменениях и механических свойствах субхондральной губчатой кости медиального и латерального мыщелков большеберцовой кости нет [10]. Однако у женщин резорбция губчатой кости происходит быстрее, чем у мужчин, что подвергает их более высокому риску коллапса метафизарной губчатой кости [11, 12].

В проксимальном отделе большеберцовой кости, которая представляет собой преимущественно губчатую кость, большую часть нагрузки распределяют трабекулы, а не периферический кортикальный слой [9]. Следовательно, возрастная резорбция трабекул в проксимальном отделе большеберцовой кости приводит к риску коллапса. Малоберцовая кость, являясь преимущественно кортикальной костью, при этом не затрагивается остеопорозом.

Hvid проведено исследование о характере распределения нагрузки и прочности проксимального отдела большеберцовой кости [9]. Обнаружено, что нагрузка и, следовательно, прочность кости максимальны в центральном и переднем отделах медиального большеберцового плато, медиальная сторона воспринимает большую нагрузку по сравнению с латеральной.

Толщина кортикального слоя в проксимальном отделе малоберцовой кости с возрастом изменяется минимально, но потеря прочности более значительна в проксимальном отделе большеберцовой кости [13]. Сообщается, что нагрузки, передаваемые на малоберцовую кость, составляют от 6,5 до 16 % от общей нагрузки, приходящейся на нижнюю конечность [14]. Кроме того, нагрузка на малоберцовую кость изменялась в зависимости от по-

ложения голеностопного и подтаранного суставов. Максимальная нагрузка на малоберцовую кость возникает при полном тыльном сгибании голеностопного сустава и полной пронации подтаранного сустава [14]. Все приведенные выше исследования показывают, что нагрузка через малоберцовую кость относительно хорошо сохраняется с возрастом, и малоберцовая кость способствует поддержке латеральной колонны проксимального отдела большеберцовой кости.

#### *Характер износа при остеоартрозе коленного сустава*

Важно понимать нормальные модели изменений коленного сустава при ОА, поскольку проксимальная остеотомия малоберцовой кости направлена на то, чтобы обратить эти изменения вспять. В коленных суставах с нормальным положением и интактной передней крестообразной связкой (ПКС) износ гиалинового хряща обычно наблюдается в переднемедиальной части медиального отдела [15] и заднелатеральной части латерального отдела [16]. Характер износа соответствует характеру нагрузки на суставные поверхности проксимального отдела большеберцовой кости, описанному выше Hvid [9].

В коленных суставах с дефектом передней крестообразной связки область изнашивания гиалинового хряща шире в медиальном отделе и затрагивает заднюю часть медиального отдела. Варусная деформация была значительно выше в коленном суставе с дефицитом ПКС, а тяжесть деформации не влияла на характер износа колена [15], независимо от целостности ПКС.

#### *Происхождение проксимальной малоберцовой остеотомии*

Первое сообщение о том, что фибуэктомиа приводит к снижению давления в медиальном компартменте и увеличению давления в латеральном компартменте коленного сустава было сделано Yazdi et al. [17] в 2014 г. Коллектив авторов исследовал силы реакции суставов на трупных коленных суставах после фибуэктомии по другим причинам. К примеру, резекция малоберцовой кости по поводу несращения большеберцовой кости, резекция опухоли малоберцовой кости, забор трансплан-

тата малоберцовой кости и т. д. Авторы предположили, что выполнение фибулэктомии наряду с периартикулярной остеотомией коленного сустава может оказывать защитное действие за счет снижения давления на коленный сустав.

#### Обоснование проксимальной малоберцовой остеотомии

Вероятно, клинико-рентгенологический эффект проксимальной остеотомии малоберцовой кости обусловлен взаимодействием многих механизмов. Мы обсудим каждый из них ниже.

**Теория неравномерной «осадки».** Слово «осадка» заимствовано из области архитектуры, где наблюдается явление постепенного опускания после возведения сооружения [20]. Было обнаружено, что плотность костного вещества малоберцовой кости выше, чем у медиального плато большеберцовой кости. При остеопорозе опора латерального большеберцового плато на малоберцовую кость не позволяет латеральной стороне «оседать», создавая варусную деформацию. Это было названо неравномерной осадкой [20]. При «оседании» медиальной стороны происходит боковое соскальзывание мыщелка бедренной кости медиально при ходьбе и занятиях спортом, что усугубляет неравномерную осадку из-за чрезмерных нагрузок на медиальную сторону [18].

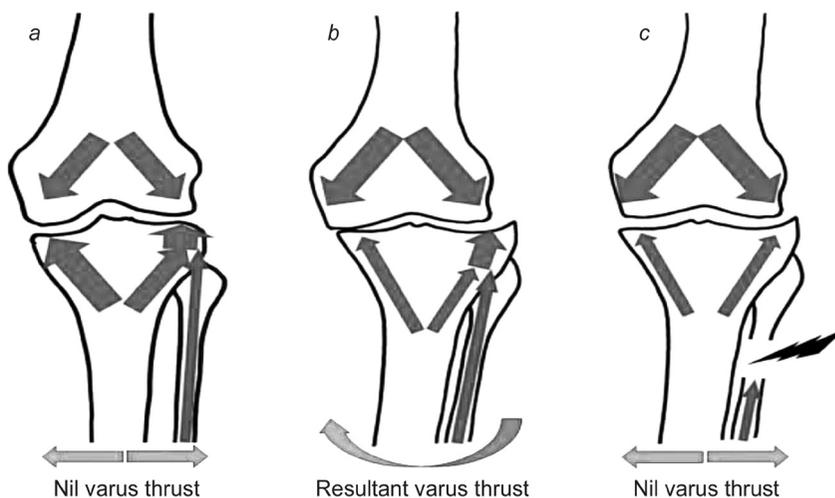
Обоснование PFO заключается в том, что при удалении этой опоры малоберцовой кости латеральная сторона большеберцового плато «оседает», равномерно нагружая проксимальный отдел большеберцовой кости и приводя

к коррекциварусной деформации коленного сустава, тем самым облегчая симптомы и уменьшая деформацию.

В клинических исследованиях было обнаружено, что варусная деформация уменьшилась после PFO [18, 19, 24]. Когда непрерывность малоберцовой кости нарушается, нагрузки на латеральную колонну проксимального отдела большеберцовой кости увеличиваются, что приводит к «оседанию» на латеральной стороне [21, 24] (рисунок).

Значение «оседания» было изучено Dong et al. [20] и было обнаружено, что он отрицательно связан с тазобедренным и коленным углом НКА (Hip-knee angle) и положительно связан с KL-Оценкой (Kellgren and Lawrence grade) OA коленного сустава. Величина осадки определялась как расстояние от самой нижней точки медиального мыщелка большеберцовой кости в переднезадней проекции коленного сустава от перпендикуляра, проведенного через самую высокую точку латерального мыщелка большеберцовой кости [20] к механической оси большеберцовой кости. Было обнаружено, что варусное отклонение увеличивает прогрессирование гонартроза [25]. Чем больше варус, тем больше шансов на прогрессирование, и, следовательно, уменьшение варуса с помощью PFO снижает прогрессирование OA.

**Теория большого количества кортикалов.** Другая теория заключается в том, что медиальный мыщелок поддерживается одним кортикальным слоем костной ткани, тогда как латеральный мыщелок поддерживается одним



Иллюстрация, демонстрирующая распределение нагрузки в коленном суставе. Стрелки, направленные вниз, показывают нагрузку на мыщелки бедра. Стрелки, направленные вверх, показывают нагрузку на медиальный и латеральный мыщелки большеберцовой кости и малоберцовую кость (a – нормальное колено, b – варусное колено, c – после проксимальной остеотомии малоберцовой кости (PFO))

кортикальным слоем большеберцовой кости и двумя кортикальными слоями малоберцовой кости, что затрудняет балансировку нагрузки, когда медиальная сторона коллапсирует в коленном суставе с варусной деформацией и интактной малоберцовой костью [22] (рисунок).

На рисунке показаны нагрузки на проксимальный отдел большеберцовой кости и малоберцовую кость в нормальном коленном суставе (a), варусном коленном суставе (b) и после PFO (c). A – нормальное колено – медиальная нагрузка на большеберцовую кость и совокупная латеральная нагрузка (большеберцовая + малоберцовая) равны друг другу (обозначены стрелками одинакового размера), следовательно, нет варусного или вальгусного толчка; с – более старое колено с артритом – возрастная резорбция трабекул в большеберцовой кости вызывает снижение несущей способности большеберцовой кости (обозначено стрелками меньшего размера). Малоберцовая кость, будучи кортикальной костью, не подвержена трабекулярной резорбции. Следовательно, результирующая нагрузка выше на латеральной стороне и слабее на медиальной стороне, что приводит к коллапсу трабекул на медиальной стороне и, следовательно, к варусной деформации; С – колено после PFO – трабекулярная плотность и, следовательно, несущая способность медиального и латерального мышечков большеберцовой кости равны. Латеральный опорный эффект малоберцовой кости прерывается хирургическим путем, тем самым устраняя варусную деформацию.

**Феномен соскальзывания.** После развития варусной деформации из-за неравномерной усадки мышечков большеберцовой кости бедренная кость соскальзывает в медиальную сторону, что видно на обзорных рентгенограммах пациентов с медиальным гонартрозом. Это явление называется венечным большеберцово-бедренным подвывихом или феноменом скольжения.

#### *Концепция конкуренции мышц*

Huang et al. [26] предположили, что существует конкуренция мышц между двуглавой мышцей бедра и малоберцовыми мышцами после высокой остеотомии малоберцовой кости. Он обнаружил, что мышечная активность увеличилась в длинной головке двуглавой мышцы бедра и уменьшилась в длинной малоберцовой

мышце на стороне, оперированной сразу после высокой остеотомии малоберцовой кости. Это объясняет немедленное улучшение угла НКА (Hip knee angle) от более варусного до более нейтрального сразу после высокой остеотомии малоберцовой кости. Этот вывод является важным и объясняет немедленное облегчение боли после операции, поскольку нельзя ожидать, что коррекция угла будет очевидной сразу после резекции малоберцовой кости.

**Теория динамической дистализации малоберцовой кости** Qin et al. [27] в своем проспективном исследовании 67 PFO обнаружили, что значительное клиническое улучшение после операции было пропорционально степени дистализации малоберцовой кости и углу наклона проксимального большеберцово-малоберцового сустава. Авторы предполагают, что после PFO проксимальный отдел малоберцовой кости больше не подвергался сжимающим силам передачи веса от дистального отдела малоберцовой кости. Однако мышцы, прикрепленные к проксимальному отделу малоберцовой кости, такие как камбаловидная и длинная малоберцовая мышцы, тянули головку малоберцовой кости в дистальном направлении, и сила растяжения одновременно передавалась от головки малоберцовой кости на латеральный мышечлок бедренной кости, тем самым расширяя латеральную суставную щель. Эта теория была подтверждена тем фактом, что чем больше дистальное смещение головки малоберцовой кости, тем лучше была коррекция варусной деформации и тем значительнее облегчение клинической симптоматики.

#### *Хирургическая техника проксимальной остеотомии малоберцовой кости*

В отличие от высокой остеотомии большеберцовой кости хирургические методы остеотомии малоберцовой кости более ограничены. Различные доступы использовались для резекции сегмента малоберцовой кости на 6–10 см ниже головки малоберцовой кости.

Huang X. и др. [26] рекомендуют удаление 1-сантиметрового сегмента малоберцовой кости на расстоянии 7–8 см от головки малоберцовой кости путем доступа к нему через межмышечное пространство между длинным разгибателем пальцев и длинной малоберцовой мышцей/короткой малоберцовой мышцей под местной анестезией. Другие использова-

ли доступ между малоберцовой и камбаловидной мышцами и удаляли 2-сантиметровый сегмент на 6–10 см ниже головки малоберцовой кости [20, 30].

На хирургический подход в первую очередь должны влиять ход общего малоберцового нерва и усилия по минимизации повреждения нерва или его ветвей. Соответственно, выбор хирургического доступа к малоберцовой кости и зона резекции малоберцовой кости имеют первостепенное значение.

В исследованиях остеотомии малоберцовой кости, сопровождающей остеотомию высокой большеберцовой кости, было показано, что наиболее безопасно иссекать малоберцовую кость из дистальной половины. В этой зоне на стыке проксимальных двух третей и дистальной трети малоберцовой кости наблюдалась наименьшая частота паралича малоберцового нерва без ущерба для стабильности голеностопного сустава [31, 32].

Когда необходима остеотомия в проксимальной половине, ее следует выполнять через разрез кзади от коронарной плоскости, чтобы избежать поражения малоберцового нерва и его ветвей, находящихся кпереди от коронарной плоскости [32].

В настоящее время неясно, дает ли резекция проксимального отдела малоберцовой кости какие-либо преимущества по сравнению с резекцией малоберцовой кости из дистальной половины у пациентов, перенесших изолированную остеотомию малоберцовой кости по поводу медиального гонартроза.

### Результаты

В литературных источниках сообщалось об увеличении вальгусного отклонения коленного сустава на 5° после проксимальной остеотомии малоберцовой кости через 1 год. Huang W. и др. изучали изменения походки после этой процедуры и сообщили об увеличении отведения бедра на 5–7° и 5–8° наружной ротации бедра через 3 месяца после операции [21]. Дистальное смещение бедренной кости также увеличилось на 2–10 мм. Хотя это в некоторой степени полезно для коррекции варусной деформации, варусная деформация должна быть вызвана деформацией проксимального отдела большеберцовой кости, а не дистального отдела бедренной кости [21].

Рентгенограммы через 1 год показали увеличение вальгусного отклонения коленного сустава и улучшение состояния медиальной суставной щели в сообщениях многих авторов [21, 27]. Механизм, с помощью которого эти изменения происходят после PFO, не ясен, но теории обсуждались ранее.

Wang X. и др. [24] сообщили о результатах лечения 46 пациентов, перенесших PFO (Proximal fibular osteotomy), с последующим наблюдением в течение 12 месяцев. Послеоперационных осложнений не выявлено, продолжительность операции  $32 \pm 9$  мин. Облегчение боли наблюдалось у всех 46 пациентов со значительным снижением оценки по визуальной аналоговой шкале (VAS) и улучшением подшкалы колена и функции по шкале Американского общества коленного сустава. При заключительном осмотре рентгенограммы показали увеличение медиальной суставной щели и явную коррекцию варусной деформации нижней конечности у восьми пациентов.

Liu B. и соавт. сообщили о 84 пациентах, перенесших 111 PFO (Proximal fibular osteotomy) с последующим наблюдением в течение 1 года. Это одна из крупнейших серий исследований, о которых сообщалось, с точки зрения числа пациентов. Большинство составляли женщины (94 коленных сустава), средний возраст  $59 \pm 8,8$  лет; в 94 случаях степень KL (Kellgren and Lawrence grade) составляла 3 или 4. Рентгенологические оценки включали степень KL (Kellgren and Lawrence) угол НКА (Hip-knee angle) и СР (condyle plateau angle), ширину суставной щели и величину «осадки». Авторы пришли к выводу, что факторами, влияющими на послеоперационный клинический исход после PFO, были клиническая оценка по шкале Knee Society Score (KSS), угол СР (мышцелковоплато) и медиальная ширина суставной щели. Факторы, влияющие на функциональный результат, включали возраст, баллы по VAS (Visual analog score) и KSS (Knee society score), угол НКА (Hip-knee angle) и расчетное значение. В качестве объективных рентгенологических данных можно использовать угол НКА и расчетное значение в качестве важной основы для отбора пациентов для PFO. Они также обнаружили, что вероятность функциональной удовлетворенности увеличивается на 7 % с каждым годом увеличения возраста [30].

Utomo D. N. и др. изучали исходы PFO у 15 пациентов с гонартрозом 4-й стадии. Средний возраст составил  $61 \pm 8$  лет. Рентгенологическая оценка включала стадию ОА, тибioфemorальный угол, соотношение суставных щелей (соотношение медиальной и латеральной щелей). Исходы оценивались с использованием шкалы оценки результатов травмы колена и остеоартрита (KOOS – оценка боли, оценка симптомов, оценка повседневной активности (ADL), спорта и качества жизни (QOL)), краткой формы (SF)-12 и Оксфордской шкалы коленного сустава, а также вышеуказанных рентгенологических параметров. Авторы сообщили об улучшении всех показателей и рентгенологических параметров. Однако, они не проводили статистических исследований для оценки значимости своих результатов [33].

Yang Z. Y. и др. сообщили о результатах PFO у 110 пациентов, в том числе 76 женщин. Средний возраст составил 59,2 года, а средний период наблюдения – 49,1 месяца (24–189 месяцев). Исходами оценивались рентгенографические параметры, включая бедренно-большеберцовый угол FTA (Femoro-tibial angle) и суставную щель. Вторичными критериями исхода были оценка по VAS, возраст, пол, тяжесть ОА и KSS. При заключительном осмотре было отмечено значительное снижение FTA, латеральной суставной щели и оценки по VAS, а также увеличение медиальной суставной щели и KSS. У четырех пациентов после операции было онемение в ноге (у двух пациентов с CPN (Общий малоберцовый нерв) и у двух повреждений поверхностного малоберцового нерва), и все они разрешились в период от 3 до 10 месяцев. У шестнадцати пациентов была слабость, но все они вернулись к норме к 4 неделям [18].

Zou G. и др. в своем проспективном сравнительном исследовании между 40 пациентами с PFO и 52 пациентами с НТО по поводу одностороннего варусного ОА коленного сустава обнаружили значительное сокращение времени операции, периоперационного кровотечения, времени до полной нагрузки, оценки боли по VAS, FTA (Феморо-тибиального угла) и осложнения и значительное увеличение оценки Японской ортопедической ассоциации в группе PFO (Proximal fibular osteotomy). Хотя авторы заключают, что краткосрочные и долгосрочные хирур-

гические эффекты PFO при варусном остеоартрите коленного сустава превосходят эффекты НТО (High tibial osteotomy); они рекомендуют НТО при выраженной варусной деформации коленных суставов [34].

#### *Прогностические факторы для лучшего результата после проксимальной малоберцовой остеотомии*

Liu B. и др. в своем исследовании определили, какие факторы повлияли на исход после PFO. Они пришли к выводу, что пациенты с почти нормальным углом НКА (Hip-knee angle) показали лучшие результаты в отношении функции сустава, что может быть связано с тем, что PFO может только частично исправить варусную деформацию плато большеберцовой кости. У пациентов с более высоким углом НКА, указывающим на тяжелый ОА, где также часто наблюдается деформация мыщелка бедра, PFO не был эффективен. Для данной варусной деформации пациенты с более высоким значением усадки чувствовали себя лучше после PFO. Это можно объяснить тем, что чем выше величина осадки, тем значительнее эффект латеральной поддержки малоберцовой кости и тем лучше исход PFO (Proximal fibular osteotomy). В то время как дооперационный KSS был единственным независимым фактором, связанным с клинической удовлетворенностью пациентов, угол НКА (Hip-knee angle) и значение осадки были радиологическими факторами, которые, как было установлено, были независимыми факторами, связанными со значительным функциональным улучшением. Авторы рекомендовали использовать угол НКА и расчетное значение для отбора пациентов [30].

#### **Осложнения**

Сообщалось о параличе малоберцового нерва после проксимальной остеотомии малоберцовой кости из-за близости нерва к проксимальному отделу малоберцовой кости. Yang Z. Y. и др. [18] сообщили о параличе поверхностного малоберцового нерва в 1,8 % случаев и в 1,8 % случаев паралича поверхностного малоберцового нерва, которые полностью выздоравливали между 3 и 10 месяцами. Они также сообщили, что около 14,5 % имели слабость, которая нормализовалась в течение 4 недель.

В одном из исследований изучался риск повреждения CPN (Commonperonealnerve) при остеотомии малоберцовой кости в сочетании с НТО и было обнаружено, что разветвление CPN и иннервация мышц происходят в проксимальном отделе нерва, а максимальный риск повреждения CPN возникает при резекции малоберцовой кости в проксимальном отделе на протяжении 15 см (24 % по сравнению с 3 % при проведении в дистальной половине). Они рекомендовали остеотомию в дистальной половине малоберцовой кости, чтобы избежать этого осложнения. Но для того, чтобы PFO была эффективной, было обнаружено, что уровень остеотомии, который был наиболее эффективным, находился между 6 и 10 см от проксимального конца малоберцовой кости. Остеотомия ниже этого уровня не может разгрузить латеральное плато большеберцовой кости, поэтому следует соблюдать осторожность, чтобы избежать повреждения нерва [32].

Другой рекомендацией является выполнение доступа кзади от коронарной плоскости, так как подход к малоберцовой кости кпереди от коронарной плоскости увеличивает вероятность повреждения нерва [32]. Наблюдение заключалось в том, что иннервация длинного разгибателя большого пальца стопы (EHL-extensor hallucis longus) была нарушена в некоторых случаях, поскольку существует тенденция к иннервации этой мышцы отдельными одиночными или множественными небольшими ветвями,

которые берут начало проксимально [32, 35]. Установлено, что он постоянно выделяется на 9 см ниже головки малоберцовой кости [31]. При вовлечении только EHL (extensor hallucis longus) длинного разгибателя большого пальца стопы прогноз лучше, чем при сопутствующей сенсорной потере. Восстановление задерживается, если есть потеря чувствительности, связанная со слабостью EHL [31]. Одной из причин повышенного риска поражения этих нервов является снижение подвижности нервов, поскольку они связаны с надкостницей большеберцовой кости соединительной тканью [36]. При отведении следует соблюдать осторожность, чтобы избежать тракции или прямого повреждения этого нерва [37].

Проксимальная остеотомия малоберцовой кости представляется привлекательным вариантом при медиальном остеоартрозе коленного сустава. Литературные данные ограничиваются небольшими сериями случаев и сообщают о хороших результатах лечения боли, включая коррекцию варусной деформации при медиальном гонартрозе. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить место PFO в алгоритме лечения медиального гонартроза, прежде чем его можно будет рекомендовать для рутинного клинического использования.

*Со списком используемой литературы можно ознакомиться в редакции.*

*Поступила 15.03.2023 г.*

*А. Р. Аветисов, А. Н. Стожаров, Л. М. Шевчук*

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ЛУНИНЕЦКОГО РАЙОНА БРЕСТСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2015–2019 ГОДЫ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Сформирована группа лиц, проживающих на загрязненных  $^{137}\text{Cs}$  территории Лунинецкого района Брестской области, а также база данных, включающая основные идентификационные показатели. Проведен расчет и оценка годовых эффективных доз внутреннего облучения по результатам 58 809 измерений, полученных с помощью спектрометра излучений человека (СИЧ) в изучаемой когорте за 5-летний период с 2015 по 2019 годы, а также расчет дополнительных показателей в сформированной когорте.*

*Установлено, что дозы внутреннего облучения представляют собой сумму двух распределений. Обнаружено, что 83,3 % измерений СИЧ формируют основную моду бимодального распределения, приближающуюся в частотном распределении к нормальному распределению и отличающейся, преимущественно, гендерными и возрастными особенностями формирования дозы внутреннего облучения. Вторая мода распределения данных отличается существенно более высокими значениями дозы внутреннего облучения, а также распределением дозы по полу, возрасту и некоторым другим параметрам.*

**Ключевые слова:** *цезий-137, возраст, пол, внутреннее облучение.*

*A. Avetisov, A. Stozharov, L. Shevchuk*

## STATISTICAL ANALYSIS OF INTERNAL EXPOSURE DOSE TO POPULATION IN LUNINETSKY DISTRICT OF BREST REGION FOR 2015–2019

*We formed the database which included the main identification indicators about people living in the  $^{137}\text{Cs}$ -contaminated territory (Luninets district, Brest region). The calculation and assessment of annual effective doses from internal exposure was carried out based on the results of 58 809 measurements. We were using the human radiation spectrometer (HRS) to make measurements in the formed cohort during 5 years (from 2015 till 2019).*

*We found that internal exposure doses are the sum of two distributions. 83.3 % of HRS measurements form the main mode of the bimodal distribution. It is close to the normal distribution and different in gender and age features of internal exposure dose formation. The second mode of data distribution is different in significantly higher values of the internal doses and some other parameters like a sex and age.*

**Key words:** *Cesium-137, age, gender, internal exposure.*

Оценка влияния радиоэкологической обстановки на здоровье населения является одним из важнейших направлений в гигиенических и эпидемиологических исследованиях. Известно, что на разных этапах радиационной аварии (раннем, промежуточном

и восстановительном) применяются различные в практической реализации, но схожие по конечным целям мероприятия, обеспечивающие радиационную защиту населения. Критерии для принятия решения и связанные с ними нормативные документы также претерпели изме-

нения за прошедшие годы с момента аварии на ЧАЭС. Эти изменения носили эволюционный характер и ключевым фактором для принятия решений о защите являлась доза облучения человека, которая складывается из дозы внутреннего и внешнего облучения. Если на раннем этапе аварии доза внутреннего облучения могла складываться за счет пяти возможных путей поступления (ингаляционного, энтерального, парентерального, транскутанного и трансплацентарного), то сегодня очевидно, что основным путем поступления радионуклидов является энтеральный тип поступления радионуклидов в организм человека, определяемый потреблением  $^{137}\text{Cs}$  с продуктами питания. Через 35 лет после Чернобыльской аварии ингаляционная компонента дозы внутреннего облучения в 30-километровой зоне в условиях тушения пожаров не превышает 0,1 мЗв/год [1], что позволяет исключить данный компонент дозы из расчетов для населения. Исследования трансплацентарного пути воздействия [2–4] постепенно развиваются, но охватывают лишь относительно небольшую часть населения.

Изменение радиозоологической обстановки в постчернобыльский период сначала происходило достаточно быстро, что отражалась в соответствующих мероприятиях и документах раннего, промежуточного и восстановительного периодов. В то же время сам восстановительный период претерпевал эволюционные изменения, что логически связано как с распадом короткоживущих изотопов, так и постепенному изменению качественных и количественных показателей миграции радионуклидов в почве, и, как следствие, в системе «почва – продукты питания» [5, 6]. В этой связи сегодня на первое место выходит анализ доз внутреннего облучения преимущественно за счет потребления нутриентов.

Прямые измерения содержания  $^{137}\text{Cs}$  в организме лиц, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, де-факто являются «золотым стандартом» для расчета и последующей оценки доз внутреннего облучения населения. Использование существующих данных о радиационно-экологической обстановке, особенностях проживания населения и данных, полученных с помощью спектрометра излучений человека (СИЧ) позволяют достаточно точно охарактеризовать тенденции формирования доз внутреннего облучения и потенциальных

рисков здоровью населения. В последующем эти данные могут стать основой разработки вполне определенных моделей для оценки доз и рисков облучения населения, что позволит рационально распределить ресурсы профилактических мероприятий с целью защиты здоровья населения. В этом случае становится крайне важной и актуальной разработка адекватных моделей с последующей корректировкой данных по результатам СИЧ-радиометрии.

Известно, что проблема корректной статистической обработки данных является одной из ключевых в любом научном исследовании. Благодаря постоянному развитию математического аппарата статистических исследований и возможностей компьютерных технологий обработки данных появляются как новые инструменты анализа данных, так и возможности обработки больших массивов данных.

Нами был проведен статистический анализ данных более чем 58 000 измерений доз внутреннего облучения по результатам измерений активности  $^{137}\text{Cs}$  в организме жителей Лунинецкого района Брестской области с помощью СИЧ, осуществленных в период с 2015 по 2019 годы.

**Цель:** изучить особенности статистического распределения данных измерений СИЧ у жителей Лунинецкого района Брестской области.

**Задачи:** изучить общие закономерности и особенности статистического распределения данных, а также их зависимость от возраста, пола, плотности загрязнения территории  $^{137}\text{Cs}$  и некоторых других факторов.

### Материалы и методы

Использованы данные 58 809 измерений СИЧ в Лунинецком районе за 2015–2019 годы, полученные от центральной районной больницы Лунинецкого района в рамках договора о сотрудничестве. Расчет дополнительных показателей и предварительная математическая обработка результатов проводились с помощью программы MS Excel, статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statsoft Statistica 12. Расчет годовой эффективной дозы внутреннего облучения проводился в соответствии с инструкцией по применению [7].

**Результаты и обсуждение.** Описательная статистика измерений и расчетов годовой эффективной дозы внутреннего облучения (ГЭД)

Таблица 1. Меры центральной тенденции дозы внутреннего облучения

Показатель	N	Среднее арифметическое	Среднее геометрическое	Медиана	Мода
ГЭД (мЗв/год)	58 809	0,0118	0,00876	0,00704	0,00638

с помощью СИЧ показала, что данные распределены весьма необычно (таблица 1).

Обнаружено, что меры центральной тенденции для годовой эффективной дозы внутреннего облучения (ГЭД) существенно отличаются. Так, среднее значение ГЭД существенно отличается от среднего геометрического (в 1,35 раза), медианы (в 1,68 раз). Можно заметить, что среднее значение в 1,85 раз превышает значение моды. Эти факты указывают на выраженную ненормальность распределения данных, невзирая на то, что число измерений приближается к 60 тысячам. В то же время известно [8, 9], что большие массивы однотипных данных согласно центральной предельной теореме статистики должны стремиться к среднему значению в генеральной совокупности вне зависимости от типа распределения данных. Этот факт может указывать либо на аналогичный характер распределения в генеральной совокупности, а именно базе данных всех измерений СИЧ в Республике Беларусь, либо о специфических особенностях распределения данных измерений в Лунинецком районе, что, с учетом большого числа измерений, маловероятно. Дополнительный статистический анализ данных, а именно показатели меры изменчивости ГЭД (таблица 2) подтвердил, что распределение данных измерений с помощью СИЧ у жи-

телей Лунинецкого района за 5-летний период существенно отличается от нормального.

Можно заметить, что максимальное значение ГЭД и его верхний квартиль отличаются в 967 раз. Необычность распределения данных подтверждается также необычайно высокими значениями асимметрии и эксцесса. Эти факты также указывают на то, что распределение данных ГЭД у лиц, проживающих в Лунинецком районе Брестской области существенно отличается от нормального распределения. Известно, что если предположение о нормальности распределения сомнительно, то дальнейшая интерпретация результатов и выводы без надлежащего контроля этого предположения могут быть ненадежными или недействительными [10]. В этой связи на каждом этапе исследования нами были проведены соответствующие тесты. Общее графическое представление распределения данных, их оценка с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова и Лилиефорса, а также графическое представление распределения этих данных подтвердили выраженные отличия от нормального распределения (рисунки 1, 2).

Из литературных источников, посвященных анализу данных измерений СИЧ [11, 12] известно, что результаты могут представлять собой логнормальное или сумму логнормальных

Таблица 2. Меры изменчивости данных ГЭД

Показатель	Min	Max	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартное отклонение	Асимметрия	Эксцесс
ГЭД (мЗв/год)	0,00376	8,0568	0,0064	0,00833	0,0395	149,05	29566

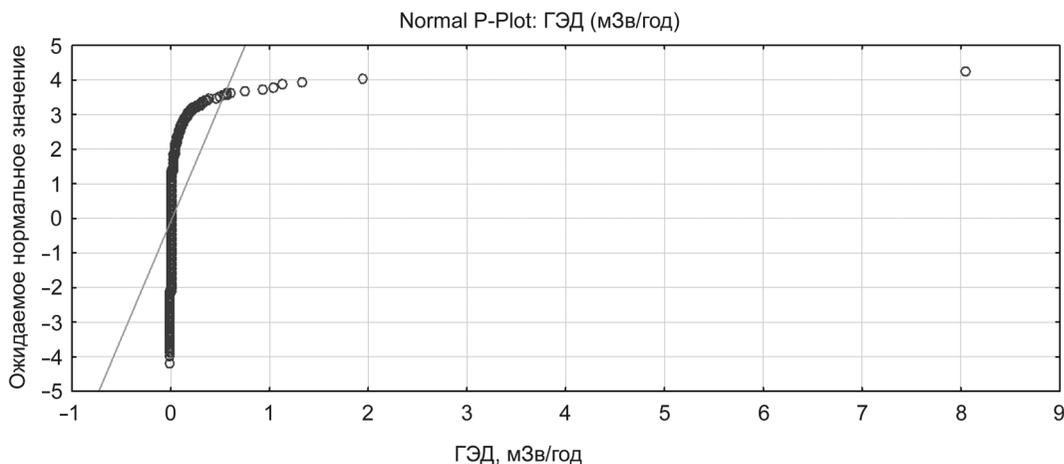


Рисунок 1. График нормальной вероятности распределения данных

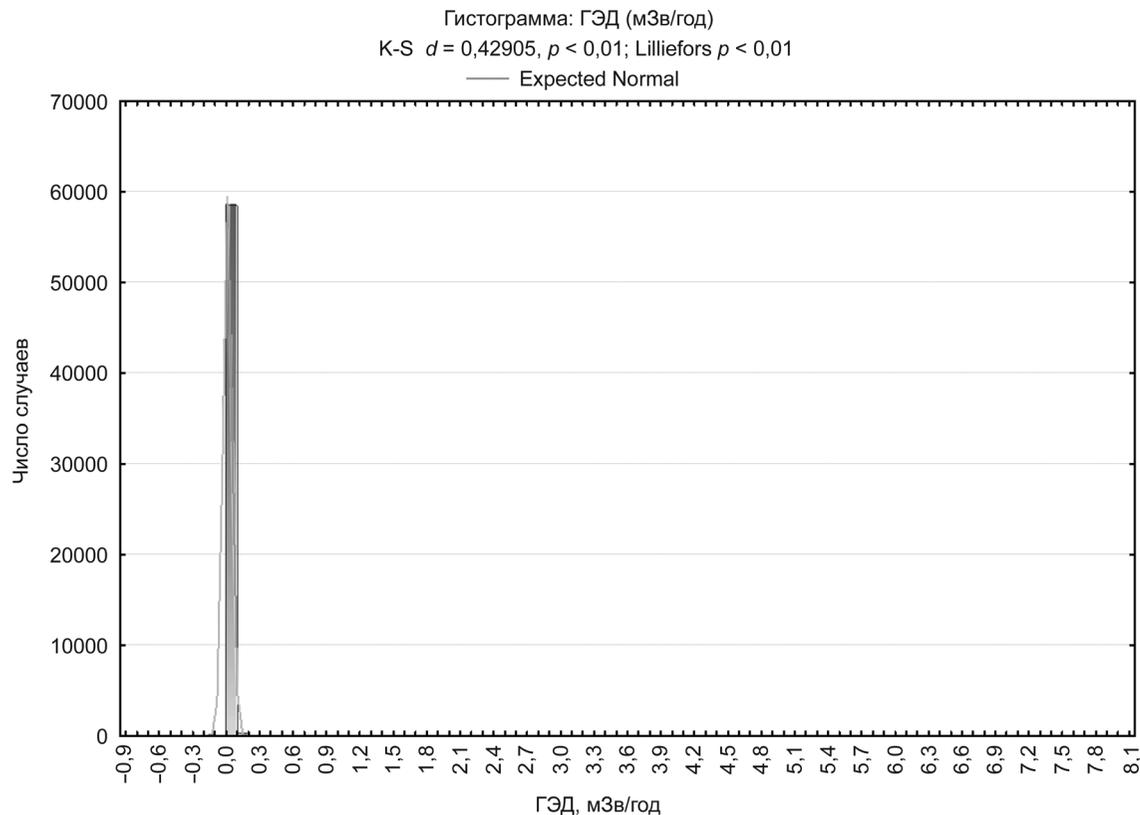


Рисунок 2. Гистограмма распределения данных с тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса

распределений. С целью проверки этого предположения для данных по Луинецкому району Брестской области нами было проведено логарифмирование значений ГЭД, выраженных в мкЗв/год для удобства восприятия информации, т. к. логарифм доз, выраженных с мЗв/год находится преимущественно в отрицательном диапазоне значений. Описательная статистика логарифмирования данных представлена в таблице 3, гистограмма частот распределения данных представлена на рисунке 3.

Из приведенных данных очевидно, что присутствует не только выраженная асимметрия, но и бимодальность распределения данных, что требует отдельного тщательного изучения. Попытка разделения данных по какому-либо очевидному признаку (пол, возраст, населенный пункт, год измерения) также не изменили общую картину бимодальности распределения логарифма ГЭД.

Учитывая известные типы распределений больших наборов данных, очевидную графическую выраженность границ мультимодальных

распределений и, как следствие, низкую возможность значимости математической суммы распределений между первой и второй модами распределений, нами на основании статистического анализа данных было произведено разделение бимодального распределения данных на два одномодальных распределения с целью их дальнейшей сравнительной оценки.

Оценка частотного распределения первой моды распределения данных показала, что и ГЭД, и логарифм ГЭД графически приближаются к нормальному распределению, но не проходят соответствующие тесты Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса (рисунок 4). Анализ данных для отдельных возрастных групп показал, что лишь в группе детей в возрасте 1–2 года распределение данных ГЭД проходит тест на нормальность распределения, что, вероятно, связано с относительной однотипностью пищевого рациона в данном возрастном периоде.

Оценка частотного распределения второй моды распределения данных показала, что

Таблица 3. Описательная статистика Логарифма ГЭД

Показатель	N	Среднее	Медиана	Min	Max	Стд. откл.	Асимметрия	Эксцесс
Логарифм от ГЭД в мкЗв/год	58 809	2,169	1,951	1,008	8,99	0,585	2,3481	6,074

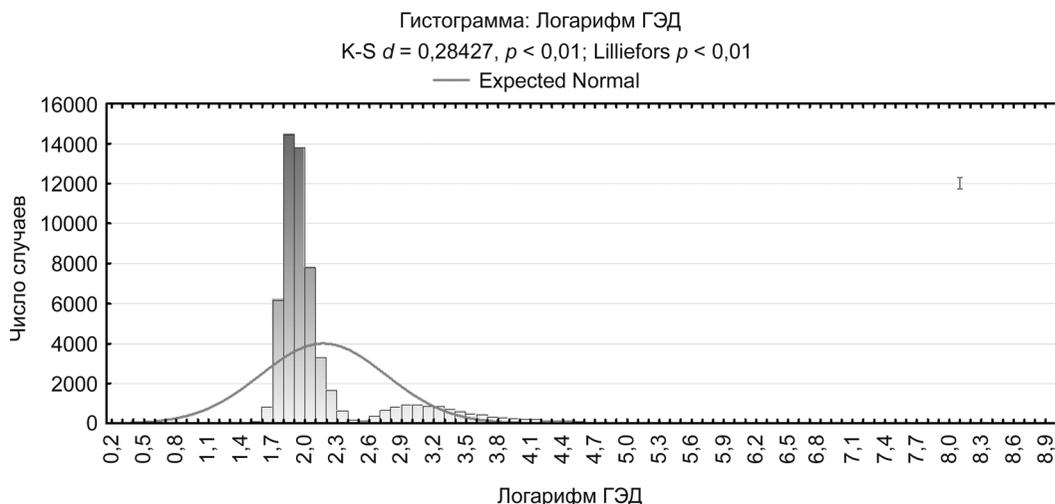


Рисунок 3. Гистограмма частот распределения логарифма ГЭД в мкЗв/год

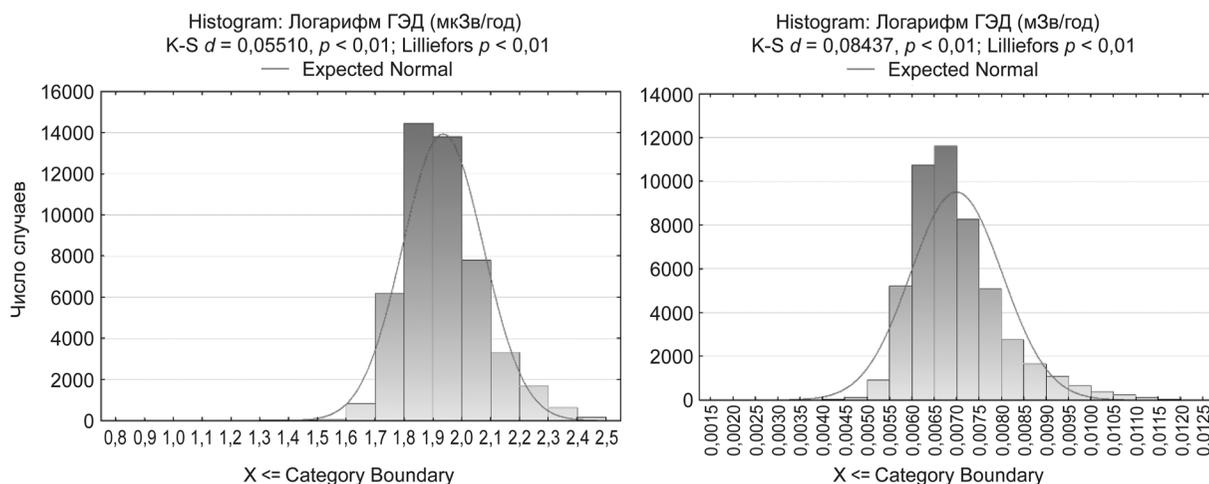


Рисунок 4. Гистограммы частотного распределения логарифма ГЭД (слева) и ГЭД (справа) для первой моды распределения данных с тестом на нормальность распределения

и ГЭД, и логарифм ГЭД обладают довольно выраженными отклонениями от нормальности с длинными правыми хвостами распределения (рисунок 5). Так, 95 % данных ГЭД находится в диапазоне от 0,012 до 0,083 мЗв/год, что отличает минимум и максимум в 6,9 раз, в то время как оставшиеся 5 % значений без учета экстремума в 8,05 мЗв/год, находятся в диапазоне 0,083–1,96, что отличает абсолютные значения в 23,6 раза. Это существенно контрастирует с первой модой распределения данных, представленной на рисунке 4, где практически отсутствует правый хвост распределения данных.

Подобные результаты свидетельствуют о необходимости дополнительного глубокого анализа полученных данных, т. к. причины могут быть мультифакторными, т. е. связанными как с необходимостью анализа неопределенно-

стей результатов измерений, так и, возможно, с особенностями лиц, формирующую указанную когорту и составляющую 16,7 % данных от 58809 измерений, произведенный в период с 2015 по 2019 годы.

На следующем этапе исследования нами предпринята попытка сравнительной оценки распределения данных в каждом распределении. Оценка распределения эффективных доз внутреннего облучения по годам показала прогрессивное и достоверное снижение ГЭД в первом распределении и отсутствие выраженных тенденций для ГЭД во втором (рисунок 6).

Можно заметить, что кроме существенных отличий в абсолютных значениях ГЭД, в первом пике распределения данных наблюдаются значительно менее выраженные отличия между средними значениями и медианой в сравнении со вторым пиком распределения, а также

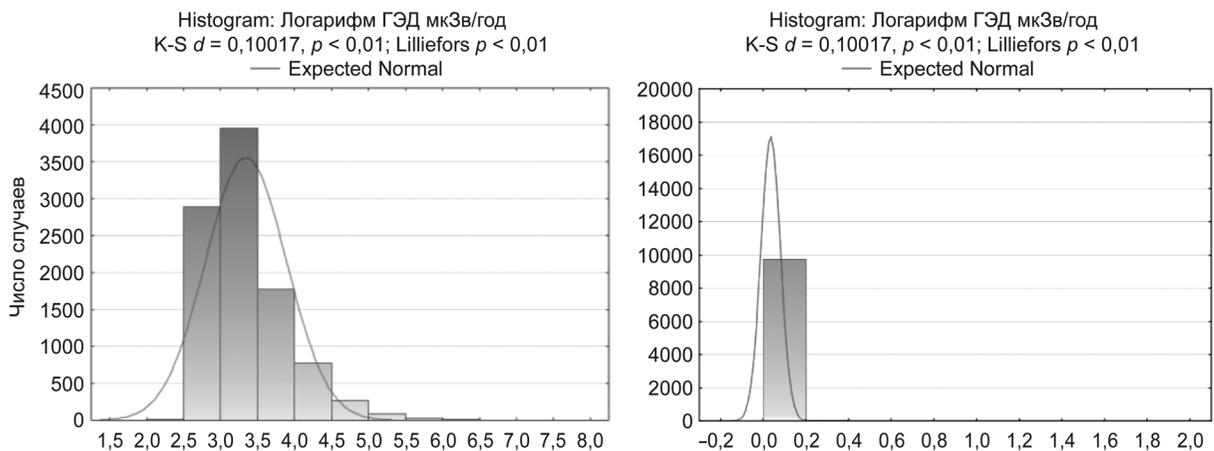


Рисунок 5. Гистограммы частотного распределения логарифма ГЭД (слева) и ГЭД (справа) для второй моды распределения данных

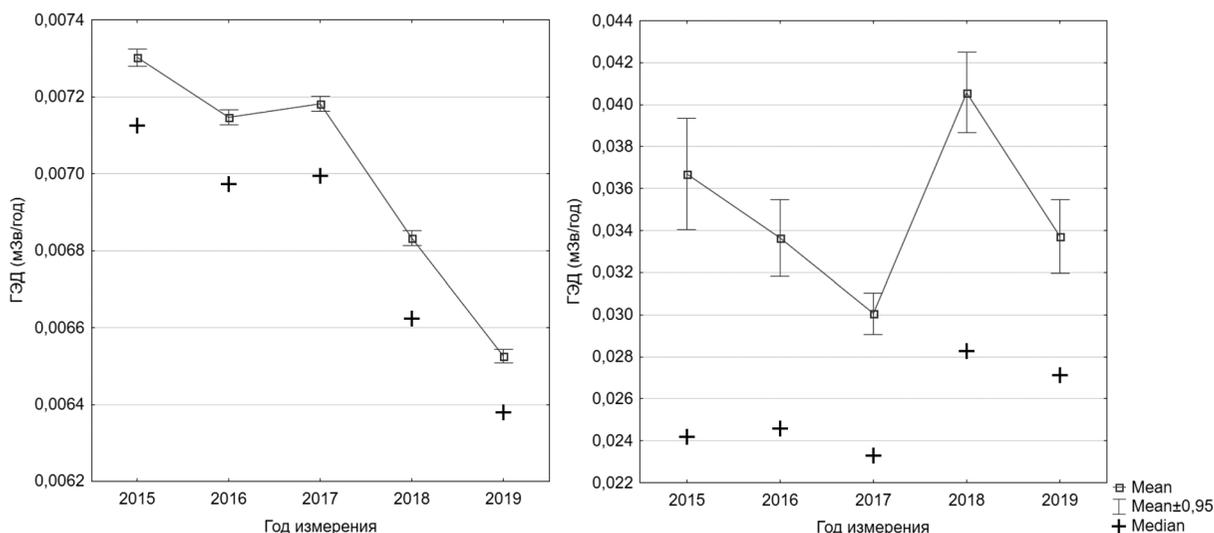


Рисунок 6. Изменения средних значений и медианы ГЭД по годам для первого (слева) и второго (справа) пиков распределения данных

выраженная тенденция к снижению доз облучения со временем. Во втором пике распределения данных, напротив, наблюдается достоверное увеличение медианы дозы облучения в 2018 и 2019 годах в сравнении с предыдущими годами. Обе тенденции подтверждаются тестом Краскела-Уоллиса с достоверностью на уровне значимости  $p < 0,01$ . Перечисленные факты говорят о том, что представителей населения, относящихся ко второй моде распределения данных можно отнести к понятию «средний представитель критической группы», которое в современных публикациях принято называть эквивалентным понятием «репрезентативное лицо», определение которого впервые введено в публикацию Международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ) номер 101а и получило свое дальнейшее развитие в публикации МКРЗ 103.

На следующем этапе исследования нами проведен анализ ГЭД в двух группах распределения данных в зависимости от возраста лиц, включенных в базу данных. Возрастные группы были сформированы в соответствии с рекомендациями МКРЗ и уже упомянутой выше инструкцией по применению [7]. Графическая характеристика мер центральных тенденций обеих групп данных представлена на рисунке 7.

На представленном рисунке можно заметить, что кроме существенных отличий в абсолютных значениях ГЭД, в первой моде распределения данных практически отсутствуют отличия между средними значениями и медианой, чего не наблюдается во второй моде распределения данных. Другой важной отличительной чертой представленных распределений является направленность изменений ГЭД с возрастом.

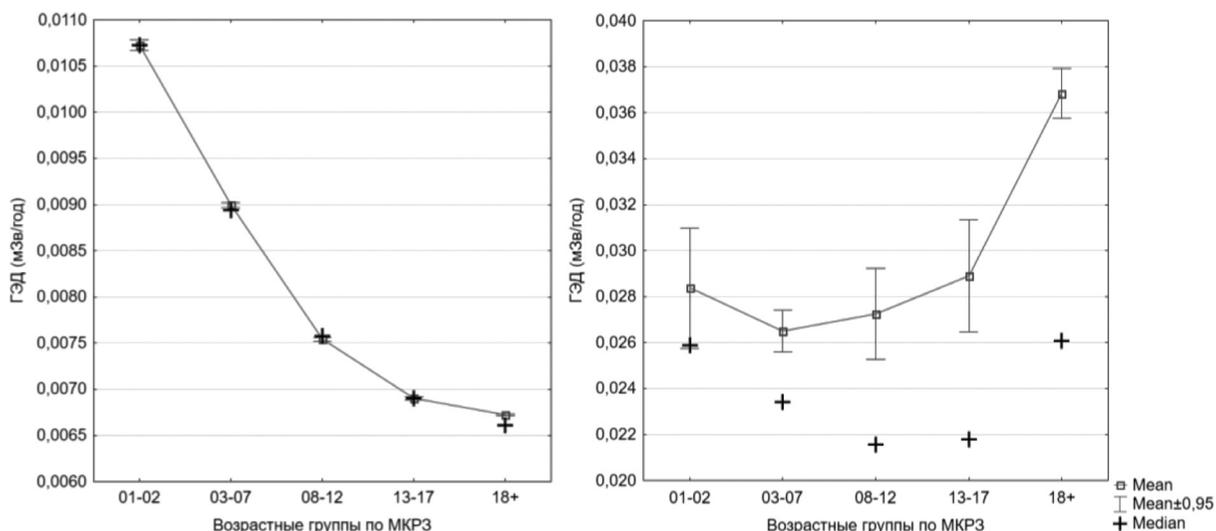


Рисунок 7. Изменения средних значений и медианы ГЭД по годам для первого (слева) и второго (справа) типов распределения данных

В первой моде распределения данных наблюдаются достоверное снижение ГЭД с возрастом, в то время как во второй моде распределения направленность изменений у детей сомнительна, а у взрослых противоположна первой моде распределения данных. Графическое описание для первой моды распределения данных подтверждаются тестом Краскела-Уоллиса с достоверностью на уровне значимости  $p < 0,01$ , включая достоверные отличия между всеми представленными возрастными группами. В то же время, статистически значимые отличия по возрастам во второй моде распределения данных носят бессистемный и разнонаправленный характер. Так, не наблюдается отличий ГЭД у взрослых лиц в сравнении с детьми в возрасте 1–2 лет, между детьми

8–12 лет и 13–17 лет, между детьми 1–2 лет и 3–7 лет. Эти факты указывают на наличие случайных, бессистемных факторов, влияющих на формирование ГЭД у лиц, относящихся ко второй моде распределения данных. Этот же факт с учетом значительно большей ГЭД между двумя модами распределения данных позволяет отнести все возрастные группы второй моды распределения данных к группе репрезентативных лиц по определению МКРЗ.

На следующем этапе нами были проанализированы гендерные различия ГЭД (рисунок 8, таблицы 4, 5). Обнаружено, что лица, относящиеся к первой моде распределения данных помимо значительно меньших величин ГЭД существенно отличаются величиной различий медианы и среднего значения ГЭД, а также

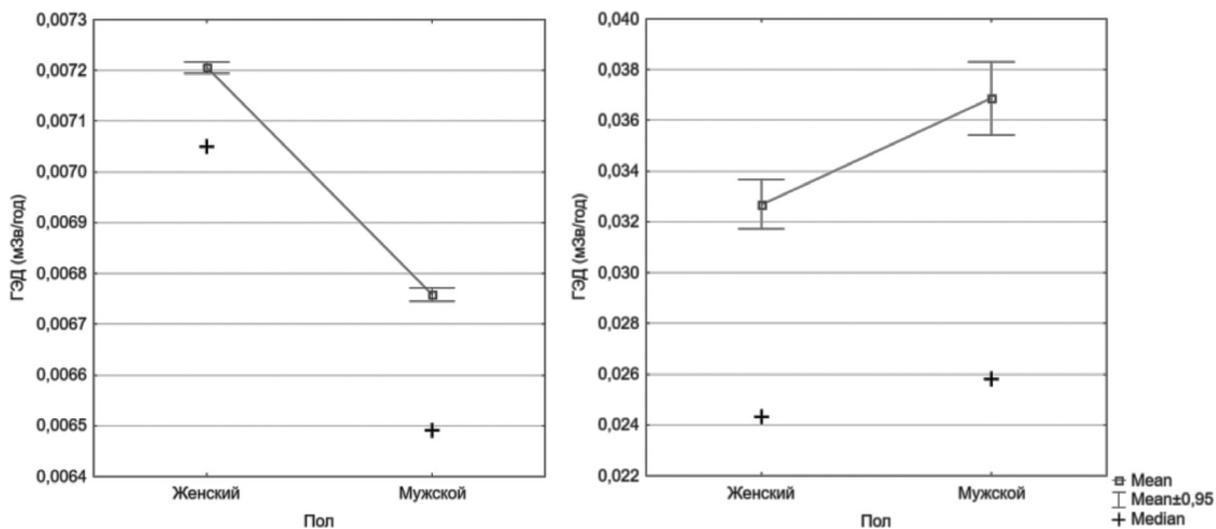


Рисунок 8. Изменения средних значений и медианы ГЭД у мужчин и женщин для первого (слева) и второго (справа) типов распределения данных

Таблица 4. Тест Манна-Уитни для мужчин и женщин, относящихся к первой моде распределения данных

Показатель	Сумма рангов Женщины	Сумма рангов Мужчины	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	Valid N Женщины	Valid N Мужчины
ГЭД (мЗв/год)	735759688	465450918	197107557	65,41	< 0,01	25848	23166

Таблица 5. Тест Манна-Уитни для мужчин и женщин, относящихся ко второй моде распределения данных

Показатель	Сумма рангов Мужчины	Сумма рангов Женщины	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	Valid N Мужчины	Valid N Женщины
ГЭД (мЗв/год)	26998960	20967155	11271749	4,286	< 0,01	5391	4403

диаметрально противоположной направленностью изменений ГЭД: для первой моды распределения данных достоверно преобладает облучение женщин, а для второй – у мужчин.

Анализ гендерных различий показывает, что и женщины, и мужчины, относящиеся ко второй моде распределения данных, получают ГЭД в 3–4 раза большую, чем лица из первой моды распределения. При этом мужчины из второй группы, в отличие от первой, получают достоверно большую ГЭД, чем женщины. Данные факты также указывают на возможность отнесения лиц мужского пола из второй моды распределения данных к понятию «репрезентативное лицо» согласно определению МКРЗ.

На следующем этапе нами были проанализированы данные о плотности загрязнения территории в ее связи с ГЭД. Результаты статистического анализа представлены в таблицах 6 и 7, а также на рисунке 9.

Можно заметить важную особенность, что у лиц, проживающих в Лунинце и относящихся к первой моде распределения данных, ГЭД

достоверно выше, чем у жителей, как менее загрязненных, так и более загрязненных территорий. На этом фоне не наблюдается достоверных различий в ГЭД между более и менее загрязненными территориями. Это подтверждается статистикой Краскела-Уоллиса с достоверностью  $p < 0,01$ .

Предварительный вывод о том, что именно жители Лунинца по каким-либо причинам потребляют больше  $^{137}\text{Cs}$ , чем жители территорий с достоверно большими или меньшими значениями плотности загрязнения территории представляется нам недостаточно логичным. Из литературных источников известно [13], что на формирование дозы может влиять площадь леса вокруг населенного пункта или размер сельского населенного пункта. При этом даже беглого взгляда на топографическую карту района достаточно, чтобы понять, что Лунинец не отличается более выраженной лесистостью местности и не относится к понятию «сельский населенный пункт». Следовательно, причину более высоких доз внутреннего облучения следует

Таблица 6. Тест Краскела-Уоллиса для лиц, проживающих на территориях с различной степенью загрязнения  $^{137}\text{Cs}$ , относящихся к первой моде распределения данных

ГЭД (мЗв/год)	Пик 1: Тест Краскела-Уоллиса, множественное сравнение (z-критерий), ГЭД (мЗв/год); групповая переменная: Cs-137 (кБк/м <sup>2</sup> ), <i>N</i> (2, <i>N</i> = 49014) = 987,3596		
	43,3 кБк/м <sup>2</sup> R:21959	> 43,3 кБк/м <sup>2</sup> R:25994	< 43,3 кБк/м <sup>2</sup> R:21651
43,3 кБк/м <sup>2</sup>	–	$p < 0,01$	$p < 0,01$
> 43,3 кБк/м <sup>2</sup>	$p < 0,01$	–	$p > 0,05$
< 43,3 кБк/м <sup>2</sup>	$p < 0,01$	$p > 0,05$	–

Таблица 7. Тест Краскела-Уоллиса для лиц, проживающих на территориях с различной степенью загрязнения  $^{137}\text{Cs}$ , относящихся ко второй моде распределения данных

ГЭД (мЗв/год)	Пик 2: Тест Краскела-Уоллиса, множественное сравнение (z-критерий), ГЭД (мЗв/год); групповая переменная: Cs-137 (кБк/м <sup>2</sup> ), <i>N</i> (2, <i>N</i> = 9794) = 311,1639		
	43,3 кБк/м <sup>2</sup> R:4410,6	> 43,3 кБк/м <sup>2</sup> R:5535,6	< 43,3 кБк/м <sup>2</sup> R:4852,9
43,3 кБк/м <sup>2</sup>	–	$p < 0,01$	$p < 0,01$
> 43,3 кБк/м <sup>2</sup>	$p < 0,01$	–	$p < 0,01$
< 43,3 кБк/м <sup>2</sup>	$p < 0,01$	$p < 0,01$	–

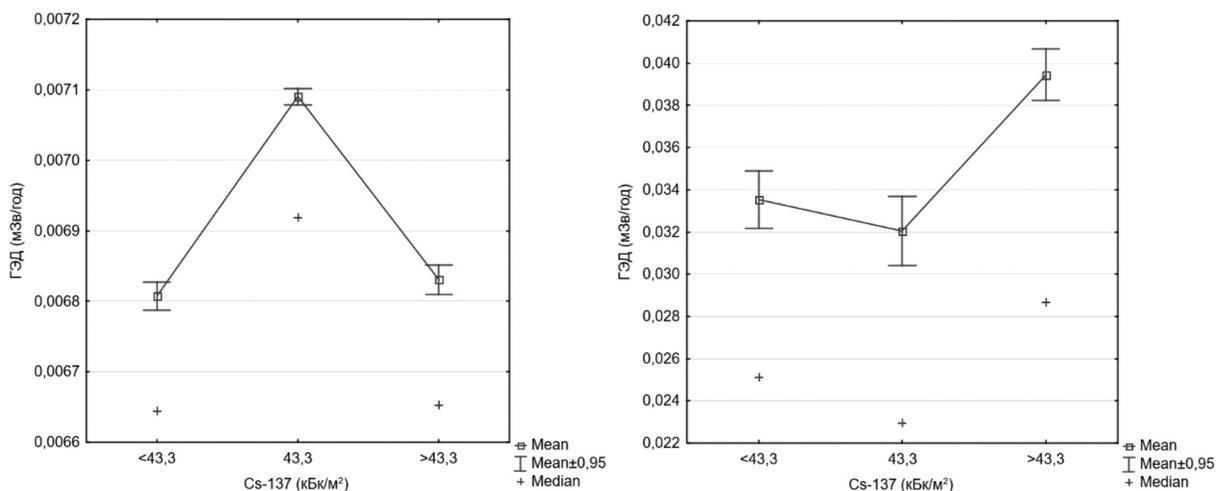


Рисунок 9. Изменения средних значений и медианы ГЭД у лиц, проживающих в Лунинце (43,3 кБк/м<sup>2</sup>) в сравнении загрязненными в различной степени территориями Лунинецкого района для первой (слева) и второй (справа) моды распределения данных

искать в других параметрах, относящихся к жителям Луинца и района в целом.

В предыдущих исследованиях было показано [14], что изменения, аналогичные первой моде распределения данных характерны, в том числе, для особенностей накопления <sup>40</sup>K в организме жителей Лунинецкого района. Было выявлено, что этим наиболее значимым параметром является возраст жителей населенных пунктов. Учитывая тот факт, что калий и цезий являются щелочными металлами, аналогичная картина может наблюдаться и для накопления <sup>137</sup>Cs. В этой связи можно сделать предварительный вывод о том, что именно возраст является достоверно значимым параметром для формирования ГЭД у жителей населенного пункта вне зависимости от наличия каких-либо

других дополнительных факторов инкорпорации <sup>137</sup>Cs.

Графический анализ (рисунок 10) показывает, что возраст жителей Луинца ниже, чем у жителей других населенных пунктов района. Эти возрастные отличия статистически достоверны ( $p < 0,01$ ). Учитывая данные, представленные на рисунке 7 с их статистическим обоснованием становится понятной наиболее вероятная причина отличий в ГЭД для жителей Луинца в сравнении с другими населенными пунктами, а именно достаточно выраженные возрастзависимые изменения ГЭД, характерные для первой моды распределения данных.

Из графических данных, представленных на рисунке 10, можно заметить однонаправленность изменений на фоне отличий в среднем

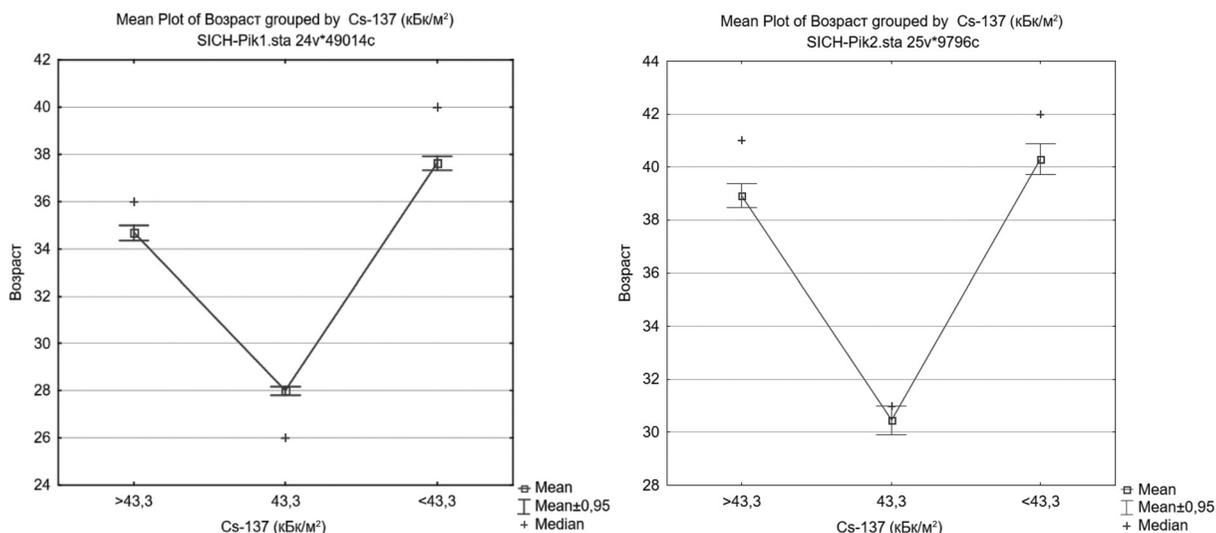


Рисунок 10. Возрастные отличия жителей Луинца (43,3 кБк/м<sup>2</sup>) от других населенных пунктов района для первой (слева) и второй (справа) моды распределения данных

возрасте лиц, относящихся к разным распределениям. Тест Краскела-Уоллиса и попарное сравнение представленных данных с помощью теста Манна-Уитни показали достоверные их отличия на уровне  $p < 0,01$ . Это указывает на еще одну особенность лиц, относящихся ко второй моде распределения данных, которая заключается в их большем возрасте, в сравнении с населением в целом.

Интересным также является тот факт, что наблюдаются статистически значимые различия для всех указанных выше групп внутри второй моды распределения данных ( $p < 0,01$ ). Анализ этих данных показывает, что наиболее критичной группой, т. е. относящейся к понятию «репрезентативное лицо», следует отнести жителей наиболее загрязненных населенных пунктов района, относящихся ко второй моде распределения данных. Из этого следует вполне логичный вывод о том, что лица, проживающие на более загрязненных радионуклидами территориях, но не ограничивающие себя в пищевом поведении, получают существенно большие ГЭД. В то же время для первой моды распределения данных подобных достоверных отличий не наблюдается.

Учитывая выявленный ранее факт зависимости накопления  $^{40}\text{K}$  от возраста [14] нами была проанализирована связь между измеренной активностью  $^{40}\text{K}$  и  $^{137}\text{Cs}$ . Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,786 при уровне значимости  $p < 0,05$  (таблица 8).

**Таблица 8. Корреляция Спирмена между измеренной активностью  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{40}\text{K}$  и индексом массы тела обследованных**

Показатель	Корреляция Спирмена для первой моды распределения данных		
	$^{40}\text{K}$ (Бк)	Индекс массы тела	$^{137}\text{Cs}$ (Бк)
$^{137}\text{Cs}$ (Бк)	$r = 0,786$ ; $p < 0,05$	$r = 0,954$ ; $p < 0,05$	-
$^{40}\text{K}$ (Бк)	-	$r = 0,72$ ; $p < 0,05$	$r = 0,786$ ; $p < 0,05$

Можно заметить, что корреляция между измеренной активностью  $^{137}\text{Cs}$  и индексом массы тела находится на высоком уровне, в то время как для  $^{40}\text{K}$  эта величина несколько ниже. Аналогичная зависимость наблюдается и для связи между возрастом и измеренной активностью  $^{137}\text{Cs}$  ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,05$ ).

#### Выводы:

1. Бимодальность распределения данных требует отдельного изучения каждой выбор-

ки, что объясняется достоверными различиями в величинах доз внутреннего облучения.

2. Первая мода распределения данных включает 83,3 % всех измерений и представляет собой наиболее типичное распределение доз внутреннего облучения населения района.

3. Вторая мода распределения данных включает 16,7 % данных и может быть в целом отнесена к понятию «репрезентативного лица».

4. В каждом распределении данных существуют преимущественно гендерные и возрастные отличия.

#### Литература

1. Буздалкин, К. Н. Облучение персонала в результате ингаляционного поступления радионуклидов в белорусском секторе зоны отчуждения Чернобыльской АЭС / К. Н. Буздалкин, Н. Г. Власова. – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии», 2021. – С. 169–171.

2. Стожаров, А. Н. Молекулярные особенности альбумина сыворотки крови детей, облученных in utero / А. Н. Стожаров // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2011. – Т. 1. – С. 89.

3. Психоземональный статус жителей Беларуси, облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС / Л. А. Вайнштейн [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сборник научных трудов РУП «Научно-практический центр гигиены». – 2018. – Вып. 28, № 28. – С. 57–63.

4. Sychik, S. I. The functional state of the thyroid system of children exposed in utero as a result of the Chernobyl disaster / S. I. Sychik, A. N. Stozharov, B. K. Voronetskiy // Problems of Endocrinology. – 2019. – Т. 45, № 1. – С. 26–29.

5. Цыбулько, Н. Н. Временная динамика параметров миграции  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{90}\text{Sr}$  в системе почва–растение: сравнительный анализ / Н. Н. Цыбулько // Почвоведение и агрохимия. – 2015. – Т. 55, № 2. – С. 92–101.

6. Цыбулько, Н. Н. Поступление  $^{137}\text{Cs}$  в растения яровой пшеницы и многолетних трав на торфяно-глеевой почве в зависимости от уровня калийного питания / Н. Н. Цыбулько, А. В. Шашко // Почвоведение и агрохимия. – 2016. – № 2. – С. 113–123.

7. Метод оценки средней годовой эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территории, загрязненной радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 12.12.2014. – Гомель: ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», 2014. – 9 с.

8. Fischer, H. A History of the Central Limit Theorem / H. Fischer. – New York: Springer New York, 2011.

9. Kwak, S. G. Central limit theorem: the cornerstone of modern statistics / S. G. Kwak, J. H. Kim // Korean Journal of Anesthesiology. – 2017. – Т. 70: Central limit theorem. – № 2. – С. 144–156.

10. Razali, N. M. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests / N. M. Razali, Y. B. Wah. – 2011.

11. Власова, Н. Г. Корректная статистическая оценка суммарной дозы облучения жителей сельского населенного пункта / Н. Г. Власова, А. М. Скрябин // Материалы III международного симпозиума Актуальные проблемы дозиметрии, 15 лет после Чернобыльской катастрофы. – Минск: Триолета, 2001.

12. Власова, Н. Г. Концепция репрезентативного лица в системе радиационной защиты: от рекомендаций МКРЗ к практическому применению / Н. Г. Власова // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2020. – № 2(24). – С. 33–39.

13. Власова, Н. Г., Висенберг Ю. В., Евтушкова Г. Н., Дрозд Е. А. Оценка доз облучения населения в отдаленном периоде после Чернобыльской аварии // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 4(42). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-doz-oblucheniya-naseleniya-v-otdalennom-periodе-posle-chernobylskoj-avarii> (дата обращения: 08.02.2023).

14. Аветисов, А. Р. Инкорпорация 40 К у жителей Лунинецкого района Брестской области / А. Р. Аветисов, А. Н. Стожаров // Медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 39–43.

## References

1. Buzdalkin, K. N. Obluchenie personala v rezultate ingalyacionnogo postupleniya radionuklidov v belorusskom sektore zony otchuzhdeniya chernobylskoj AES / K. N. Buzdalkin, N. G. Vlasova. – Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe nauchnoe uchrezhdenie «Vserossijskij nauchno-issledovatel'skij institut radiologii i agroekologii», 2021. – S. 169–171.

2. Stozharov, A. N. Molekulyarnye osobennosti albumina syvorotki krovi detej, obluchennyh in utero / A. N. Stozharov // BGMU: 90 let v avangarde medicinskoj nauki i praktiki: sb. nauch. tr. / Belarus. gos. med. un-t; redkol.: A. V. Sikorskij [et al.]. – Minsk: GU RNMB, 2011. – T. 1. – С. 89.

3. Psihoemocionalnyj status zhitelej Belarusi, obluchennyh v rezultate аварии na Chernobylskoj AES / L. A. Vajnshtejn [et al.] // Zdorove i okruzhayushaya sreda: sbornik nauchnyh trudov RUP «Nauchno-prakticheskij centr gigeny». – 2018. – Vyp. 28, № 28. – S. 57–63.

4. Sychik, S. I. The functional state of the thyroid system of children exposed in utero as a result of the Chernobyl disaster / S. I. Sychik, A. N. Stozharov, B. K. Voronetskiy // Problems of Endocrinology. – 2019. – T. 45, № 1. – С. 26–29.

5. Cybulko, N. N. Vremennaya dinamika parametrov migracii <sup>137</sup>Cs i <sup>90</sup>Sr v sisteme pochva–rastenie: sravnitelnyj analiz / N. N. Cybulko // Pochvovedenie i agrohimiya. – 2015. – T. 55, № 2. – S. 92–101.

6. Cybulko, N. N. Postuplenie <sup>137</sup>Cs v rasteniya yarovoj pshenicy i mnogoletnih trav na torfyano-gleevoj pochve v zavisimosti ot urovnej kalijnogo pitaniya / N. N. Cybulko, A. V. Shashko // Pochvovedenie i agrohimiya. – 2016. – № 2. – S. 113–123.

7. Metod ocenki srednej godovoj effektivnoj dozy oblucheniya zhitelej naselennyh punktov, raspolozhennyh na territorii, zagryaznennoj radionuklidami v rezultate аварии na Chernobylskoj AES: instrukciya po primeneniyu: utv. M-vom zdavoohraneniya Resp. Belarus 12.12.2014. – Gomel: GU «Respublikanskij nauchno-prakticheskij centr radiacionnoj mediciny i ekologii cheloveka», 2014. – 9 s.

8. Fischer, H. A History of the Central Limit Theorem / H. Fischer. – New York: Springer New York, 2011.

9. Kwak, S. G. Central limit theorem: the cornerstone of modern statistics / S. G. Kwak, J. H. Kim // Korean Journal of Anesthesiology. – 2017. – T. 70: Central limit theorem. – № 2. – С. 144–156.

10. Razali, N. M. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests / N. M. Razali, Y. B. Wah. – 2011.

11. Vlasova, N. G. Korrektnaya statisticheskaya ocenka summarnoj dozy oblucheniya zhitelej selskogo naselennogo punkta / N. G. Vlasova, A. M. Skryabin // Materialy III mezhdunarodnogo simpoziuma Aktualnye problemy dozimetrii, 15 let posle Chernobylskoj katastrofy. – Minsk: Trioleta, 2001.

12. Vlasova, N. G. Konceptiya reprezentativnogo lica v sisteme radiacionnoj zashity: ot rekomendacij MKRZ k prakticheskomu primeneniyu / N. G. Vlasova // Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti. – 2020. – № 2(24). – S. 33–39.

13. Vlasova, N. G., Visenberg Yu. V., Evtushkova G. N., Dрозd E. A. Ocenka doz oblucheniya naseleniya v otdalennom periode posle Chernobylskoj аварии // Problemy zdorovya i ekologii. – 2014. – № 4(42). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-doz-oblucheniya-naseleniya-v-otdalennom-periodе-posle-chernobylskoj-avarii> (дата обращения: 08.02.2023).

14. Aветисов, А. Р. Инкорпорация 40 К у жителей Лунинецкого района Брестской области / А. Р. Аветисов, А. Н. Стожаров // Медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 39–43.

Поступила 23.03.2023 г.

*А. А. Безводицкая, А. М. Пожарицкий, А. П. Головацкий*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАХОВЫМИ ГРЫЖАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ГЕРНИОПЛАСТИКИ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*В статье представлен анализ оперативного лечения 224 пациентов мужского пола, оперированных по поводу паховой грыжи: 90 пациентам выполнена операция Лихтенштейна, 124 – ТЭП (тотальная экстраперитонеальная герниопластика). Проанализированы наличие сопутствующей патологии у пациентов, длительность оперативного лечения, необходимость в применении анальгетиков, ранние и поздние послеоперационные осложнения. Пациенты, которым была выполнена ТЭП, меньше нуждались в анальгезии в раннем послеоперационном периоде, у них реже случались осложнения со стороны послеоперационных ран, быстрее восстанавливалась трудоспособность. Операция Лихтенштейна выполнялась более возрастным пациентам с сопутствующей патологией. В отдаленном послеоперационном периоде рецидива заболевания не наблюдалось независимо от методики герниопластики.*

**Ключевые слова:** паховые грыжи, оперативное вмешательство, грыжесечение, ТАПП-методика, ТЭП-методика.

*A. A. Bezvadzitskaya, A. M. Pozharytski, A. P. Golovatski*

## RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH INGUINAL HERNIAS DEPENDING ON THE HERNIOPLASTY METHOD

*The article presents an analysis of the surgical treatment of 224 male patients who underwent inguinal hernioplasty: 90 patients with the Liechtenstein operation, 124 with TEP (total extraperitoneal hernioplasty). The presence of concomitant pathology in patients, the duration of surgery, the need for analgesics, early and late postoperative complications were analyzed. Patients with TEP needed less analgesia in the early postoperative period, they had fewer postoperative wound complications, and their ability to work was restored faster. The Liechtenstein operation was performed in older patients with comorbidities. In the late postoperative period, no recurrence of the disease was observed, regardless of the hernioplasty technique.*

**Key words:** inguinal hernia, surgery, hernia repair, TAPP technique, TEP technique.

Паховые грыжи по данным больших сборных статистик в популяции встречаются с частотой от 4 до 8 % [1]. Количество выполненных герниопластик относительно других оперативных вмешательств в стационарах общехирургического профиля достигает 24 %, уступая по своей частоте лишь аппендэктомии. Дополнительной важности вопросам встречаемости паховых грыж добавляет факт того, что данная патология при-

суща до 64 % мужского населения из числа трудоспособных.

Основной причиной дискуссий специалистов в области герниологии является частота рецидивов после выполнения того или иного метода хирургического лечения паховых грыж [2]. Сейчас до 5 % выполненных герниопластик по прошествии времени заканчиваются рецидивом, что создает дополнительные нагрузки на систему здравоохране-

ния и значительно ухудшает качество жизни пациента. Данный факт является ключевым стимулом поиска наиболее рационального способа операции, а также совершенствования уже имеющихся «традиционных» методик. Новый этап в развитии современной герниологии можно охарактеризовать появлением новых малоинвазивных технологий, эндоскопического оборудования, а также биоинертных пластических и шовных материалов.

Говоря непосредственно о методике операции, следует отметить, что за последние сто лет было предложено более 300 способов и модификаций радикальных вмешательств, из которых лишь немногие нашли широкое применение в современной хирургической практике. Все эти методы можно разделить на «натяжные» и «ненатяжные», при сравнении которых «ненатяжная» пластика имеет явное превосходство [2]. Объясняется это тем, что поперечная фасция взрослых мужчин, которая чаще всего используется при закрытии грыжевых ворот, может обладать крайне слабой прочностью. Связано это с нарушением окисления пролина, что ведет к коллагеновой недостаточности и слабости фасции [3]. На практике у большого числа пациентов обнаруживается атрофия либо жировое перерождение поперечной фасции, из-за чего происходит ее разволокнение и прорезывание швами. Сейчас данный фактор считается ведущим из predisposing и поэтому ряд авторов считает нерациональным использовать такую «дефектную» ткань, да еще и с натяжением. Альтернативой этому является укрепление стенки пахового канала с использованием синтетического импланта, что исключает натяжение и должно приводить к меньшему количеству рецидивов [3].

В данный момент «золотым» методом ненатяжной открытой герниопластики принято считать операцию по Лихтенштейну. Метод сравнительно прост в освоении и исполнении, а его принцип состоит в установке полимерной сетки под апоневрозом *m. obliquus externus abdominis* без вовлечения мышц

и поперечной фасции (по этой причине пластика по Лихтенштейну более физиологична для пациента, т. к. не препятствует нормальной подвижности фасции, мышцы и апоневроза) [4]. Подшивание эндопротеза к паховой связке и апоневрозу над лобковой костью происходит после выделения, перевязки и отсечения грыжевого мешка. Завершается операция ушиванием апоневроза *m. obliquus externus abdominis* над семенным канатиком.

С приходом в хирургию высоких технологий началась также «новая глава» и в герниологии. Лапароскопические видео-ассистированные методы показали себя с положительной стороны во всех направлениях хирургической науки и получили широкое распространение в клиниках всего мира. Имея меньшую травматичность и не теряя высокой эффективности, они все чаще рассматриваются в качестве альтернативы «традиционным» (открытым) способам герниопластики [6].

В 1991 г. во Франции профессором J. Dulucq была предложена методика «тотальной экстраперитонеальной герниопластики» (ТЭП) [5]. Суть техники сводилась к полностью внебрюшинному доступу с использованием лапароскопических инструментов при лечении паховых грыж. Данное нововведение должно было исключить вероятное повреждение близлежащих внутренних органов и предупредить ряд осложнений, возникающих при введении инструментария в брюшную полость. Была предложена инфузия углекислого газа в преперитонеальное пространство для адекватной экспозиции, а фиксация эндопротеза осуществлялась герниостеплером и только к Куперовой связке. Говоря об универсальности ТЭП методики, следует отметить ряд публикаций о лечении также ущемленных паховых грыж с минимальным количеством интраоперационных осложнений [6].

Всего на несколько месяцев раньше, в мае 1991 г. американские хирурги M. Arregui и R. Nagan (Индианаполис, США) предложили метод лапароскопической трансабдоминальной предбрюшинной герниопластики (ТАПП). Суть данной методики сводилась к следующему

щему: вскрывалась брюшина и иссекалась задняя стенка паховой области, после чего, для ликвидации уязвимых мест размещался сетчатый имплант, который фиксировался по периметру скрепками. Далее над имплантом ушивалась брюшина. Данный метод явился одним из первых лапароскопических способов лечения паховых грыж и наравне с ТЭП на современном этапе развития хирургической науки является наиболее часто применяемым. После множества проведенных мультицентричных рандомизированных исследований по сравнению лечебной эффективности вышеописанных методик, ТЭП операция показала лучшие результаты по таким параметрам, как частота послеоперационных осложнений и количество рецидивов грыжи [7]. Рядом авторов отдается предпочтение методу ТАПП только при условии невозможности выполнения ТЭП [9]. В силу перечисленных особенностей в нашем исследовании техника ТАПП не рассматривалась.

Принимая во внимание множество предложенных методов пластики пахового канала до настоящего времени нет общепризнанного идеального метода лечения паховых грыж. Трудности в поиске универсального варианта герниопластики добавляет и широкая вариабельность грыжевых дефектов. Задokumentированное количество рецидивов и неоднократно наблюдаемых послеоперационных осложнений в настоящее время требуют поиска новых путей решения данной проблемы или усовершенствования уже имеющихся методов. Поиск этот должен быть направлен на решение самой главной задачи: максимально возможное улучшение качества жизни пациента (как физического, так и психического) после выполненного вмешательства.

**Цель исследования.** Проведение сравнительного анализа результатов лечения пациентов с паховыми грыжами в зависимости от метода герниопластики: операции по Лихтенштейну и ТЭП (а также различных их вариаций) с оценкой качества жизни в отдаленном послеоперационном периоде.

### Материалы и методы исследования

Работа выполнялась на базе отделений общехирургического профиля в два этапа. В ходе первого из них методом случайной выборки проведен ретроспективный анализ 214 медицинских карт пациентов, оперированных в плановом порядке на базе УЗ «4-я ГKB имени Н. Е. Савченко» в течение 2019 г. Среди данной выборки 90 лицам выполнена операция по Лихтенштейну и 124 – ТЭП. Все пациенты мужского пола в возрасте от 28 до 76 лет оперированы по поводу паховых грыж. Оба вмешательства выполнялись как при односторонней, так и при двусторонней грыжах.

Возрастная медиана пациентов, оперированных по ТЭП методике составила 42,7 лет; оперированных по методу Лихтенштейна – 58,5 лет. Вся выборка пациентов была разделена на группы исходя из техники проведенного вмешательства (группа № 1 – пациенты, оперированные по методу Лихтенштейна ( $n = 90$ ); группа № 2.1 – пациенты с выполненной ТЭП методикой без фиксации ( $n = 41$ ); группа № 2.2 – пациенты, оперированные по методу ТЭП с фиксацией полипропиленовой сетки (ППС) герниостеплером – клипсы 5 мм ( $n = 83$ )). Для лучшей стандартизации выборок также проведено деление по возрасту: группа А – пациенты в возрастном диапазоне 28–50 лет ( $n = 83$ ); группа В – 50–76 лет ( $n = 126$ ) (таблица 1).

Таблица 1. Группы сравнения пациентов на первом этапе исследования

Группа пациентов	Количество пациентов	Количество пациентов в %	Вид оперативного вмешательства
№ 1А	43	20	Операция Лихтенштейна
№ 1В	47	21,8	Операция Лихтенштейна
№ 2.1А	22	10,5	ТЭП без фиксации ППС
№ 2.1.В	19	8,9	ТЭП без фиксации ППС
№ 2.2А	28	13	ТЭП с фиксацией ППС
№ 2.2В	55	25,8	ТЭП с фиксацией ППС

Таблица 2. Виды грыж в выборке согласно классификации L. Nyhus (1993 г.)

Тип грыжи по L. Nyhus	Количество пациентов, оперированных по методике Лихтенштейна	Количество пациентов, оперированных по методике Лихтенштейна, в %	Количество пациентов, по ТЭП-методике	Количество пациентов, по ТЭП-методике, в %
I	22	24,4	28	22,6
II	31	34,4	41	33
III A	26	28,8	34	27,4
III B	4	4,4	0	0
III C	0	0	0	0
IV	7	7,7	21	17
Всего	90	100	124	100

Примечания: I тип – косые грыжи с внутренним паховым кольцом нормального размера; II тип – косые грыжи, имеющие расширенное и смещенное внутреннее паховое кольцо; IIIA подтип – прямые грыжи; IIIB подтип – косые грыжи с расширенным внутренним паховым кольцом, пантлонные (комбинированные) и скользящие грыжи; IIIC подтип – бедренные грыжи; IV тип – все рецидивные грыжи.

Встречаемые разнообразные грыжи классифицированы согласно L. Nyhus (1993 г.) (таблица 2).

В ходе анализа медицинских карт стационарного пациента были определены следующие параметры сравнения двух методов:

- наличие сопутствующей патологии у пациента;
- продолжительность операции;
- количество койко-дней, проведенных в учреждении здравоохранения после вмешательства;
- потребность в анальгезии в послеоперационный период;
- развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Кроме того, в рамках первого этапа осуществлялось телефонное анкетирование с целью оценить отдаленные (через 2 года) результаты проведенных вмешательств. Ставилась задача по установлению: наличия, длительности и интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде (пациенту предлагалось оценить боль после операции по 10-ти балльной шкале), сроков трудовой реабилитации (быстрота восстановления трудоспособности у работающих мужчин определена по длительности больничного листа, а у неработающих – по длительности пребывания на амбулаторном лечении в поликлинике по месту жительства), наличия либо отсутствия рецидива грыжи. Это стало возможным благодаря выбору заведения более раннего срока операции (2019 год),

предшествующей исследованию. В анкетировании приняли участие 176 (105 с ТЭП и 71 с операцией по Лихтенштейну) человека. С остальными 38 пациентами связаться по телефону не удалось. Все исследования выполнены с соблюдением правил этики и деонтологии (сохранение врачебной тайны и конфиденциальность информации) в согласовании с комитетом по биомедицинской этике УО БГМУ.

Через 12 часов после операции пациенту предлагалось оценить выраженность болевого синдрома при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) Wong-Baker, одобренной комитетом по биомедицинской этике УО БГМУ и используемой в стационарах г. Минска (рисунок 1).

ВАШ выглядит как прямая линия длиной 10 см (100 мм), начальной точкой которой является цифра 0, обозначающая отсутствие боли. Далее идет слабая, умеренная, сильная, очень сильная, нестерпимая боль – 10. Всего заполнили анкету и оценили выраженность болевого синдрома 83 мужчины, средний возраст которых  $51 \pm 8,7$  лет. 36 из них выполнялась операция по Лихтенштейну, а 47 – ТЭП, из которых 18 пациентам без фиксации и 29 – с фиксацией (19 случаев – герниостеплером – клипсы 5 мм).

При явке на обследование после операции (примерно через 6 месяцев) опросник SF-36 раздавался повторно с целью анализа динамики качества жизни у пациента. Второй раз анкету заполнили 76 человек (64 %),



Рисунок 1. Лица Wong-Baker для оценки интенсивности боли

остальные пациенты приглашение на обследование проигнорировали.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel и Statsoft Statistica 10.0 методом вариационной статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и *U*-критерия Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального). Статистически значимыми считались результаты при ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

При анализе медицинских карт отмечено следующее возрастное распределение: ТЭП чаще выполнялась мужчинам возрастной группы 28–50 лет (98 человек, 79 %), а операция по Лихтенштейну, наоборот, чаще в группе 50–76 лет (69 человек, 77 %). У пациентов имелась сопутствующая патология: среди оперированных по ТЭП методике у 9 пациентов имелась ИБС, у 6 – сахарный диабет, ожирение – у 5 человек, ХБП – у 4, другие заболевания – у 7 пациентов. 93 человека (75 %) не имели сопутствующей патологии.

При рассмотрении выборки пациентов, оперированных по методике Лихтенштейна, отмечено следующее распределение: ИБС – 26 пациентов, сахарный диабет – 19 человек, ожирение – 14 пациентов, у 12 мужчин ревматоидный артрит, ХБП – 8 человек, другие заболевания – 16 пациентов, некоторые

пациенты имели два и более заболевания. Сопутствующей патологии в выборке не имели лишь 14 человек (15,5 %).

Таким образом, операция по методике Лихтенштейну является более предпочтительной у пациентов с сопутствующей патологией.

Исходя из классификации грыж по L. Nyhus, статистически значимой зависимости между типом грыжи и предпочтительным методом операции не обнаружено, кроме случая с рецидивами. Статистически при рецидиве грыжи чаще использовался ТЭП метод (на 54,7 %,  $p < 0,05$ ). Более того, ТЭП метод более предпочтителен при двусторонней грыже – из 31 пациента с данной патологией 28 человек (90,3 %,  $p < 0,05$ ) прооперированы эндоскопически.

Средняя длительность операции по Лихтенштейну в группе № 1А составила  $52,7 \pm 12,1$  минут, в группе № 1В –  $58,6 \pm 11,9$  минуты. Средняя продолжительность операции ТЭП без фиксации в группе № 2.1А составила  $66,8 \pm 8,8$  минут, в группе № 2.1В –  $67,4 \pm 14,6$  минут. С фиксацией, соответственно, в группе № 2.2А –  $74,3 \pm 18,7$  минут, в группе № 2.2В –  $78,1 \pm 21,3$  минуты (разница с операцией по Лихтенштейну до 58 %,  $p < 0,05$ ).

После проведенной операции по Лихтенштейну медиана койко-дней в группе № 1А составила  $5 \pm 1,5$  дня, в группе № 1В –  $7 \pm 2,5$  дней. В 6 случаях с сопутствующей

патологией после операции по Лихтенштейну понадобился перевод в отделение терапевтического профиля (данные пациенты исключались из подсчета). После выполнения операции ТЭП без фиксации среднее количество койко-дней в группе № 2.1А составило  $3 \pm 1$  дня, в группе № 2.1В –  $4 \pm 1,5$  дня. С фиксацией в группе № 2.2А –  $3 \pm 1,5$  дня (разница с операцией по Лихтенштейну 16,7 %,  $p < 0,05$ ), в группе № 2.2В –  $4 \pm 1,5$  дня (разница с операцией по Лихтенштейну 33,3 %,  $p < 0,05$ ).

После проведения операции по Лихтенштейну в группе № 1А анальгезия понадобилась на протяжении  $60 \pm 12$  часов (2,5 дней), в группе № 1В – на протяжении  $72 \pm 16$  часов (3 дней). После выполнения операции ТЭП без фиксации в группе № 2.1А длительность анальгезии (диклофенак/кеторолак) составила  $10 \pm 2$  часов, в группе 40–60 лет –  $16 \pm 4$  часов. С фиксацией в группе № 2.2А –  $14 \pm 6$  часов (разница с операцией по Лихтенштейну 80 %,  $p < 0,05$ ), в группе № 2.2В –  $24 \pm 14$  часа (разница с операцией по Лихтенштейну 69 %,  $p < 0,05$ ).

Более того, среди 13 пациентов, оперированных по методу Лихтенштейна, имелась потребность в наркотическом анальгетике (промедол 2 % – 1 мл) в послеоперационном периоде. После операции по Лихтенштейну в антибактериальной терапии нуждались 29 пациентов (32,2 %) на протяжении  $6 \pm 3$  дней. После проведения операции ТЭП антибактериальная терапия понадобилась 17 пациентам (13,7 %) из обеих возрастных групп. Ее длительность составила  $3 \pm 2$  дня. Разница по количеству пациентов между двумя методами составила 58 % при низкой статистической значимости параметров ( $p > 0,1$ ), разница по длительности терапии – 45 % ( $U = 87,1$ ;  $p < 0,05$ ).

Для стандартизации оценки послеоперационных осложнений использовалась классификация Clavien-Dindo (2009 г.), включающая пять степеней осложнений и дополненная индексом d (disability), который приписывается к степени осложнения, если оно беспокоит пациента на момент выписки. Коли-

чество осложнений среди оперированных по методу Лихтенштейна составило 11 случаев (12,2 %): гематома мошонки – 5 случаев (2 раза пришлось дренировать под местной анестезией, в других случаях клинически себя не проявляли), инфильтрации краев послеоперационной раны у 3 человек, невралгия паховой области – 3 пациента (присвоен индекс d). После операции ТЭП наблюдались схожие осложнения: 3 случая гематомы мошонки (1 раз пришлось дренировать под местной анестезией), 3 случая инфильтрации краев послеоперационной раны. Также одному пациенту присвоен индекс d по поводу невралгии в паховой области (установка эндопротеза выполнялась с фиксацией) – в общей сложности 7 осложнений (5,6 %).

Разница по общему количеству послеоперационных осложнений (7 из 124 при операции ТЭП и 11 из 90 при операции по Лихтенштейну) составила 46 % ( $p < 0,05$ ) в пользу ТЭП. Также осложнения встречались достоверно чаще в группах пациентов в возрасте 51–76 лет – 13 случаев (72,2 % от общего количества осложнений,  $p < 0,05$ ).

Далее в ходе телефонного анкетирования пациентов были заданы следующие вопросы:

1. Как долго вы лечились в поликлинике после выписки из больницы?
2. Как долго болела рана? Приходилось ли пить анальгезирующие препараты?
3. Появлялась ли грыжа снова?

Результаты следующие: оперированные по Лихтенштейну из группы № 1А затратили на восстановление трудоспособности в среднем  $14,2 \pm 3,6$  дней, из группы № 1В –  $16,2 \pm 5,1$  дней. В группе № 2.1А пациентов, оперированных методом ТЭП без фиксации, восстановление трудоспособности заняло  $6,4 \pm 2,2$  дней, в группе № 2.1В –  $8 \pm 2,7$  дней. В группе № 2.2А восстанавливали трудоспособность в среднем на  $8,2 \pm 1,9$  сутки, в группе № 2.2В – на  $10,8 \pm 3,3$  сутки. Различия между двумя методами в группе 28–50 лет 43,7 % ( $U = 29,5$ ;  $p < 0,05$ ), в группе 51–76 лет 38,3 % ( $U = 21,4$ ;  $p < 0,05$ ). Без фиксации эндопротеза трудоспособность восста-

навливалась достоверно быстрее в группе 28–50 лет на 22 % ( $U = 37,8$ ;  $p < 0,05$ ), в группе 51–76 лет на 26,2 % ( $U = 32,7$ ;  $p < 0,05$ ).

В группе оперированных по ТЭП методике без фиксации болевого синдрома в период восстановления трудоспособности у опрошенных не выявлено. При использовании фиксации ППС болевой синдром наблюдался у 6 пациентов (8,2 %) на протяжении  $7 \pm 2,1$  дней. В группе оперированных по Лихтенштейну в период восстановления трудоспособности болевой синдром был отмечен у 28 пациентов (31,1 %), который продолжался в среднем  $16,8 \pm 2,8$  дней ( $U = 101,8$ ;  $p < 0,05$ ). Также, в ходе телефонного опроса, таким пациентам было предложено оценить интенсивность боли по 10-ти балльной шкале – усредненный показатель  $4,3 \pm 0,7$  балла ( $p > 0,1$ ), 7 из опрошенных принимали обезболивающие. У 17 человек из группы появилось ощущение инородного объекта под кожей. У 6 пациентов возникала боль в области шва при физических нагрузках в течение 6–12 мес. после операции, а у других 6 пациентов в течение полугода после вмешательства периодически появлялись боли в паховой области. Разница по количеству пациентов с болевым синдромом между двумя методами составила 73,6 % ( $U = 129,3$ ;  $p < 0,05$ ).

Ни в одной из опрошенных групп рецидива грыжи не выявлено.

Степень болевого синдрома, исходя из ВАШ, в первые 12 часов после вмешательства в группе пациентов, оперированных по методу Лихтенштейна (36 человек) варьировалась от 3 до 7 баллов и составил в среднем  $5,4 \pm 1,7$  баллов. В группе оперированных по ТЭП методике без фиксации (18 человек) болевой синдром пациентами оценен в  $2,3 \pm 0,6$  балла. При использовании фиксирующих клипс (19 человек) болевой синдром составил в среднем  $3,0 \pm 0,9$  балла.

Статистически метод Лихтенштейна приносит больший дискомфорт, связанный с наличием болевого синдрома, пациенту в ранний послеоперационный период ( $U = 69,5$ ;

$p < 0,05$ ), чем операция ТЭП. Более того, ТЭП без фиксации эндопротеза – более безболезненное вмешательство, чем с фиксацией клипсами ( $U = 14,5$ ;  $p < 0,05$ ).

По данным европейских авторов, возраст пациента не является ключевым критерием в выборе метода оперативного лечения паховой грыжи – куда большее значение имеют предпочтения и навыки хирурга, а также желание самого пациента [8]. Однако, исходя из нашего исследования, возраст пациента имеет существенное значение при использовании того или иного метода: 79 % пациентов, оперированных по ТЭП методике были в возрасте до 50 лет, тогда как операция по Лихтенштейну, наоборот, выполнялась у 77 % пациентов в возрасте старше 50 лет. Данная тенденция может быть связана с лучшей переносимостью общей анестезии в группе молодых людей, которая необходима при выполнении операции ТЭП.

В ходе нашей работы установлено, что операция по Лихтенштейну является более предпочтительной у пациентов с сопутствующей патологией. Это можно объяснить меньшей длительностью вмешательства (которая по нашим результатам составила  $58,6 \pm 11,9$  минут против  $78,1 \pm 21,3$  минут при ТЭП операции в группе 51–76 лет) и, соответственно, меньшим воздействием анестетика на организм пациента, а также возможностью выполнения операции под местной анестезией.

Наши данные по различиям между методами в длительности оперативного вмешательства, койко-дням, проведенным в стационаре, а также длительности послеоперационной анальгезии сопоставимы с информацией мирового медицинского сообщества [9]. Однако нами обнаружены статистически значимые различия по вышеприведенным параметрам между ТЭП с фиксацией и ТЭП без фиксации. При наложении фиксирующих скоб длительность вмешательства увеличивалась в среднем на 8 минут в группе 28–50 лет и на 11 минут в группе 51–76 лет ( $p < 0,05$ ). Разница по длительности послеоперационной анестезии в группе 28–50 лет составила 4 часа, а в группе 51–76 лет – 8 часов

( $p < 0,05$ ), что может быть связано с дополнительным травматическим воздействием фиксирующей скобы на хорошо иннервируемую Куперову связку.

По литературным данным количество ранних послеоперационных осложнений между операцией по Лихтенштейну и ТЭП сопоставимо [9]. Тем не менее, нами установлено на большая встречаемость осложнений среди пациентов, оперированных методом Лихтенштейна – 12,2 % против 5,6 % при ТЭП методе.

После ТЭП операции восстановление трудоспособности шло достоверно быстрее, чем после вмешательства по Лихтенштейну (в группе 28–50 лет разница по времени 43,7 %, в группе 51–76 лет – 38,3 %,  $p < 0,05$ ), что, безусловно связано с малоинвазивностью операции. То же самое можно сказать и о болевом синдроме в период восстановления трудоспособности, который также сильнее был выражен у оперированных по Лихтенштейну. Рядом авторов отмечено, что без фиксации эндопротеза при ТЭП операции возможна его транспозиция, что провоцирует усиление болевого синдрома. Вероятно также пролабирование поперечной фасции с формированием кармана между ней и эндопротезом, в результате чего образуется серома и возможен рецидив грыжи [10]. Однако, среди опрошенных нами пациентов ни у кого рецидива грыжи не отмечено. Более того, пациенты, которым не выполнялась фиксация эндопротеза при ТЭП, меньше всего жаловались на болевой синдром после выписки из больницы.

### Выводы

1. Эндоскопическое грыжесечение паховых грыж по ТЭП-методике является малотравматичным оперативным вмешательством, которое способствует раннему возвращению пациентов к активной деятельности и редко приводит к возникновению послеоперационных осложнений.

2. Герниопластика по Лихтенштейну показана пациентам при наличии сопутствующей патологии, особенно сердечно-сосуди-

стой и дыхательной, так как является менее продолжительной по времени, чем операция ТЭП.

3. Обе методики грыжесечения надежны в плане развития рецидива заболевания.

### Литература

1. Егиев, В. Н. Герниопластика без натяжения в лечении паховых грыжах [Текст] / В. Н. Егиев, М. Н. Рудакова, М. В. Свитковский // Хирургия. – 2012. – № 4. – С. 18–22.
2. Amid, P. K. Surgical treatment of postherniorrathy neuropathic inguinodynia: triple neurectomy with proximal end implantation / P. K. Amid // Contemporary Surg. – 2003. – № 6. – P. 276–280.
3. Lichtenstein, I. L., Shulman A. G., Amid P. K. Twenty questions about hernioplasty// Am. Surg. – 1991. – Vol. 57, № 11. – P.730–733.
4. Kux, M., Fuchsjaeger N., Feichter A. Lichtenstein Patch versus Shouldice-Technik bei primaeren Leistenhernien mit hoher Rezidivgefahr // Chirurg. – 1994. – Vol. 65. – P. 59–62.
5. Dulucq, J. L. Occult hernias detected by laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: a prospective study / Journal of the Grodno State Medical University, 2017 study / J. L. Dulucq, P. Wintinger, A. Mahajna // Hernia. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 399–402.
6. Ferzli, G. Laparoscopic extraperitoneal approach to acutely incarcerated inguinal hernia / G. Ferzli [et al.] // Surg. Endosc. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 228–231.
7. Felix, E. Laparoscopic hernioplasty. TAPP vs TEP / E. Felix, C. A. Michas M. H. Jr. Gonzalez // Surg. Endosc. – 1995. – Vol. 9, № 9. – P. 984–989.
8. Goodwin, J. S. A prospective cost and outcome comparison of inguinal hernia repairs. Laparoscopic transabdominal preperitoneal versus open tension-free preperitoneal [Text] / J. S. Goodwin, L. W. Traverso // Surg. Endosc. – 1995. – Vol. 9, № 9. – P. 981–983.
9. Schmedt, C. G. Comparison of endoscopic procedures vs Lichtenstein and other open mesh techniques for inguinal hernia repair: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. G. Schmedt, S. Sauerland, R. Bittner // Surg. Endosc. – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 188–199.
10. Our experience with totally extraperitoneal technique of laparoscopic inguinal hernia repairs modified by Stolzenburg [Text] / B. Kesserü [et al.] // Seb. – 2014. – Vol. 67, № 3. – P. 129–134. – doi: 10.1556/MaSeb.67.2014.3.8.

### References

1. Egiev, V. N. Gernioplastika bez natyazheniya v lechenii pahovyh gryzhah [Tekst] / V. N. Egiev, M. N. Rudakova, M. V. Svitkovskij // Hirurgiya. – 2012. – № 4. – S. 18–22.

2. *Amid, P. K.* Surgical treatment of postherniorraphy neuropathic inguinodynia: triple neurectomy with proximal end implantation / P. K. Amid // *Contemporary Surg.* – 2003. – № 6. – P. 276–280.
3. *Lichtenstein, I. L., Shulman A. G., Amid P. K.* Twenty questions about hernioplasty // *Am. Surg.* – 1991. – Vol. 57, № 11. – P. 730–733.
4. *Kux, M., Fuchsjaeger N., Feichter A.* Lichtenstein Patch versus Shouldice-Technik bei primaeren Leistenhernien mit hoher Rezidivgefaehrduug // *Chirurg.* – 1994. – Vol. 65. – P.59–62.
5. *Dulucq, J. L.* Occult hernias detected by laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repair: a prospective study / Journal of the Grodno State Medical University, 2017 study / J. L. Dulucq, P. Wintringer, A. Mahajna // *Hernia.* – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 399–402.
6. *Ferzli, G.* Laparoscopic extraperitoneal approach to acutely incarcerated inguinal hernia / G. Ferzli [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 228–231.
7. *Felix, E.* Laparoscopic hernioplasty. TAPP vs TEP / E. Felix, C. A. Michas M. H. Jr. Gonzalez // *Surg. Endosc.* – 1995. – Vol. 9, № 9. – P. 984–989.
8. *Goodwin, J. S.* A prospective cost and outcome comparison of inguinal hernia repairs. Laparoscopic transabdominal preperitoneal versus open tension-free preperitoneal [Text] / J. S. Goodwin, L. W. Traverso // *Surg. Endosc.* – 1995. – Vol. 9, № 9. – P. 981–983.
9. *Schmedt, C. G.* Comparison of endoscopic procedures vs Lichtenstein and other open mesh techniques for inguinal hernia repair: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. G. Schmedt, S. Sauerland, R. Bittner // *Surg. Endosc.* – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 188–199.
10. *Our experience with totally extraperitoneal technique of laparoscopic inguinal hernia repairs modified by Stolzenburg [Text] / B. Kesserű [et al.] // Seb.* – 2014. – Vol. 67, № 3. – P. 129–134. – doi: 10.1556/MaSeb.67.2014.3.8.

Поступила 31.03.2023 г.

*Е. В. Волох, Т. С. Борисова*

## **ВЛИЯНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Одним из действенных механизмов управления здоровьем и снижения роста неинфекционной заболеваемости населения является поиск значимых управляемых факторов риска и своевременное устранение или снижение силы их потенциального воздействия. С целью выявления устранимых факторов риска неинфекционных заболеваний проведено одномоментное поперечное исследование состояния здоровья детей и подростков 12–17 лет во взаимосвязи с их образом жизни. В обследованной когорте обучающихся установлена высокая распространенность соматической патологии и отклонений физического развития, в особенности, среди подростков, имеющих поведенческие риски. Нарастание гиподинамии ведет к заметному снижению числа абсолютно здоровых лиц и увеличению с хроническими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации. Вероятность формирования отклонений в состоянии здоровья в группе лиц, подверженных действию гиподинамии, значительно выше, чем среди подростков, ведущих активный образ жизни. Расчетным путем установлено, что при выполнении рекомендаций ВОЗ по обеспечению рационального двигательного режима можно ожидать снижения риска развития основных неинфекционных заболеваний на 13 % среди детей и подростков с дефицитом движений и на 17 % при оптимизации физической активности среди обучающихся в режиме дня которых отсутствовали самостоятельные формы её организации.

**Ключевые слова:** дети и подростки, несовершеннолетние обучающиеся, факторы риска, образ жизни, неинфекционные заболевания, гиподинамия, двигательная активность.

*E. V. Volakh, T. S. Borisova*

## **IMPACT OF BEHAVIORAL RISK FACTORS ON THE FORMATION OF NON-COMMUNICABLE MORBIDITY OF UNDERAGE STUDENTS**

*One effective mechanism for managing health and reducing the growth of non-communicable morbidity in the population is to find meaningful managed risk factors and to eliminate or reduce the force of their potential impact in a timely manner. In order to identify removable risk factors for non-communicable diseases, a simultaneous cross-sectional study of the health status of children and adolescents 12–17 years old in relation to their lifestyle was carried out. The increase in hypodynamics leads to a noticeable decrease in the number of absolutely healthy persons and an increase with chronic diseases in the stage of sub- and decompensation. The probability of developing health abnormalities in the group of persons exposed to hypodynamics is significantly higher than among adolescents leading an active lifestyle. It was calculated that when implementing the WHO recommendations to ensure a rational motor regime, one can expect a reduction in the risk of developing major non-communicable diseases by 13 % among children and adolescents with movement deficit and by 17 % when optimizing physical activity among students on a daily basis who did not have independent forms of its organization.*

**Key words:** children and adolescents, underage students, risk factors, lifestyle, non-communicable diseases.

Актуальной медико-социальной проблемой современности является высокая распространенность среди обучающихся морфофункциональных расстройств и отклонений физического развития, обусловленных нерациональным образом жизни – дефицит двигательной активности, недостаточная продолжительность и некачественная организация ночного отдыха, наличие химических и нехимических аддикций, нерациональное питание [3–6, 8]. Перечисленные факторы риска являются легко устранимыми, однако их наличие и длительность воздействия, особенно в подростковом периоде, существенным образом сказывается на состоянии растущего организма, приводя к напряжению адаптационных механизмов, снижению функциональных возможностей и дефектам вегетативной регуляции различных органов и систем. По мере кумуляции в организме и в случае присоединения иных стрессовых воздействий, в том числе и учебных перегрузок, действие поведенческих рисков переходит на более глубокий уровень и довольно быстро проявляется в виде различного вида нарушений здоровья как инфекционного, так и неинфекционного генеза [5].

С учетом вышеизложенного и в силу высокой распространенности среди современных детей и подростков, особого внимания врачей-специалистов требуют такие поведенческие риски как гиподинамия, нарушение режима труда и отдыха в аспекте избыточной учебной нагрузки и нерациональная организация ночного сна [9].

Физиологическая роль оптимальной двигательной активности (ДА) для организма заключается в увеличении его адаптационных возможностей в любом возрасте, но особенно важна для растущего организма. Даже умеренные физическими упражнениями способствуют улучшению обмена веществ, совершенствованию реакций терморегуляции и теплообмена, увеличению притока крови к мышцам и улучшению их питания, пополняя функциональные резервы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, повышая неспецифическую резистентность организма; со-

действуя увеличению подвижности нервных процессов и повышению стрессоустойчивости организма; предопределяя процессы роста костей и их прочность, формирование двигательного анализатора и специфическое развитие основных физических качеств, обеспечивающих оптимальную работоспособность и состояние здоровья организма детей и подростков [4]. Растущему организму движения нужны ежедневно и в должном объеме как важнейший естественный биологический стимулятор физиологических функций и оптимального развития организма. Однако, по данным литературных источников, сегодня нерациональная ДА во всем мире является одним из основных факторов риска отклонений в состоянии здоровья детского населения, в том числе и психического [10]. При этом заметно снижается участие детей во всех видах физической активности в сочетании с ростом негативного отношения к физической культуре как таковой, особенно с увеличением возраста и класса обучения. С каждым годом растет уровень соматических заболеваний среди обучающихся вследствие гиподинамии, увеличивается тенденция общей ослабленности организма и снижения иммунитета [1]. Дефицит ДА отмечается у трех из четырех старшеклассников и чаще среди представительниц женского пола [1, 5, 6].

Гиподинамия, прежде всего, сказывается на соматическом состоянии организма, приводя к мышечной дистрофии и избыточному накоплению жировой массы тела. Избыточная масса тела, в свою очередь, выделена в число основных факторов риска здоровью населения, и распространенность динной проблемы достигла на современном этапе масштаба глобальной пандемии [8]. В детском возрасте также неблагоприятен и дефицит массы тела, особенно в сочетании с общей астенизацией организма, являющиеся сигналом недостатка пластических и энергетических ресурсов, снижающих иммунологическую реактивность организма и способных привести к необратимым изменениям состояния здоровья ребенка [2].

Среди основных причин гиподинамии нынешних подростков с позиций секулярного тренда исследователи разных стран рассматривают интенсификацию образовательной деятельности наряду с усложнением современных учебных программ, несоответствие методик и технологий обучения возрастным и функциональным возможностям обучающихся, рост требований к уровню и качеству общеобразовательных компетенций молодежи [5]. Усугубляет данную проблему и нерациональная организация досуга детей и подростков, характеризующаяся увеличением времени, затрачиваемым ими на компьютерные игры и интернет-контент, в сочетании с ограничением продолжительности или полным отсутствием пребывания на свежем воздухе, дефектами организации ночного сна [4–6]. Исследователи все чаще отмечают, что страдает не только продолжительность ночного отдыха детского контингента, но и качество его организации, а также достаточно позднее время их отхода ко сну [5–7]. Дефицит ночного сна негативно сказывается на состоянии здоровья и психофизиологическом статусе обучающихся: уменьшение продолжительности сна в среднем на 2 часа (в сравнении с возрастными физиологическими нормами) приводит к накоплению утомления и снижению резистентности организма школьников в 75,5 % случаев [5, 7]. Последствиями нарушения сна является ухудшение успеваемости, дефицит внимания, гиперактивность за счет повышенной возбудимости ребенка, агрессивность поведения, коммуникативные проблемы со сверстниками и педагогами [4, 5]. Длительное существование данного фактора приводит к развитию ряда расстройств, в том числе психических и психосоматических: нарушений поведения асоциальной направленности, патологии сердечно-сосудистой системы (кардиалгический синдром, функциональные аритмии и сосудистые дистонии), различных абдоминальных расстройств.

Т. о., наличие тех или иных дефектов образа жизни имеет неблагоприятные последствия для растущего организма. В связи

с чем, для сохранения здоровья подрастающего поколения весьма актуальна своевременная диагностика поведенческих рисков и на её основе разработка действенных мер профилактики и формирование социально значимых мотиваций поведения личности.

Цель работы состояла в выявлении управляемых поведенческих рисков и аргументированном обосновании приоритетных направлений профилактики неинфекционных заболеваний (НИЗ) и сохранения здоровья детей и подростков.

### Материал и методы

Материалом исследования явилось состояние здоровья и образ жизни детей и подростков. Возрастная выборка включала респондентов от 12 до 17 лет ( $n = 128$ ). Средний возраст составил 16,4 года. Социальная структура выборки обследованных лиц представлена воспитанниками интернатных учреждений и несовершеннолетними, воспитываемыми в семьях, в соотношении 1:4 (18,8 % и 81,2 % соответственно). Структура выборки по полу включала 40,6 % представителей мужского пола и 59,4 % – женского.

Исследование показателей здоровья обучающихся проведено в соответствии с правилами биомедицинской этики. Анализ состояния здоровья и распространенности соматических заболеваний проведен на основе выкопировки данных из медицинской документации респондентов. Эти же данные использованы для оценки структуры регистрируемой заболеваемости и функциональных нарушений, распределения обучающихся по группам здоровья и медицинские группы для занятий по физической культуре. Оценка физического развития детей и подростков осуществлялась методом индексов с использованием национальных таблиц нормативных значений С. А. Ляликова, С. Д. Орехова (2009 г.). Функциональные показатели (жизненная ёмкость лёгких и сила рук) исследованы физиометрическим методом с последующей оценкой путем сравнения полученных данных с возрастной нормой ( $M \pm \sigma$ ).

Данные о состоянии образа жизни обследованных обучающихся получены на основе социологического метода исследования с применением опросника для выявления поведенческих факторов риска В. Р. Кучма, И. В. Звездина, Е. И. Иванова) [5].

Все исследования несовершеннолетних выполнены при соблюдении принципов анонимности и конфиденциальности информации на основе письменного информированного согласия их законных представителей.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием табличного редактора Microsoft Office Excel, статистический программы STATISTICA 10,0.

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных о состоянии здоровья участников исследования позволил установить, что в данной возрастной группе детей и подростков регистрируется достаточно высокая распространенность соматической патологии и функциональных нарушений различных органов и систем (90,6 %).

Распространенность отдельных нозологических форм НИЗ респондентов представлена на рисунке 1.

В структуре регистрируемой патологии и функциональных нарушений детей и подростков лидирующие позиции занимают болезни глаза и его придаточного аппарата, составляя 25,6 % от общего числа регистрируемых отклонений здоровья, далее следуют болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани – 25,2 %, затем – болезни системы кровообращения (12,8 %) и болезни органов дыхания (9,5 %), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (8,2 %), болезни мочеполовой системы (6,2 %), органов пищеварения (4,6 %), а также болезни нервной системы (2,9 %), болезни крови и кроветворных органов (2,5 %), болезни кожи и подкожной клетчатки (2,1 %) и болезни уха и сосцевидного отростка (0,4 %).

Анализ распределения по группам здоровья показал, что к I группе здоровья, т. е. к абсолютно здоровым детям, относится всего лишь 10,9 % участников исследования. Наибольшую долю выборки (47,7 %) составляют лица II группы здоровья – дети с функциональными отклонениями, часто и/или длительно болеющие и имеющие особенности физического развития, а также лица, стра-

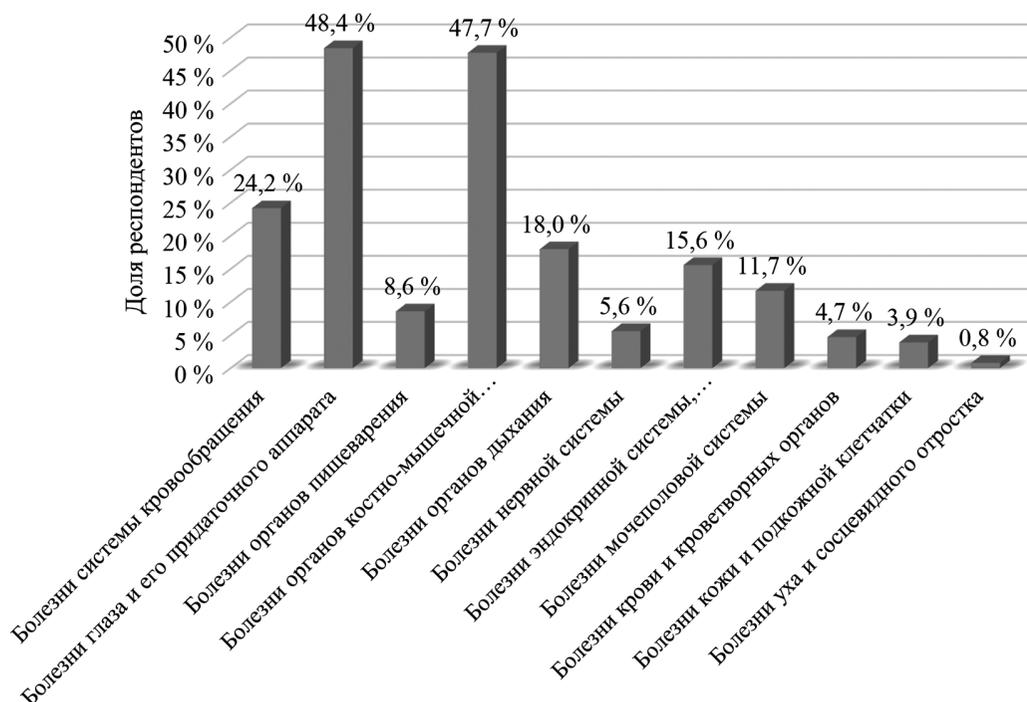


Рисунок 1. Распространенность отдельных нозологических форм патологии среди детей и подростков 12–17 лет



Рисунок 2. Структура распределения детей 12–17 лет по группам здоровья

дающие хроническими заболеваниями в стадии компенсации, отнесенные к III группе здоровья (39,1 %) (рисунок 2).

Особого внимания, с целью обеспечения оптимальной адаптации детского организма к меняющимся условиям среды его обитания и профилактики функциональных нарушений, заслуживает необходимость учета индивидуальных особенностей состояния здоровья при организации образовательного режима учащихся, в частности уроков по физической культуре. Анализ распределения обследованных детей и подростков по медицинским группам для занятий физической культурой показал, что большинство из них относится к основной и подготовительной группам (39,1 % до 49,2 % соответственно), остальные несовершеннолетние – к специальной медицинской группе (8,6 %) и группе по лечебной физической культуре по причине наличия выраженных отклонений в состоянии здоровья постоянного или временного характера (3,1 %). Таким образом, 11,7 % обучающихся от совокупной выборки имеет определенного рода ограничения по объему или специфике организации характера двигательного режима в сопоставлении с возрастными нормативами его организации.

Одним из объективных критериев здоровья растущего организма является его физическое развитие, характеризующееся степенью совершенства саморегуляции функций, гармонией физиологических процессов,

уровнем роста, созревания организма и его способностью адаптироваться в процессе взаимодействия с окружающей средой [4]. Дисгармоничность физического развития в сочетании с повышением степени напряжения механизмов адаптации и снижением функциональных резервов организма делают его неустойчивым и высокочувствительным к различным экзо- и эндогенным воздействиям, требуя дополнительной мобилизации ресурсов жизнеобеспечивающих систем организма, что легко может вызывать, даже в отсутствие специфических болезнетворных факторов, морбидное состояние. В силу чего диагностика состояния физического развития является одним из неотъемлемых компонентов комплексной оценки состояния здоровья растущего организма.

На основании проведенной нами оценки физического развития детей и подростков установлено, что его состояние у около двух трети (58,5 %) лиц от совокупной выборки характеризуется гармоничностью, т. е. входит в пределы  $M \pm \sigma$  в соответствии с национальным стандартом. У остальных обследованных обучающихся физическое развитие имеет отклонения различной степени выраженности от возрастнo-половых стандартов как по причине дефицита массы тела (суммарно 23,5 %), так и ее избытка (суммарно 18,0 %). При этом, распространенность резко дисгармоничного физического развития за счёт избытка массы тела среди респондентов в 10 раз выше, чем со-

провожаемого её дефицитом (7,8 % и 0,8 % соответственно). Среднее значение индекса массы тела в выборке составило  $20,9 \pm 0,33$ , с минимальным значением в 14,5 и максимумом – 37,7 кг/м<sup>2</sup>.

Оценка отдельных антропометрических показателей несовершеннолетних показала, что масса тела и рост, превышающие возраст-половые стандарты, встречаются чаще, чем значения в пределах от  $M - 1\sigma$  до  $M - 2\sigma$  (ниже среднего и низкие). Так, избыток массы тела установлен у каждого четвертого представителя выборки (23,5 %), достигая у отдельных лиц 139 кг, однако и рост при этом выше средних значений – у 40,6 % обследованных. Наряду с превалированием в выборке выше среднего значений масса-ростовых показателей обращает на себя внимание широкая распространенность окружности грудной клетки (ОГК) с параметрами ниже возрастных нормативов (суммарно 48,5 %) (рисунок 3). Такое распределение согласуется с данными других исследователей и в рамках интерпретации секулярного тренда трактуется как явление ретардации, подтверждаемое астенизацией и дисгармоничностью физического развития современного поколения детей и подростков [5].

Анализ результатов исследования функциональных возможностей обучающихся выявил широкую распространенность их дефицитного состояния. Показатели с характеристикой ниже возраст-половых нормативов установлены у каждого третьего подростка

(34,4 %) по жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ) и более чем у половины представителей выборки (60,1 %) по силе ведущей руки. В то же время их значения выше нормативных величин установлены лишь у 17,2 % и 0,8 % респондентов соответственно анализируемым функциональным показателям.

Одним из весомых факторов, определяющих такое состояние здоровья подрастающего поколения, несомненно, является их образ жизни. Мониторинг различных компонентов образа жизни несовершеннолетних выявил наличие недостаточной двигательной активности и продолжительности ночного сна у большинства респондентов.

Согласно рекомендациям ВОЗ для поддержания оптимального функционирования жизнеобеспечивающих систем организма необходимо не менее 1 часа (для восполнения затраченных ресурсов и укрепления здоровья – 2 и более часа) ежедневной двигательной активности в течение пяти и более дней в неделю. В связи с чем, в нашем исследовании самостоятельная двигательная активность (не включая обязательных уроков физической культуры в учреждении образования) принималась за приемлемую при наличии ее количественной характеристики более 4 часов в неделю. В общей совокупности выборки число лиц, соответствующих данному критерию, составило 22,7 %. При этом усредненные затраты времени на самостоятельную ДА в течение недели по совокупной выборке составили  $2,4 \pm 0,28$  часа. Несоответствующая гигиениче-

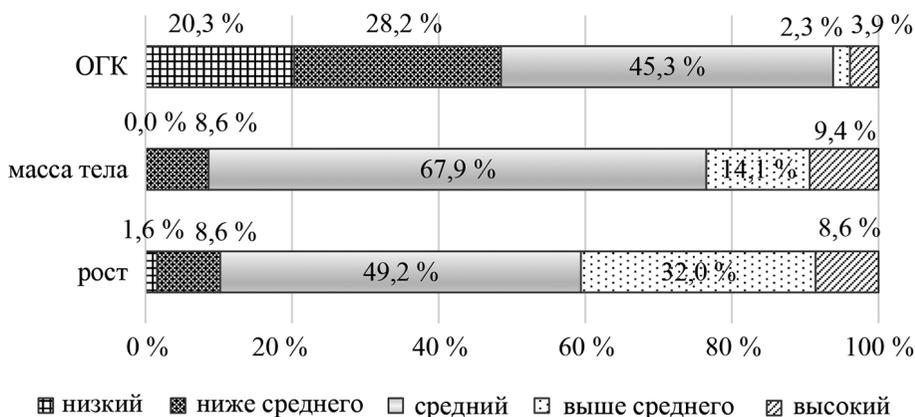


Рисунок 3. Структура распределения детей и подростков 12–14 лет по уровням их антропометрических показателей в сопоставлении с национальными стандартами

Таблица 1. Результаты оценки наличия и выраженности отдельных факторов риска образа жизни респондентов

Наличие/отсутствие фактора риска (ФР)	Выраженность ФР	Компоненты образа жизни	
		Двигательная активность абс. %	Продолжительность сна абс. %
Отсутствие ФР		29 (22,7)	13 (10,2)
Наличие ФР	Дефицит	37 (28,9)	36 (28,1)
	Выраженный риск развития патологии, обусловленной ФР	62 (48,4)	79 (61,7)

ским рекомендациям продолжительность физической активности (суммарно гипокинезия и выраженный дефицит ДА) зарегистрирована у 77,3 % обследованных. Отсутствие любых самостоятельных форм физической нагрузки помимо уроков физической культуры установлено у каждого второго респондента – 48,4 %, что рассматривается как гипокинезия и выраженный риск формирования гиподинамии в последующем (таблица 1).

Среди современных обучающихся выявлена также высокая распространённость нерациональной организации ночного сна. Только у каждого десятого подростка (10,2 %) продолжительность ночного сна соответствует гигиеническим нормам, согласно которым она должна составлять: для учащихся 5–7 классов – не менее 10 часов, для учащихся 8–9 классов – не менее 9 часов, для учащихся 10 классов и старше – не менее 8,5 часов [4]. Сон длительностью 7 и менее часов рассматривается как фактор выраженного риска формирования нарушений здоровья, характерный для 61,7 % участ-

ников настоящего исследования. При этом, 6,3 % обследованных спят менее 5 часов в сутки. Средняя величина продолжительности ночного сна несовершеннолетних составила  $6,9 \pm 0,14$  часов.

Сравнительный анализ состояния здоровья обучающихся, имеющих поведенческие риски в виде недостаточного объема двигательной активности различной степени выраженности (гипокинезия – группа 2 ( $n = 37$ ), выраженный риск развития гиподинамии – группа 3 ( $n = 62$ )), и неподверженных влияю такого риска здоровью (оптимальная ДА – группа 1 ( $n = 29$ )), демонстрирует различия в распределении их по группам здоровья (рисунок 4). Как видно из представленных на рисунке данных, по мере нарастания дефицита двигательной активности обучающихся (от первой к третьей группе наблюдения) среди них снижается количество лиц I группы здоровья и одновременно появляется и нарастает число лиц, имеющих патологию в стадии суб- и декомпенсации.

Проанализированы также особенности функциональных возможностей современ-

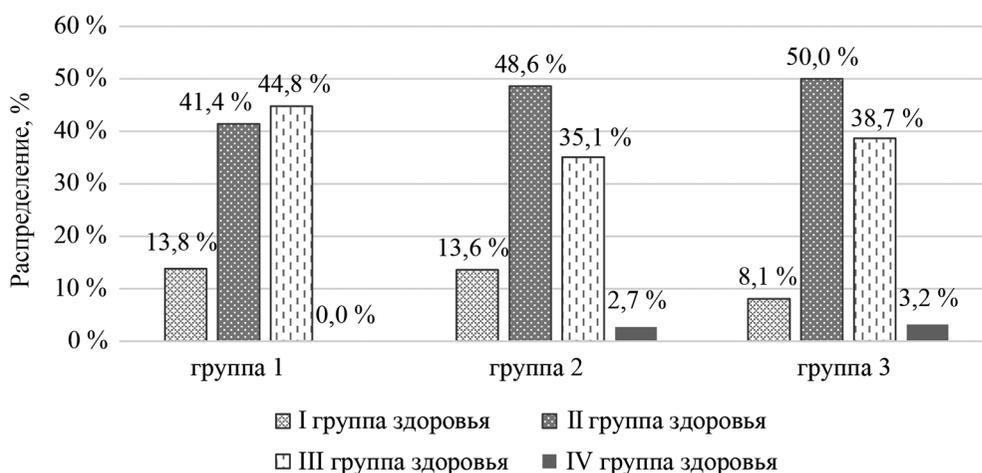


Рисунок 4. Распределение обучающихся по группам здоровья с учетом особенностей их двигательного режима

ных молодых людей с учетом их двигательного режима. При этом установлено, что количество детей и подростков с ЖЕЛ и силой рук ниже  $M - 1\sigma$  (ниже среднего) в группе обучающихся, двигательная активность которых ограничивалась лишь обязательными занятиями по физической культуре в учреждении образования (группа 3) заметно выше, чем среди молодежи, имеющей достаточный и приемлемый объем самостоятельной ДА продолжительностью более 4 часов в неделю (группа 1). ЖЕЛ ниже средних значений была выявлена у 41,9 % детей и подростков группы 3 и у 34,5 % представителей группы 1. Аналогичная тенденция отмечена и по показателям динамометрии. Сила рук со значениями в пределах  $M \pm \sigma$  в сопоставлении с половозрастными нормативами в группе лиц, имеющих достаточный объем физической нагрузки, встречается в 1,3 раза чаще (37,9 %) чем среди лиц группы 3 (29,0 %).

Выраженный и продолжительный дефицит двигательной активности ведет к формированию гиподинамии, сопутствующих отклонений в состоянии жизнеобеспечивающих систем организма и риску развития НИЗ [4, 5]. Для суждения о степени актуальности данного утверждения в рассматриваемой подростковой среде в рамках настоящего исследования произведен сравнительный анализ риска возникновения НИЗ (на примере патологии органов дыхания, кровообращения и костно-мышечной систем) среди обучающихся с гипокинезией (экспонированных) и имеющих оптимальный двигательный режим (не экспонированных). Установлено, что абсолютный риск среди экспонированных составил  $Re = 0,63$ , а среди не экспонированных  $Rne = 0,55$ , т. е. риск развития отклонений в состоянии здоровья в группе подверженных действию гипокинезии выше, чем вероятность заболеваний среди тех, кто ведет активный образ жизни ( $Re > Rne$ )  $0,63 > 0,55$ . Относительный риск воздействия факторов, повышающих вероятность развития изучаемого неблагоприятного исхода, составил 1,15. Количество заболе-

ваний, которые можно связать с действием изучаемых поведенческих факторов оценивалось с помощью атрибутивного риска и атрибутивной фракции. Их значения в группе лиц с гипокинезией составили 0,08 и 12,7 % соответственно, т. е. дефицит ДА определяет 12,7 % заболеваний в общей структуре заболеваемости подростков. При этом, относительный риск развития НИЗ под влиянием существенного недостатка физической активности (только обязательные занятия по физической культуре) составляет 1,2, а атрибутивный риск и атрибутивная фракция – 0,11 и 16,7 % соответственно, т. е. распространенность НИЗ возрастает по мере нарастания силы воздействия усугубляющего фактора.

Вывод. В современной подростковой среде отмечается высокая распространенность соматической патологии и функциональных нарушений жизнеобеспечивающих систем организма. Всего лишь 10 % детей в возрасте 12–17 лет абсолютно здоровы и около 40 % имеет хроническую патологию. Практически столько же (41,5 %) характеризуется дисгармоничным физическим развитием с распространенностью резко дисгармоничного его состояния за счёт избытка массы тела в 10 раз превышающей, обусловленную её дефицитом.

Одной из существенных причин, способствующих формированию нездоровья обучающихся, является нерациональная организация их образа жизни, характеризующаяся гипокинезией с объемом самостоятельной двигательной активности менее 4 часов в неделю, выявленной у 3 из каждых 4 обследованных, в том числе и гиподинамией (отсутствие какой-либо самостоятельной физической активности помимо организованных уроков физкультуры в сочетании с низкими функциональными показателями ЖЕЛ и мышечной силы), выявленной у каждого второго подростка. Дефицит ДА является значимым фактором риска состоянию здоровья обучающихся, что подтверждается более низкой долей абсолютно здоровых лиц и более высокой долей лиц, страдающих хрониче-

ской патологией, среди молодежи, подверженной гиподинамии, по сравнению с теми, кто имеет оптимальный двигательный режим. Это подтверждается и расчетом рисков для здоровья представителей данной возрастной группы: вероятность формирования отклонений в состоянии здоровья в группе подверженных действию гиподинамии выше, чем вероятность заболеваний среди тех, кто ведет активный образ жизни.

Вместе с тем, если следовать рекомендациям ВОЗ по обеспечению рационального двигательного режима обучающихся, то можно ожидать снижения риска развития НИЗ на 13 % среди детей и подростков с гипокинезией и на 17 % среди лиц с выраженной гиподинамией. Соответственно, одним из ведущих направлений профилактики НИЗ среди подрастающего поколения является формирование приверженности к здоровому образу жизни, причем не только самих учащихся, но и их родителей, педагогов, а также и всех заинтересованных в сохранении здоровья будущих поколений лиц.

Таким образом, наличие тех или иных дефектов образа жизни имеет неблагоприятные последствия для растущего организма. Для сохранения здоровья нынешнего подрастающего поколения и всего населения в последующем весьма актуальна своевременная диагностика поведенческих рисков и на её основе разработка действенных мер профилактики и формирование социально значимых мотиваций поведения личности.

## Литература

1. Борисова, Т. С. Гиподинамия как триггер нарушений состояния здоровья современных школьников / Т. С. Борисова // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда» (19–20 нояб. 2020 г., Минск) / М-во здравоохран. Респ. Беларусь; Науч.-практ. центр гигиены; редкол.: С. И. Сычик (гл. ред.). – Минск: Изд. центр БГУ, 2021. – С. 248.
2. Валеология: практикум / Т. С. Борисова [и др.]; под ред. Т. С. Борисовой. – Минск: Вышэйш. шк., 2018. – 272 с.

3. Волох, Е. В. Распространенность поведенческих факторов риска среди детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности / Е. В. Волох, А. В. Гиндюк // Public health forum: Человек. Здоровье. Окружающая среда: Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Минск, 20 апреля 2022 г.) / редкол.: А. Н. Чуканов [и др.]. – БелМАПО, 2022. – С. 59–64.

4. Основы гигиены детей и подростков: учеб. пособие / Т. С. Борисова [и др.]; под ред. Т. С. Борисовой. – Минск: Новое знание, 2018. – 390 с.

5. Руководство по гигиене детей и подростков, медицинскому обеспечению обучающихся в образовательных организациях: модель организации, федеральные рекомендации оказания медицинской помощи обучающимся / под ред. члена-корр. РАН В. Р. Кучмы. – М.: ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России, 2016. – 610 с.

6. Самохина, Н. В. Роль образа жизни подростков в формировании нарушений опорно-двигательного аппарата / Н. В. Самохина, А. В. Кушнерук // Донозоология и здоровый образ жизни. – 2021. – № 1–2(28–29). – С. 125–127.

7. Юшко, Я. Н. Роль сна в формировании здоровья молодежи / Я. Н. Юшко, Т. С. Борисова // Инновации в медицине и фармации – 2021: Материалы дистанционной науч.-практ. Конф. студентов и молодых ученых; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск: БГМУ, 2021. – С. 473–478.

8. Dabas, A. Prevention and Management of Childhood Obesity / A. Dabas, S. Anju // Indian journal of pediatrics. – 2018. – № 85(7). – P. 546–553.

9. Jebeile, H. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management / H. Jebeile [et al.] // The lancet. Diabetes & endocrinolog. – 2022. – № 10(5). – P. 351–365.

10. Stubbs, B. Physical activity and mental health / B. Stubbs [et al.] // The lancet. Psychiatry. – 2018. – № 5(11). – P. 873.

## References

1. Borisova, T. S. Gipodinamija kak trigger narushenij sostojanija zdorov'ja sovremennyh shkol'nikov / T. S. Borisova // Sbornik materialov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Zdorov'e i okruzhajushhaja sreda» (19–20 nojabrja 2020 g., Minsk) / M-vo zdravoochr. Resp. Belarus'; Nauch.-prakt. centr gigieny; redkol.: S. I. Sychik (gl. red.). – Minsk: Izd. centr BGU, 2021. – S. 248.
2. Valeologija: praktikum / T. S. Borisova [et al.]; pod red. T. S. Borisovoj. – Minsk: Vyshhejschaja shkola, 2018. – 272 s.
3. Volakh, E. V. Rasprostranennost' povedencheskih faktorov riska sredi detej s sindromom deficita vnimanija i giperaktivnosti / E. V. Volakh, A. V. Hindziuk // Public health forum: Chelovek. Zdorov'e. Okruzhajushhaja

sreda: Sbornik materialov Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem (Minsk, 20 aprelja 2022 g.) / redkoll.: A. N. Chukanov [i dr.]. – BelMAPO, 2022. – S. 59–64.

4. *Osnovy gigieny detej i podrostkov: ucheb. posobie* / T. S. Borisova [et al.]; pod red. T. S. Borisovoj. – Minsk: Novoe znanie, 2018. – 390 s.

5. *Rukovodstvo po gigijene detej i podrostkov, medicinskomu obespečeniju obuchajushhihsja v obrazovatel'nyh organizacijah: model' organizacii, federal'nye rekomendacii okazaniya medicinskoj pomoshhi obuchajushhihsja* / pod red. chlena-korr. RAN V. R. Kuchmy. – M.: FGAU «NCZD» Minzdrava Rossii, 2016. – 610 s.

6. *Samohina, N. V. Rol' obraza zhizni podrostkov v formirovanii narushenij oporno-dvigatel'nogo apparata* / N. V. Samohina, A. V. Kushneruk // *Donozologija i zdorovij obraz zhizni*. – 2021. – № 1-2(28-29). – S. 125–127.

7. *Jushko, Ja. N. Rol' sna v formirovanii zdorov'ja molodezhi* / Ja. N. Jushko, T. S. Borisova // *Innovacii v medicine i farmacii – 2021: materialy distancionnoj nauchno-prakticheskoy konferencii studentov i molodyh uchenyh*; pod red. S. P. Rubnikovicha, V. A. Filonjuka. – Minsk: BGMU, 2021. – S. 473–478.

8. *Dabas, A. Prevention and Management of Childhood Obesity* / A. Dabas, S. Anju // *Indian journal of pediatrics*. – 2018. – № 85 (7). – P. 546–553.

9. *Jebeile, H. Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management* / H. Jebeile [et al.] // *The lancet. Diabetes & endocrinolog.* – 2022. – № 10(5). – P. 351–365.

10. *Stubbs, B. Physical activity and mental health* / B. Stubbs [et al.] // *The lancet. Psychiatry*. – 2018. – № 5(11). – P. 873.

Поступила 24.02.2023 г.

А. Г. Кадушкин<sup>1</sup>, А. Д. Таганович<sup>1</sup>, Е. И. Давидовская<sup>2</sup>,  
Г. К. Новская<sup>2</sup>, Л. В. Алешкевич<sup>3</sup>

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТОКИНА MIF В КОМБИНАЦИИ С ПАРАМЕТРАМИ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕРОИДОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии  
и фтизиатрии»<sup>2</sup>,  
ГУЗ «Минский областной клинический госпиталь инвалидов  
Великой Отечественной войны имени П. М. Машерова»<sup>3</sup>

Основываясь на результатах предыдущих исследований, нами были предложены две математические модели, позволяющие прогнозировать низкую эффективность использования глюкокортикоидов у пациентов, находящихся на стационарном лечении по поводу обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Целью настоящего исследования явилось сравнение их работоспособности. В исследовании приняли участие 28 пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ. Определение регрессионного уравнения, включающего результаты измерения в крови отношения абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ), отношения абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ), относительного количества эозинофилов, у экзаменационной группы пациентов показало высокие диагностическую эффективность (78,6 %), чувствительность (81,8 %) и специфичность (76,5 %) математической модели. Для другой модели, включавшей результаты измерения относительного количества эозинофилов, ОТЛ и уровня MIF (фактора, ингибирующего миграцию макрофагов), диагностическая эффективность составила 85,7 %, чувствительность – 81,8 %, специфичность – 88,2 %. Первая модель, включающая только параметры общего анализа крови, может быть рассчитана после первичного осмотра лечащим врачом. Вторую модель, требующую определения уровня MIF в плазме крови методом иммуноферментного анализа и соответственно больше времени, но обладающую более высокими эффективностью и специфичностью, целесообразно использовать после повторного осмотра лечащим врачом.

**Ключевые слова:** обострение ХОБЛ, стероидорезистентность, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, эозинофилы, отношение тромбоцитов к лимфоцитам.

A. G. Kadushkin, A. D. Tahanovich, E. I. Davidovskaya,  
G. K. Novskaya, L. V. Aleshkevich

## DIAGNOSTIC VALUE OF CYTOKINE MIF IN COMBINATION WITH PARAMETERS OF COMPLETE BLOOD COUNT FOR EVALUATION OF STEROID RESISTANCE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Based on the results of previous work, we have proposed two mathematical models to predict the low effectiveness of glucocorticoids in patients hospitalized for treatment

*of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of this study was to compare their characteristics. In total, 28 COPD patients who were admitted to hospital due to exacerbations were included in this study. Determination of the regression equation, including neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and eosinophil count in the blood of examination group of patients showed high diagnostic efficiency (78.6 %), sensitivity (81.8 %) and specificity (76.5 %) of the mathematical model. Another model, which includes blood eosinophil count, PLR and MIF (macrophage migration inhibitory factor) level, had diagnostic efficiency of 85.7 %, sensitivity of 81.8 %, and specificity of 88.2 %. The first model, which includes only parameters of complete blood count, can be calculated after the initial examination by the attending physician. The second model, which requires the determination of blood plasma MIF level by enzyme-linked immunosorbent assay and, accordingly, more time, but has higher efficiency and specificity, should be used after a second examination by the attending physician.*

**Key words:** COPD exacerbation, steroid resistance, neutrophil to lymphocyte ratio, eosinophils, platelet to lymphocyte ratio.

Персонализированное лечение и прецизионная медицина в последнее время вызывают неподдельный интерес в связи с их потенциальными преимуществами, включающими выявление пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от применения конкретных препаратов, и исключая назначение ненужных лекарственных средств. Персонализированный подход к лечению основывается на генетическом тестировании (выявлении носительства определенного генотипа), оценке симптомов (неблагоприятных клинических событий) или определении биомаркеров.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока [1]. ХОБЛ оказывает негативное влияние на пациентов и общество в целом, что обусловлено естественным прогрессированием заболевания, снижением повседневной физической активности пациентов, частыми обострениями, ухудшением работоспособности и социальной изоляцией, нередко приводящей к развитию тревоги и депрессии. В совокупности эти факторы снижают качество жизни пациентов и повышают риск их смерти [2].

Обострения ХОБЛ являются одной из наиболее частых причин госпитализации во всем мире и могут приводить к летальному исходу. Современные руководства по ведению пациентов с ХОБЛ рекомендуют использо-

вать системные глюкокортикостероиды (ГКС) для лечения тяжелых обострений ХОБЛ, то есть обострений, требующих госпитализации [1]. Мета-анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований, в котором оценивалась эффективность применения системных ГКС по сравнению с плацебо при лечении обострений ХОБЛ ( $n = 1787$ ), показал, что кортикостероиды сокращают пребывание в стационаре примерно на 1 день и оказывают умеренное положительное влияние на показатели функции легких, частоту повторных обострений в течение 30 дней, но не влияют на смертность пациентов [3]. Эффекты системных кортикостероидов при лечении ХОБЛ носят временный характер и длятся всего 3–5 дней. При этом ГКС не оказывают влияния на риск перевода в отделение интенсивной терапии и развития повторного обострения спустя один месяц после предыдущего обострения.

Кортикостероиды изменяют экспрессию генов, кодирующих молекулы, вовлеченные в развитие воспалительной реакции, врожденный и адаптивный иммунный ответ. Вместе с тем их применение приводит к множеству не только полезных, но и побочных эффектов, включая повышенный риск развития острых или хронических инфекций, сахарного диабета, надпочечниковой недостаточности, венозных тромбозов и переломов при остеопорозе [3].

Нами были проведены исследования, направленные на определение значения показателей общего анализа крови, субпопуляций

лимфоцитов, цитокинов в периферической крови для оценки устойчивости к терапии ГКС у 45 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ. Результатом данных исследований явилась разработка двух математических моделей, позволяющих прогнозировать устойчивость к стероидам (их низкую эффективность) [4]. Одна модель включает результаты определения показателей общего анализа крови: относительного количества эозинофилов, отношения абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и отношения абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ). Её чувствительность составляет 83,3 %, специфичность – 77,8 %, диагностическая эффективность – 80,0 %. Вторая модель включает результаты измерения параметров общего анализа крови (относительного количества эозинофилов, ОТЛ) и уровня фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF, англ. macrophage migration inhibitory factor). Она обладает более высокой диагностической эффективностью (86,7 %), чем предыдущая модель. Её диагностические чувствительность и специфичность составляют соответственно 83,3 % и 88,9 %.

Целью настоящего исследования явилось сравнить работоспособность двух математических моделей, позволяющих прогнозировать устойчивость к стероидам, у экзаменационной группы пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ.

### Материалы и методы

#### Характеристика пациентов

В исследовании приняли участие 28 пациентов, которым на следующий день после госпитализации в связи с обострением ХОБЛ выполнялась бронхоскопия. Все пациенты имели индекс курения более 10 пачек/лет. Для исключения острого влияния сигаретного дыма на результаты исследования обследуемые лица воздерживались от курения в течение 12 часов, предшествующих бронхоскопии.

Критериями включения пациентов в исследование служили среднетяжелая и тяжелая степень тяжести (по GOLD), возраст  $\geq 40$  лет,

способность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания. Критериями исключения из исследования являлись бронхиальная астма, атопия, аллергический ринит, острые инфекционные заболевания, туберкулез, заболевания соединительной ткани с изменениями функции дыхательной системы, острый коронарный синдром, онкологические заболевания, бронхоэктатическая болезнь, нарушения свертывающей системы крови, прием системных ГКС в течение 2 месяцев до проведения исследования.

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Характеристика	Пациенты с ХОБЛ (n = 28)
Возраст, лет	64,5 (58,3–67,0)
Пол, м/ж	21/7
Статус курения (курящие/бывшие курильщики)	14/14
Индекс курения, пачек/лет	32,5 (20,5–41,5)
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	40,5 (32,3–48,5)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	60,0 (49,0–64,8)
Используют ИГКС, количество пациентов	17

*Примечание:* данные представлены в абсолютных значениях или в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й – 75-й процентиля); ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких. Приведенные в таблице значения ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ для пациентов с ХОБЛ получены после проведения бронходилатационной пробы.

Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено решением Комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

#### Культивирование макрофагов

Клетки легких получали из бронхоальвеолярной лаважной жидкости согласно описанной ранее методике [4]. Альвеолярные макрофаги выделяли путем адгезии к пластику (культуральный планшет Corning Costar, США) в течение 2 ч при 37 °С, 5 % CO<sub>2</sub>.

К суспензии макрофагов ( $10^5$  клеток) добавляли дексаметазон (Sigma Aldrich, США) в концентрации 100 нМ на 1 час, и далее, липополисахарид (ЛПС, 1 мкг/мл, Escherichia Coli B6-026; Sigma-Aldrich, США) на 24 часа. По истечении суток супернатанты собирали

рассчитывали результаты этих уравнений. При  $Y_1 > 0,3774$  и  $Y_2 > 0,4629$  вероятность сниженного ответа на ГКС считали высокой. При  $Y_1 \leq 0,3774$  и  $Y_2 \leq 0,4629$  вероятность сниженного ответа на ГКС оценивали как низкую.

$$Y_1 = \frac{\exp(-1,5113 - 0,4384 \times X_1 + 0,4192 \times X_2 + 0,0043 \times X_3)}{1 + \exp(-1,5113 - 0,4384 \times X_1 + 0,4192 \times X_2 + 0,0043 \times X_3)}, \quad (1)$$

и хранили при температуре  $-20^\circ\text{C}$ . В них определяли концентрацию ИЛ-8 методом иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя (АО «Вектор Бест», РФ).

#### *Определение концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и гормонов в крови*

Венозную кровь у обследуемых пациентов забирали утром натощак на следующий день после поступления в стационар до проведения

где  $X_1$  – относительное количество эозинофилов крови;  $X_2$  – отношение абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам;  $X_3$  – отношение абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам;  $Y_1$  – результат регрессионного уравнения; числа перед значениями  $X_1$ – $X_3$  – коэффициенты логистической регрессии;  $\exp (\approx 2,718)$  – основание натурального логарифма; « $-1,5113$ » – константа логистического уравнения.

$$Y_2 = \frac{\exp(-2,5863 - 0,7922 \times X_1 + 0,0187 \times X_2 + 0,4227 \times X_3)}{1 + \exp(-2,5863 - 0,7922 \times X_1 + 0,0187 \times X_2 + 0,4227 \times X_3)}, \quad (2)$$

бронхоскопии в объеме 5 мл в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацет калия в качестве антикоагулянта. Для получения плазмы образцы центрифугировали по истечении одного часа после забора крови (3000 об/мин, 15 мин). До анализа плазму крови хранили при температуре  $-75^\circ\text{C}$ . В ней определяли концентрацию MIF (Elabscience, Китай) методом иммуноферментного анализа.

#### *Подсчет формулы крови*

Формулу крови и содержание лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и тромбоцитов подсчитывали с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex 5000i (Sysmex Corporation, Япония).

#### *Статистическая обработка данных*

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакетов статистического анализа данных MedCalc (MedCalc Software, Бельгия) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Подставляя значения параметров общего анализа крови и концентрации MIF в плазме крови в уравнения логистической регрессии  $Y_1$  и  $Y_2$  (формулы 1 и 2),

где  $X_1$  – относительное количество эозинофилов;  $X_2$  – отношение абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам;  $X_3$  – концентрация MIF (фактора, ингибирующего миграцию макрофагов) в плазме крови;  $Y_2$  – результат регрессионного уравнения; числа перед значениями  $X_1$ – $X_3$  – коэффициенты логистической регрессии;  $\exp (\approx 2,718)$  – основание натурального логарифма; « $-2,5863$ » – константа логистического уравнения.

Диагностическую ценность анализируемых моделей оценивали на основании расчета чувствительности, специфичности, диагностической эффективности, положительной и отрицательной прогностической ценности теста. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5 %.

### **Результаты и обсуждение**

На первом этапе настоящего исследования мы оценили секрецию ИЛ-8 в альвеолярных макрофагах пациентов с ХОБЛ под влиянием дексаметазона. Пациенты, у которых стимулированная секреция ИЛ-8 в присутствии дексаметазона в концентрации 100 нМ снижалась на 50 % и более, были отнесены

к стероидочувствительным. В свою очередь к стероидорезистентным мы причисляли пациентов, у которых снижение продукции ИЛ-8 в альвеолярных макрофагах под влиянием дексаметазона не достигало 50 %. Выбор концентрации дексаметазона (100 нМ) был обусловлен результатами проведенного ранее исследования [4]. Стероидочувствительными оказались 17 пациентов, стероидорезистентными – 11.

Прогнозирование эффективности ГКС у пациентов экзаменационной группы на основании результатов расчета модели Y1 показало, что у 13 пациентов значения были выше порогового ( $> 0,3774$ ), то есть вероятность эффективности ГКС у них низкая. У 15 пациентов значения показателя Y1 были  $\leq 0,3774$ , то есть вероятность эффективности ГКС высокая (таблица 2).

Установлено, что 9 пациентов из 11 (81,8 %) правильно отнесены к группе с низкой вероятностью эффективности ГКС, 13 из 17 (76,5 %) пациентов правильно отнесены к группе с высокой вероятностью эффективности стероидных лекарственных средств. Таким образом, специфичность метода составила 76,5 %, чувствительность – 81,8 %.

Диагностическая эффективность использования модели Y1 составила 78,6 %. То есть, 78,6 % пациентов были правильно отнесены в соответствующие группы по ответу на ГКС. Можно заключить, что логистическая модель Y1 устойчиво работает на экзаменационной выборке. Тем более что эти данные оказались сопоставимы с чувствительностью, специфичностью и диагностической эффективностью модели Y1, рассчитанной в основной выборке пациентов (83,3 %, 77,8 % и 80,0 %, соответственно) [4].

Далее мы провели апробацию математической модели Y2 на экзаменационной группе пациентов с ХОБЛ. У 11 пациентов значения показателя, предсказывающего вероятность эффективности ГКС (Y2) были выше пограничного значения ( $> 0,4629$ ), то есть вероятность эффективности ГКС у них низкая. У 17 пациентов значения показателя Y2 были  $\leq 0,4629$ , то есть вероятность эффективности ГКС у них высокая (таблица 3).

Сопоставление результатов диагностической процедуры (результатов расчета регрессионного уравнения Y2) с ответом клеток легких на стероиды в условиях совместного культивирования альвеолярных макро-

Таблица 2. Классификационная таблица проверки логистической регрессионной модели Y1 на экзаменационной выборке

Количество пациентов с ХОБЛ			ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
Фактически	Прогноз на основе формулы 1						
	высокая эффективность ГКС	низкая эффективность ГКС					
Высокая эффективность ГКС (n = 17)	13	4	81,8 %	76,5 %	69,2 %	86,7 %	78,6 %
Низкая эффективность ГКС (n = 11)	2	9					

Примечание: здесь и в таблице 3: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ГКС – глюкокортикостероиды, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата, ДЭ – диагностическая эффективность.

Таблица 3. Классификационная таблица проверки логистической регрессионной модели Y2 на экзаменационной выборке

Количество пациентов с ХОБЛ			ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
Фактически	Прогноз на основе формулы 2						
	высокая эффективность ГКС	низкая эффективность ГКС					
Высокая эффективность ГКС (n = 17)	15	2	81,8 %	88,2 %	81,8 %	88,2 %	85,7 %
Низкая эффективность ГКС (n = 11)	2	9					

фагов с ГКС, показало, что 9 пациентов из 11 (81,8 %) правильно отнесены к группе с низкой вероятностью эффективности ГКС, 15 из 17 (88,2 %) пациентов правильно отнесены к группе с высокой вероятностью эффективности стероидных лекарственных средств (таблица 3). Таким образом, специфичность метода составила 88,2 %, чувствительность – 81,8 %. Общий процент правильно классифицированных случаев ответа на ГКС на основе результатов применения данного уравнения составил 85,7 %. В совокупности результаты апробации математической модели Y2 на экзаменационной выборке показали, что построенная модель работает надёжно. При этом, как упоминалось выше, чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность использования уравнения Y2 в основной выборке пациентов составили 83,3 %, 88,9 % и 86,7 %, соответственно [4].

Относительное количество эозинофилов крови, использованное в представленных математических моделях оценки стероидорезистентности, показало свою диагностическую значимость и в других исследованиях. Так, метаанализ трех клинических испытаний ( $n = 243$ ), в котором была проведена оценка эффективности использования системных кортикостероидов для лечения обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо в зависимости от уровня эозинофилов крови, показал, что при уровне эозинофилов крови  $\geq 2$  % результаты лечения были неудовлетворительными у 66 % пациентов, не получавших кортикостероиды, и у 11 % пациентов, принимавших ГКС преднизолон. Отсутствовали различия в количестве неудовлетворительных результатов лечения между группами пациентов, получавшими и не получавшими преднизолон, с количеством эозинофилов крови  $< 2$  % [5].

В другом исследовании, названном CORTICO-COP, изучалась возможность ежедневного подсчета эозинофилов крови для определения целесообразности использования системных кортикостероидов у пациентов, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ [6]. В общей сложности в исследовании приняли участие 318 пациентов,

которые были разделены на две группы. В первый день стационарного лечения обе группы пациентов получали 80 мг метилпреднизолона внутривенно. Со второго по пятый день пребывания в стационаре экзаменационная группа получала лечение кортикостероидами в зависимости от количества эозинофилов крови. Кортикостероиды не назначались в дни, когда количество эозинофилов было  $< 300$  клеток/л, тогда как в дни, когда количество эозинофилов составляло  $\geq 300$  клеток/л, пациенты получали 37,5 мг преднизолона. Контрольная группа пациентов на вторые-пятые сутки лечения получала преднизолон в таблетках перорально (37,5 мг). Частота неудовлетворительных результатов лечения к 30 дню терапии, оцененных по рецидиву обострения ХОБЛ, приведшему к обращению за неотложной медицинской помощью, госпитализации или потребовавшему интенсификации фармакологического лечения, а также количество смертельных исходов в течение 30 дней с момента начала лечения не различались между экзаменационной и контрольной группами пациентов. При этом средняя продолжительность лечения системными кортикостероидами была ниже у пациентов, чье лечение проходило под контролем уровня эозинофилов крови (2 дня), по сравнению с контрольной группой пациентов (5 дней).

Возможность определения ОНЛ, ОТЛ и концентрации MIF для оценки стероидорезистентности у пациентов с ХОБЛ впервые продемонстрирована нами ранее [4]. Позднее другие исследователи подтвердили диагностическую значимость определения MIF для оценки устойчивости к стероидам у пациентов с системной красной волчанкой [7] и у детей с идиопатическим нефротическим синдромом [8]. Появились сведения о возможности использования ОНЛ в качестве предиктора стероидорезистентности при ревматической полимиалгии [9]. Повышение ОТЛ оказалось фактором риска низкой эффективности системных кортикостероидов при лечении пациентов с язвенным колитом [10].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что одновременное определение в крови относительного количества

эозинофилов в сочетании с ОНЛ и ОТЛ либо с ОТЛ и уровнем MIF является высокоточным и надежным способом оценки эффективности кортикостероидов у пациентов с обострением ХОБЛ. Модель Y1, включающая только параметры общего анализа крови, не затратна в финансовом плане и может быть рассчитана после первичного осмотра лечащим врачом. Модель Y2, требующую определения уровня MIF в плазме крови методом иммуноферментного анализа и соответственно временных затрат, но обладающую более высокими эффективностью и специфичностью, целесообразно использовать после повторного осмотра лечащим врачом. В случае изменения прогноза устойчивости пациента к ГКС после расчета второй модели лечение, назначенное пациенту на основании первой модели, должно быть пересмотрено и при необходимости скорректировано.

### Литература

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019* / D. Singh [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 5. – Art. 1900164.
2. *COPD – do the right thing* / H. Sandelowsky [et al.] // *BMC Fam. Pract.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – Art. 244.
3. *Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease* / J. A. Walters [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 9. – Art. CD001288.
4. *Использование рутинных тестов общего анализа крови для прогнозирования устойчивости к глюкокортикоидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких* / А. Г. Кадушкин [и др.] // *Пульмонология.* – 2018. – Т. 28, № 6. – С. 681–692.
5. *Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis* // M. Bafadhel [et al.] / *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 3. – P. 789–791.
6. *Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial* / P. Sivapalan [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 699–709.
7. *Steroid Resistance Associated with High MIF and P-gp Serum Levels in SLE Patients* / A. Beltrán-Ramírez [et al.] // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, № 19. – Art. 6741.
8. *MIF plasma level as a possible tool to predict steroid responsiveness in children with idiopathic nephrotic syndrome* / E. Cuzzoni [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 75, № 12. – P. 1675–1683.
9. *Neutrophil to lymphocyte ratio predicts glucocorticoid resistance in polymyalgia rheumatic* / C. E. Owen [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2021. – Vol. 24, № 1. – P. 56–62.
10. *Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Noninvasive Predictors of the Therapeutic Outcomes of Systemic Corticosteroid Therapy in Ulcerative Colitis* / K. Endo [et al.] // *Inflamm. Intest. Dis.* – 2021. – Vol. 6, № 4. – P. 218–224.

### References

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019* / D. Singh [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 53, № 5. – Art. 1900164.
2. *COPD – do the right thing* / H. Sandelowsky [et al.] // *BMC Fam. Pract.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – Art. 244.
3. *Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease* / J. A. Walters [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 9. – Art. CD001288.
4. *Use of the routine complete blood count to predict steroid resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease* / A. G. Kadushkin [et al.] // *Pulmonologiya.* – 2018. – Vol. 28, № 6. – P. 681–692 (In Russ.)
5. *Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis* // M. Bafadhel [et al.] / *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, № 3. – P. 789–791.
6. *Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial* / P. Sivapalan [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 699–709.
7. *Steroid Resistance Associated with High MIF and P-gp Serum Levels in SLE Patients* / A. Beltrán-Ramírez [et al.] // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, № 19. – Art. 6741.
8. *MIF plasma level as a possible tool to predict steroid responsiveness in children with idiopathic nephrotic syndrome* / E. Cuzzoni [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 75, № 12. – P. 1675–1683.
9. *Neutrophil to lymphocyte ratio predicts glucocorticoid resistance in polymyalgia rheumatic* / C. E. Owen [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2021. – Vol. 24, № 1. – P. 56–62.
10. *Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Noninvasive Predictors of the Therapeutic Outcomes of Systemic Corticosteroid Therapy in Ulcerative Colitis* / K. Endo [et al.] // *Inflamm. Intest. Dis.* – 2021. – Vol. 6, № 4. – P. 218–224.

Поступила 24.02.2023 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.3.115>

Э. А. Михневич<sup>1</sup>, Т. Г. Раевнева<sup>1</sup>, Е. В. Леончик<sup>1</sup>,  
Т. Г. Головки<sup>2</sup>, Т. П. Павлович<sup>1</sup>

## ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
УЗ «Городская клиническая больница № 11»<sup>2</sup>

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются второй по частоте группой лекарственных средств, приводящих к развитию лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП).

**Цель:** определить клинические особенности ЛИПП у пациентов с подагрой при применении НПВС.

**Материал и методы.** Исследование моноцентровое, наблюдательное, ретроспективное. Выполнено в период с 2012–01–01 по 2020–12–31 в ревматологическом отделении УЗ «11-ая городская клиническая больница» г. Минска. В исследование включены 527 пациентов с подагрическим артритом (ПА). Тип ЛИПП определен в соответствии с рекомендациями EASL, 2019. Для оценки причинно-следственных взаимосвязей была применена обновлённая шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method). Всем пациентам выполнено клиничко-лабораторное и инструментальные исследования.

**Результаты.** ЛИПП выявлено у 91 пациента (14,3 %), у 80 – гепатоцеллюлярный, у 11 – смешанный тип ЛИПП. Констатирована 1 категория тяжести ЛИПП у 88, 2 категория у 3-х пациентов. ЛИПП мы наблюдали чаще у более молодых пациентов без тяжелой коморбидности, но с предшествующим атаке ПА алкогольным эксцессом и последующим после атаки ПА превышением средних терапевтических доз НПВС.

**Заключение.** Мы не наблюдали тяжелого течения ЛИПП у пациентов на фоне приема НПВС для купирования ПА. Однако, гепатотоксичность НПВС у данной категории пациентов представляет социальную и медицинскую проблему.

**Ключевые слова:** подагрический артрит, нестероидные противовоспалительные средства, лекарственно-индуцированные поражения печени.

E. A. Mikhnevich, T. G. Rayevneva, E. V. Leonchik,  
T. G. Golovko, T. P. Pavlovich

## HEPATOTOXICITY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH GOUT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the second most common group of drugs leading to the development of drug-induced liver injury (DILI).

**Objective:** to determine the clinical features of DILI in patients with gout when using NSAIDs.

**Material and methods.** The study is monocentric, observational, retrospective. Performed in the period from 2012–01–01 to 2020–12–31 in the Rheumatology Department of the 11th City Clinical Hospital. The study included 527 patients with gouty arthritis (GA). The type of DILI was determined in accordance with the recommendations of EASL, 2019. An updated scale RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) was used to assess causal relationships.

**Results.** DILI was detected in 91 patients (14.3 %), in 80 – hepatocellular, in 11 – mixed type of DILI. The 1st category of DILI severity was stated in 88, the 2nd category – in 3 patients. We observed DILI more often in younger patients without severe comorbidity, but with an alcoholic surplus preceding a GA attack and, after, during attack an excess of the average therapeutic doses of NSAIDs was registered.

**Conclusions.** Thus, we did not observe a severe course of DILI in patients taking NSAIDs for the relief of GA. However, NSAID hepatotoxicity in this category of patients is a social and medical problem.

**Key words:** gouty arthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, drug-induced liver injury.

Лекарственно индуцированные поражения печени (ЛИПП) могут быть результатом применения фармацевтических препаратов, лекарственных трав и пищевых добавок. Диагноз ЛИПП устанавливается путем исключения, а специфические тесты отсутствуют [1, 2].

Выделяют прямой и непрямой механизмы гепатотоксичности. Прямой механизм повреждения печени является дозозависимым, предсказуемым, воспроизводимым в эксперименте на животных моделях и как правило, имеет предшествующий короткий латентный период. Непрямой или идиосинкразический механизм напротив, непредсказуем и с латентным периодом от нескольких дней до нескольких лет [1, 3].

Клинические фенотипы идиосинкразических ЛИПП могут быть представлены гепатоцеллюлярным, холестатическим, смешанным вариантами, а также протекать в виде хронического заболевания печени. И хотя большинство пациентов с ЛИПП выздоравливают клинически, многие исследования показали, что около 10 % пациентов с ЛИПП нуждаются в трансплантации печени [1, 4].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются неотъемлемой частью противовоспалительного лечения для купирования приступа подагрического артрита (ПА). При учёте противопоказаний у пациентов без серьёзной коморбидной патологии их применение является высокоэффективным и безопасным [5]. У пациентов с подагрой НПВС назначаются относительно короткий период в сравнении с другой патологией скелета. С другой стороны, у пациентов с подагрой имеется разнообразная сопутствующая

патология. При наличии дополнительного повреждающего гепатоциты или холангиоциты фактора как НПВС, развитие ЛИПП у части пациентов с ПА, к сожалению, ожидается.

Среди ЛС именно НПВС занимают второе место после антиинфекционных препаратов как причина ЛИПП [6]. Также НПВС относят к наиболее частым причинам ЛИПП с летальным исходом [1, 6].

С начала 21-го века большое количество исследований в медицине было посвящено анализу данных о ЛИПП. В итоге в 2019 году European Association for the Study of the Liver (EASL) и American College of Gastroenterology (ACG) в 2021 году проанализировали и суммировали информацию о ЛИПП [7]. В соответствии с изданными руководствами уточнены этиологические, демографические, диагностические, морфологические и др. аспекты ЛИПП.

Цель исследования: определить клинические особенности ЛИПП у пациентов с подагрой при применении НПВС.

#### Пациенты и методы

**Дизайн исследования.** Исследование монокентровое, ретроспективное. Выполнено в период с 2012-01-01 по 2020-12-31. Зафиксированы следующие точки наблюдения:  $P_0$  – исходно;  $P_1$  – 10-14 дней от начала лечения НПВС;  $P_2$  – 21-28 дней от начала лечения НПВС. Исследование выполнено в ревматологическом отделении УЗ «11-ая городская клиническая больница» г. Минска, которое является клинической базой Белорусского государственного медицинского университета.

Критерии включения: наличие суставной подагры (критерии АКР, 1977) [8], исходно нормальный уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ)/аспартатаминотрансферазы (АсАТ) сыворотки крови (до 35 ед/л – женщины, до 40 ед/л – мужчины), применение НПВС для купирования ПА.

*Критерии исключения:* исходно повышенный уровень аминотрансфераз, наличие известного хронического заболевания печени в анамнезе; уровень АлАТ в сыворотке крови на фоне лечения в диапазоне от 1–2 норм.

*Пациенты.* Были проанализированы клинические данные и медицинская документация 883 госпитализированных пациентов. В итоговый анализ включены данные 527 пациентов в соответствии с критериями включения/исключения. Изучаемую группу составили пациенты с повышением уровня АлАТ/АсАТ сыворотки крови > 2-х раз относительно верхнего предела нормы (ВПН) в процессе лечения НПВС и его нормализация или снижение  $\leq 2$ -х раз после отмены или уменьшения дозы НПВС ( $n = 91$ ). Группу сравнения ( $n = 436$ ) составили пациенты с нормальными значениями уровня АлАТ/АсАТ сыворотки крови как до, так и в процессе приёма НПВС. Возраст пациентов изучаемой группы был значимо меньше чем в группе сравнения – медианное значение возраста 54 года (44–61) против 58 лет (52–63), ( $p < 0,001$ ). Гендерных различий в группах не выявлено: в исследуемой группе мужчины составили 85 (93,4 %) человек, против 383 (87,8 %),  $p > 0,05$ .

*Методы.* Обследование пациентов на амбулаторном и госпитальном этапах включало физикальное, лабораторное и инструментальное исследование. При опросе и осмотре у всех пациентов выполнена оценка состояния суставов, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, антропометрических данных. Оценивалось наличие клинических симптомов и синдромов, указывающих на печеночно-клеточную недостаточность: желтуха, энцефалопатия, гипокоагуляция, асцит.

Лабораторные методы включали общеклинические исследования, биохимический

анализ крови с определением концентрации АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина, альбумина, мочевой кислоты, С-реактивного протеина, липидного спектра, глюкозы и коагулограммы. Всем пациентам были выполнены электрокардиограмма, ультразвуковое исследование крупных суставов, ультразвуковое исследование печени и селезенки.

Тип ЛИПП определен в соответствии с рекомендациями EASL, 2019 и ACG, 2021 [1]. Так определен показатель R (отношение активности АлАТ (кратность ВПН) к ЩФ (кратность к ВПН)). Повреждение печени оценивалось как гепатоцеллюлярное, когда АлАТ (ВПН)/ЩФ (ВПН)  $\geq 5$ ; холестатическое, когда ЩФ (ВПН)/АлАТ (ВПН)  $\leq 2$ ; смешанное, когда  $R \geq 5$  АлАТ (ВПН)/ЩФ (ВПН)  $\leq 2$ .

Для оценки причинно-следственных взаимосвязей между приемом ЛС и развитием ЛИПП была применена обновлённая шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), 2016 [7]. Пациенты изучаемой группы продемонстрировали следующую оценку по шкале RUCAM:  $n = 13$ , 14,3 % > 8 баллов, (высокая вероятность),  $n = 70$ , 76,9 % (6–8 баллов, вероятная),  $n = 8$ , 8,8 % (3–5 баллов, возможная),  $n = 0$ , 0 % (1–2 балла, маловероятная) и  $n = 0$ , 0 % (исключенная).

Степень тяжести ЛИПП оценивалась по Американской схеме: 1 категория – легкое (АлАТ и/или ЩФ повышены, но общий билирубин <42 мкмоль/л и/или международное нормализованное отношение (МНО) <1,5); 2 категория – умеренное (АлАТ и/или ЩФ повышены, общий билирубин  $\geq 42$  мкмоль/л и/или МНО  $\geq 1,5$ ); 3 категория – умеренно-тяжелое (повышение АлАТ и/или ЩФ, общего билирубина и/или МНО в сочетании с госпитализацией из-за ЛИПП); 4 категория – тяжелое (повышение АлАТ и/или ЩФ и общего билирубина и хотя бы одного из следующих критериев: – печеночная недостаточность (МНО >1,5, асцит или энцефалопатия); другая органная недостаточность из-за ЛИПП); 5 категория – крайне-тяжелое (смерть или трансплантация печени) [1]. Печеночно-клеточная недостаточность и другая орган-

ная недостаточность исключена у всех пациентов на основании клинико-лабораторных данных.

Оценка боли выполнена с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

У пациентов с АлАТ/АсАТ  $\geq 5$  ВПН исключалась аутоиммунная (определяли наличие антинуклеарных антител, антител к гладким мышцам, микросомам печени и почек, уровень иммуноглобулина G) и инфекционная природа поражения печени (определяли наличие рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С и антитела класса иммуноглобулина М к вирусу гепатита Е или его рибонуклеиновую кислоту). У всех пациентов исследована кровь на наличие антител к вирусу гепатита С, и поверхностного антигена вируса гепатита В.

При развитии ПА пациентам назначалось лечение НПВС на амбулаторном этапе и продолжалось или корректировалось в стационаре. Применяемые пациентами НПВС отражены в таблице 1.

У пациентов исследуемой группы подагра начиналась в более молодом возрасте: 44 (35–36), против 49 (41–57),  $p < 0,01$ . В исследуемой и группе сравнения продолжительность приема НПВС (таблица 1) не отлича-

лась: 11 (7–16) дней, против 8 (6–15) дней,  $p = 0,61$ .

В тоже время статистически значимо чаще в исследуемой группе, чем в группе сравнения пациенты принимали НПВС в дозах, превышающих средние терапевтические – 82,4 % (75 из 91) против 68,3 % (298 из 436),  $p < 0,001$ .

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с использованием пакета STATISTICA 10.0. Количественные данные представлены в виде медиан и межквартильного размаха – Me (25 %–75 %). Для сравнения показателей в двух независимых группах использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Качественные признаки представлены в виде процентного распределения и абсолютных значений – % (абс.). Оценка различий между независимыми выборками качественного признака выполнена на основе критерия соответствия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Статистически значимыми различия принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5 % ( $p < 0,05$ ).

Все пациенты при поступлении в клинику подписали согласие на обработку персональных данных в медицинских информационных системах.

Таблица 1. Распределение в группах в зависимости от применяемых НПВС, % (абс.)

Названия НПВС	ЛИПП, n = 91	Контроль, n = 436	Всего, n = 527
Монотерапия	68,1 (62)	73,6 (321)	383
Диклофенак	45,0 (41)	40,1 (175)	216
Нимесулид	14,3 (13)	15,4 (67)	80
Мелоксикам	2,2 (2)	8,5 (37)	39
Кеторол	1,1 (1)	1,8 (8)	9
Ацеклофенак	1,1 (1)	2,1 (9)	10
Эторикоксиб	1,1 (1)	1,8 (8)	9
Ксефокам	1,1 (1)	0,2 (1)	2
Этодолак	1,1 (1)	0,9 (4)	5
Дексалгин	1,1 (1)	0,0 (0)	1
Другие	0,0 (0)	2,8 (12)	12
Комбинирование НПВС	31,9 (29)	26,4 (115)	144
Нимесулид+ Диклофенак	14,3 (13)	12,6(55)	68
Нимесулид+ Кеторол	2,2 (2)	1,2 (5)	7
Диклофенак+Мелоксикам	5,5 (5)	3,9 (17)	22
Диклофенак+Кеторол	5,5 (5)	1,6 (7)*	12
Этодолак + Диклофенак	2,2 (2)	1,6 (7)	9
Ацеклофенак +Диклофенак	2,2 (2)	0,7 (3)	5
Другие	0,0 (0)	4,8 (21)	21

\*  $p < 0,05$ .

## Результаты

В изучаемую группу из 527 вошёл 91 пациент (14,3 %), с развившимся в ходе лечения НПВС ЛИПП. У 436 пациентов (85,7 %) признаков ЛИПП не отмечено. В изучаемой группе ( $n = 91$ ) наблюдались следующие уровни повышения АлАТ и/или АсАТ сыворотки крови: у 73,6 % ( $n = 67$ ) от 2-х до 3-х ВПН; у 20,9 % ( $n = 19$ ) – от 3-х до 5-ти ВПН; у 5,5 % ( $n = 5$ ) пациентов – более 5-ти ВПН (таблица 3). Таким образом минимальный цитолиз наблюдался значимо чаще, чем слабый ( $\chi^2 = 50,8$ ,  $p < 0,001$ ) и умеренный ( $\chi^2 = 88,3$ ,  $p < 0,001$ ) (см. табл. 3). Повышение уровня АсАТ констатировано у 40 пациентов (44,0 %) изучаемой группы: у 25,3 % ( $n = 23$ ) от 2-х до 3-х ВПН; у 13,2 % ( $n = 12$ ) – от 3-х до 5-ти ВПН; у 5,5 % ( $n = 5$ ) пациентов более 5-ти ВПН. Только

у 3-х пациентов индекс де Ритиса составил более 2.

В подгруппе превышения АлАТ в 3–5 раз ВПН ( $n = 19$ ) 11 пациентов принимали диклофенак в дозах от 150 мг в сутки и выше весь период наблюдения, 2 пациента лечились нимесулидом (400 и 600 мг в сутки), и по 1 пациенту этодином и дексалгином. В 4 случаях назначались одновременно 2 разных НПВС с пероральным и парентеральным введением: нимесулид, или мелоксикам или ацеклофенак + диклофенак; диклофенак + кеторол. Превышение АлАТ более 5 норм наблюдалось при приеме диклофенака в суточной дозе 200–400 мг в сутки в 2 случаях, в остальных – комбинация 2-х НПВС: нимесулид, или мелоксикам, или диклофенак внутрь + диклофенак или кеторол внутримышечно. При монотерапии в исследуемой

Таблица 2. Характеристика пациентов

Параметры Точка P <sub>1</sub>	ЛИПП, $n = 91$	Контроль, $n = 436$	Статистическая значимость различий
Мужчины, % ( $n$ )	93,4 (85)	87,8 (383)	Ns
Возраст (годы), Ме (25 %-75 %)	54 (44-61)	58 (52-63)	$p < 0,001$
Возраст начала подагры (годы), Ме (25 %-75 %)	44(35-56)	49 (41-57)	$p < 0,01$
Длительность обострения (дни), Ме (25 %-75 %)	14 (7-25)	14 (7-28)	Ns
ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	98,9 (90)	90,4 (394)	$F = 0,014$ $p < 0,01$
ВАШ см, Ме (25 %-75 %)	6 (6-7)	6 (5-7)	Ns
Тофусы, % ( $n$ )	45,1 (41)	48,4 (211)	Ns
Мочекаменная болезнь, % ( $n$ )	25,3 (23)	33,0 (144)	Ns
Концентрация МК $>360$ мкмоль/л, % ( $n$ )	94,5 (86)	95,9 (413)	Ns
Рискованный тип употребления алкоголя	50,5 (46)	32,1 (140)	$\chi^2 = 11,2$ , $p < 0,001$
АлАТU/L, Ме (P <sub>1</sub> ) концентрация крови	35 (28-40)	24 (17-31)	$p < 0,001$
НПВС, ↑дозы, % ( $n$ )	82,4 (75)	68,3 (298)	$p < 0,001$
Длительность приёма НПВС (дни), Ме (25 %-75 %)	11 (7-16)	8 (6-15)	Ns

Примечание: ↑дозы – суточная доза выше средней терапевтической.

Таблица 3. Степени выраженности цитолиза (АлАТ) в группе ЛИПП, % ( $n$ )

НПВС	> 2 ВПН	> 3 ВПН	> 5 ВПН	Всего
Диклофенак	68(28)	27(11)	5(2)	41
Нимесулид	85(11)	15(2)	0(0)	13
Мелоксикам	100(2)	0(0)	0(0)	2
Другие НПВС	67(4)	33(2)	0(0)	6
Монотерапия	73(45)	24(15)	3(2)	62
Комбинация	76(22)	14(4)	10(3)	29

группе как причинные НПВС преобладали диклофенак 45,1 % ( $n = 41$ ) и нимесулид, 14,3 % ( $n = 13$ ) без достоверных различий (для всех пропорций  $p > 0,05$ ).

Как видно из таблицы 1, частота применения комбинированной терапии в изучаемой и группе сравнения не отличалась: 31,9 % ( $n = 29$ ) против 26,4 % ( $n = 115$ ); ( $\chi^2 = 1,14, p > 0,05$ ).

Из 29 случаев ЛИПП, при комбинации 2-х НПВС в 27 из них назначался диклофенак и в 15-ти – нимесулид. Самой частой была комбинация диклофенака и нимесулида – 44,8 % ( $n = 13$ ). Среди комбинаций НПВС разница между изучаемой и группой сравнения выявлена только при одновременном назначении диклофенака и кеторола ( $\chi^2 = 4,70; p < 0,05$ ).

При оценке R-критерия для изучения типа ЛИПП в 80 случаях выявлен гепатоцеллюлярный тип, в 11 случаях – смешанный тип. Смешанный тип наблюдался: в 6 случаях при назначении одновременно 2-х разных НПВС (ацеклофенак, диклофенак, кеторолак, нимесулид) и в 5 случаях монотерапии (3-диклофенак, 2 – нимесулид).

Через 14 дней наблюдения ( $P_1$ ) синдром цитолиза купирован полностью у 46,6 % ( $n = 41$ ), у 53,4 % ( $n = 50$ ) наметилась тенденция к нормализации биохимических показателей. Гипербилирубинемия наблюдалась у 14 пациентов, превышала 2 ВПН только в 3-х случаях. У этих 3 пациентов мы констатировали 2 категорию тяжести по Американской шкале (3 из 91; 3 %). К выписке у двух пациентов концентрация билирубина крови нормализовалась, у третьего – приблизилась к норме.

Избыточный вес имели практически все пациенты в группе ЛИПП, значительно чаще чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов с рискованным типом употребления алкоголя была выше в изучаемой группе, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), а алкоголь в качестве триггера атаки подагры фигурировал у подавляющего числа пациентов этой же группы ( $p < 0,001$ ).

В нашем исследовании установлено, что у 88 из 91 пациента ЛИПП протекало как

легкое (1 категория) и у 3 как умеренно тяжелое (2 категория). Превалирующим вариантом ЛИПП определен гепатоцеллюлярный – в 87,9 % случаев; в остальных случаях – смешанный вариант. ЛИПП развилось в сроки от 3-х до 22 дней от начала приема НПВС, медианное значение – 11 дней.

Наиболее распространенными причинами НПВП как монотерапия, так и в комбинации констатированы диклофенак и нимесулид.

Таким образом, несмотря на то, что мы не наблюдали тяжелого течения ЛИПП у пациентов на фоне приема НПВС для купирования ПА, гепатотоксичность у данной категории пациентов представляет социальную и медицинскую проблему. По-видимому, решение ее состоит из нескольких задач:

- оценка риска ЛИПП у пациентов с ПА;
- назначение альтернативных противовоспалительных средств у пациентов с высоким риском развития ЛИПП;
- назначение гипоурикемической терапии с учетом риска развития ЛИПП;
- обучение пациентов (дозирование НПВП, продолжительность приема, опасности передозировки, коррекция массы тела, «рискованный тип» употребления алкоголя и др).

## Литература

1. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines Drug-induced liver injury // J of Hepatology. – 2019. – Vol. 30. – P. 1–40.*
2. *Schmeltzer, P. A., Kosinski A. S., Kleiner D. E. et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States // Liver International. – 2016. – Vol. 36(4). – P. 603–609.*
3. *Fontana, R. J., Seeff L. B., Andrade R. J. et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop // Hepatology. – 2010. – № 52(2). – P. 730–42.*
4. *Wei, G. A., Broom B. U. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome // Journal of Internal Medicine. – 2007. – Vol. 262. – P. 393–401.*
5. *Pichette, P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // Ann Rheum Dis. – 2017. – № 76(1). – P. 29–42.*
6. *Bjornsson, E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // Hepatology. – 2005. – № 42. – P. 481–9 (ACG Clinical*

Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury).

7. Ивашкин, В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, Гепатологии, колопроктологии. – 2019. – № 29(1). – С. 85–115.

8. Wallace, S., Robinson H., Masi A. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // *Arthritis Rheum.* – 1977. – № 20. – P. 895–900.

## References

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines Drug-induced liver injury // *J of Hepatology.* – 2019. – № 30. – P. 1–40.

2. Schmeltzer, P. A., Kosinski A. S., Kleiner D. E. et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States // *Liver International.* – 2016. – № 36(4). – P. 603–609.

3. Fontana, R. J., Seeff L. B., Andrade R. J. et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical

research workshop // *Hepatology.* – 2010. – № 52(2). – P. 730–42.

4. Wei, G. A., Broom B. U. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome // *Journal of Internal Medicine.* – 2007. – Vol. 262. – P. 393–401.

5. Pichette, P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – № 76(1). – P. 29–42.

6. Bjornsson, E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // *Hepatology.* – 2005. – № 42. – P. 481–9 (ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury).

7. Ивашкин, В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, Гепатологии, колопроктологии. – 2019. – № 29(1). – P. 85–115.

8. Wallace, S., Robinson H., Masi A. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // *Arthritis Rheum.* – 1977. – № 20. – P. 895–900.

Поступила 18.05.2023 г.

М. К. Недзьведь<sup>1</sup>, С. А. Гузов<sup>1</sup>, О. В. Колбасова<sup>2</sup>

## ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛИЗМ В СОЧЕТАНИИ С ИЗМЕНЕНИЕМ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
Республиканский научно-практический центр  
психического здоровья<sup>2</sup>

**Цель исследования.** Установление частоты поражения внутренних органов и атеросклеротического процесса у пациентов, страдавших хроническим алкоголизмом и выяснение причин смерти.

**Материал и методы.** Результаты аутопсий 94 умерших с хроническим алкоголизмом в РНПЦ психического здоровья в течение 2005–2020 лет. Анализ материала проводился на основании макроскопического и микроскопического исследования (гистологические препараты, окрашенные гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, на миелин по Клювер-Баррера). При проведении аутопсии обращалось внимание на наличие атеросклеротических изменений в аорте, коронарных и мозговых артериях.

**Результаты.** По данным морфологического исследования и патологоанатомического диагноза они распределились следующим образом: алкогольный делирий – 24, энцефалопатия Гайе-Вернике – 13, алкогольная энцефалопатия – 10, алкогольная деменция – 3, понтийный миелинолизис – 8, болезнь Маркиафава-Биньями – 1. Все наблюдения хронического алкоголизма сопровождались тяжелыми морфологическими изменениями, как минимум, 3–4 внутренних органов. Выраженный атрофический гастрит имел место в 75 наблюдениях (79,8 %), алкогольная дилатационная кардиомиопатии – 48(51,1 %), склерозирующий панкреатит – 29(30,8,5 %), морфологические изменения печени (жировой гепатоз и алкогольный гепатит) – 57(60,6 %), в 9 наблюдениях (9,6 %) – алкогольный мелконодулярный цирроз печени, одно- или двусторонняя бронхопневмония – 26(44,2 %). Атеросклеротический процесс обнаружен в 19 наблюдениях (36,5 %). Средний возраст умерших в этих случаях составил 53,4 лет.

**Заключение.** Осложнения хронического алкоголизма сопровождаются морфологическими изменениями внутренних органов, которые значительно отягощают течение заболевания. Наиболее значимыми являются изменения сердца в виде алкогольной дилатационной кардиомиопатии с развитием острой или хронической сердечно-сосудистой недостаточности. Определенное значение имеет панкреатит, который может закончиться развитием панкреонекроза и изменения печени с развитием печеночной недостаточности. В ряде случаев (особенно у больных с алкогольной деменцией) основную роль в танатогенезе может играть бронхопневмония. Атеросклеротический процесс не имеет существенного значения в танатогенезе больных хроническим алкоголизмом и встречается преимущественно у пожилых больных.

**Ключевые слова.** Хронический алкоголизм, алкогольный делирий, алкогольная энцефалопатия, алкогольная деменция, понтийный миелинолизис, болезнь Маркиафава-Биньями, атеросклероз, кардиомиопатия, гепатоз, гастрит, панкреатит.

M. K. Nedzvedz, S. A. Guzov, O. V. Kolbasova

## CHRONIC ALCOHOLISM – A COMBINATION WITH A CHANGE IN THE INTERNAL ORGANS, AND ATHEROSCLEROSIS

**Objective.** Establish frequency of change of internal organs and the atherosclerotic process in patients suffering from chronic alcoholism and determine the causes of death.

**Material and methods.** The results of autopsies of the 94 dead with chronic alcoholism in the Centre of Mental Health for 2005–2014 years. Analysis of the material was carried out on the basis of macroscopic and microscopic examination (histological specimens stained with hematoxylin-eosin, pikrofuksin on Van Gieson, on myelin by Kluver-Barrera). During the autopsy, it drew attention to the presence of atherosclerotic lesions in the aorta, coronary and cerebral arteries.

**Results.** According to the morphological study and pathologic diagnosis all observations are as follows: delirium tremens – 24, encephalopathy Gayet-Wernicke – 13, alcoholic encephalopathy – 10, alcoholic dementia – 3, myelinolysis pontis – 8, disease Marchiafava-Bignami – 1, alcoholic cirrhosis of the liver – 1. All observations were accompanied by severe morphological changes at least 3–4 of the internal organs. Severe atrophic gastritis occurred in 39 cases (75 %), alcoholic dilated cardiomyopathy – 31 (59.6 %), sclerosing pancreatitis – 32 (61.5 %), morphological changes in the liver (steatosis and alcoholic hepatitis) – 43 (82.7 %), two observations – alcoholic cirrhosis of the liver, bronchopneumonia – 23 (44.2 %). Signs of atherosclerosis were found in 19 cases (36.5 %). The average age of the deceased in these cases was 53.4 years.

**Conclusion.** Complications of chronic alcoholism accompanied by morphological changes of internal organs, which greatly aggravate the disease. The most significant are the changes in the heart in the form of alcoholic dilated cardiomyopathy with the development of acute or chronic cardiovascular failure. A certain importance is pancreatitis, which can result in the development of pancreatic necrosis and changes in the liver with the development of liver failure. In some cases (especially in patients with alcoholic dementia) a major role in tanatogenesis can play bronchopneumonia. Atherosclerotic process is not significant in tanatogenesis of patients with chronic alcoholism and occurs predominantly in elderly patients.

**Key words.** Chronic alcoholism, delirium tremens, alcoholic encephalopathy, alcoholic dementia, myelinolysis pontis, Marchiafava-Bignami disease, atherosclerosis, cardiomyopathy, steatosis, gastritis, pancreatitis.

Злоупотребление алкоголем у многих пациентов приводит к развитию алкоголизма. Алкоголизм является важной медико-социальной проблемой [4], однако прижизненная и посмертная диагностика этого заболевания достаточно трудна. По данным ВОЗ алкоголизм по частоте среди причин смертности во всем мире занимает 3-е место, уступая лишь злокачественным опухолям и сердечно-сосудистым заболеваниям. Частота алкоголизма в Республике Беларусь в 1998 году составила 150,3 на 100 тыс. населения [9]. В последние годы, в связи с употреблением недоброкачественных алкоголь-

ных напитков появились необычные осложнения хронического алкоголизма [6, 8], увеличилось количество пациентов, страдающих алкогольной болезнью [1].

Алкогольная болезнь [5] представляет собой постоянное злоупотребление алкогольными напитками с соматическими последствиями, т. е. с преимущественным поражением того или иного внутреннего органа. В терапевтической клинике различают печеночную, желудочную, панкреатическую и сердечную формы алкогольной болезни. Легочная форма алкогольной болезни пока не выделена. Однако установлено, что

алкоголь воздействует на систему местной и общей защиты и приводит к уменьшению мобилизации легочных макрофагов [7] и соответственно к развитию бронхопневмоний, либо к обострению бронхо-легочных инфекций и появлению случаев крупозной пневмонии у людей, злоупотреблявших алкоголем.

В определении ВОЗ хронический алкоголизм представляет собой одну из форм наркоманической зависимости у лиц постоянно принимающих алкоголь, с постепенным повышением толерантности, которая характеризуется развитием психических и соматоневрологических нарушений. По данным РНПЦ психического здоровья МЗ РБ хронический алкоголизм отмечен в 7,32 % аутопсий [6]. Наиболее часто больные поступают в наркологические отделения по поводу алкогольного делирия, который морфологически характеризуется дисциркуляторными и дистрофическими изменениями в центральной нервной системе [10].

Целью настоящего исследования явилось установление частоты поражения внутренних органов и атеросклеротического процесса у пациентов, страдавших хроническим алкоголизмом и выяснение причин их смерти.

### Материал и методы

Проанализированы результаты аутопсий 94 умерших с хроническим алкоголизмом в РНПЦ психического здоровья в течение 2005–2020 лет. Анализ материала проводился на основании данных историй болезни, макроскопического и микроскопического исследования (гистологические препараты, окрашенные гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, на миелин по Клювер-Баррера). Первую группу составили 88 наблюдений, в которых основным заболеванием явился хронический алкоголизм с различными психическими и соматическими осложнениями. По данным морфологического исследования и структуре патологоанатомического диагноза и осложнений они распределились следующим образом: алкогольный делирий – 24, энцефалопатия

Гайе-Вернике – 13, алкогольная энцефалопатия – 10, алкогольная деменция – 3, понтийный миелинолизис – 8, болезнь Маркиафава-Биньями – 1. В 39 наблюдениях хронического алкоголизма причиной смерти явились тяжелые изменения внутренних органов: алкогольный цирроз печени – 9, алкогольный панкреатит – 6, алкогольная кардиомиопатия – 14. Во второй группе (6 наблюдений) основным патологоанатомическим диагнозом явилась крупозная пневмония. Хронический алкоголизм в этих случаях рассматривался как фоновое заболевание. При проведении аутопсии обращалось внимание на наличие атеросклеротических изменений в аорте, коронарных и мозговых артериях.

В 24 наблюдения основным осложнением хронического алкоголизма явился алкогольный делирий. Мужчин – 22, женщин – 2, средний возраст – 48,8 ± 10,6 (минимальный 29 лет, максимальный 76 лет). Длительность злоупотребления алкоголем колебалась от 2-х до 30 лет. В 12 наблюдения обнаружены атрофические изменения головного мозга в виде истончения извилин и заместительной наружно-внутренней гидроцефалии. Средняя масса головного мозга составила 1278,8 ± 108,5 г.

Следует отметить, что в этой группе о всех случаях имели место морфологические изменения внутренних органов в различных сочетаниях: атрофический гастрит – 14, дилатационная кардиомиопатия – 10, склерозирующий панкреатит – 8, морфологические изменений печени – 14 (жировой гепатоз – 12, алкогольный гепатит – 2).

Признаки атеросклеротического процесса обнаружены в 11 случаях из 24 (мужчины 36–76 лет). В 5-ти случаях в грудном и брюшном отделах аорты определялись единичные липидные пятна и атеросклеротические бляшки. У мужчины 63 лет обнаружено большое количество атеросклеротических бляшек в аорте и в коронарных артериях. У мужчин 60 и 62 года атеросклеротические бляшки и атероматозные язвы располагались только в грудном и брюшном отде-

лах аорты. У мужчин 36 и 59 лет единичные атеросклеротические бляшки обнаружены в позвоночных артериях и в аорте. У мужчины 76 лет имел место значительный атеросклероз грудного и брюшного отделов аорты. В области бифуркации аорты располагались атероматозные язвы с признаками атерокальциноза. В 13 случаях на аутопсии макроскопических признаков атеросклероза не обнаружено.

При морфологическом исследовании головного мозга обращали на себя внимание циркуляторные изменения в виде периваскулярных кровоизлияний в коре, подкорковых ядрах, гиппокампе и мозжечке, признаки отека-набухания нервной ткани, особенно выраженные в 10 случаях. В 13 наблюдениях наступлению летального исхода способствовала бронхопневмония.

Вторая группа – энцефалопатия Гайе-Вернике, как основное острое осложнение хронического алкоголизма отмечена в 13 наблюдениях: мужчин – 10, женщин – 3, средний возраст которых составил  $43,16 + 10,9$  лет и колебался от 29 до 62 лет. Длительность злоупотребления алкоголем составила в среднем 11,5 лет. Атрофические изменения головного мозга в виде истончения извилин и наружно-внутренней гидроцефалии имели место в 6 наблюдениях. Так, у женщины 29 лет энцефалопатия Гайе-Вернике развилась на фоне дементного синдрома, а масса головного мозга составила 920 г. В среднем масса головного мозга в наблюдениях этой группы равнялась  $1265,91 + 155,2$  г.

Течение болезни значительно усугублялось морфологическими изменениями внутренних органов, которые имели место во всех наблюдениях: атрофический гастрит – 13, алкогольный гепатит – 5 (в одном случае с исходом в цирроз), жировой гепатоз – 5, склерозирующий панкреатит – 5, кардиомиопатия – 3.

Признаки атеросклеротического процесса имели место в трех наблюдениях этой группы. У мужчины 48 лет атеросклеротические бляшки обнаружены в брюшном

отделе аорты и одна бляшка в базилярной артерии. У мужчины 51 года атеросклеротические бляшки найдены в грудном и брюшном отделах аорты, в подвздошных и коронарных артериях. У мужчины 60 лет небольшое количество фиброзных бляшек и фиброзных пятен располагалось в грудном и брюшном отделах аорты.

Морфологически энцефалопатия Гайе-Вернике характеризовалась типичными кровоизлияниями в периакведуктальной зоне по ходу стволовых отделов головного мозга (ножки, мост, продолговатый мозг) и стенок III желудочка. При аутопсии точечные кровоизлияния были видны в области дна 4-го желудочка. Все наблюдения сопровождалось признаками выраженного отека-набухания нервной ткани с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Третья группа – алкогольная энцефалопатия – хроническое поражение головного мозга, как осложнение хронического алкоголизма, отмечена в 10 наблюдениях. Мужчин – 9, женщин – 1. В возрасте 38–63 года (средний возраст –  $44,7 + 11,8$  лет). Длительность злоупотребления алкоголем составила в среднем 17 лет. Во всех случаях отмечена атрофия головного мозга в виде истончения извилин больших полушарий и расширения вентрикулярной системы.

Микроскопически алкогольная энцефалопатия характеризовалась очагами выпадения пирамидных нейронов, преимущественно в III слое коры различных полей. Сохранившиеся нейроны были либо сморщенными, гиперхромными с извитыми апикальными отростками, либо набухшими, с явлениями тигролиза. В коре больших полушарий имели место явления сателлитоза, реже нейронофагии. В молекулярном слое коры – признаки волокнистого глиоза. Реже встречались периваскулярные кровоизлияния, которые располагались в области подкорковых ядер. У мужчины 48 лет в анамнезе имела место черепно-мозговая травма (ЧМТ), которая подтверждена на аутопсии в виде очагового гемосидероза мозговых оболочек. Признаки отека-набухания

нервной ткани головного мозга найдены лишь в одном случае у мужчины 44 лет, масса головного мозга которого равнялась 1420 г. В наблюдениях этой группы также отмечены значительные изменения внутренних органов: алкогольный атрофический гастрит – 10, алкогольный гепатит – 6, жировой гепатоз – 4, склерозирующий панкреатит – 10, кардиомиопатия – 10. Бронхопневмония явилась причиной смерти 9 больных.

Признаки атеросклероза были отмечены только в 4-х случаях (средний возраст 50 лет). Так, у мужчины 38 лет в аорте имелись единичные желтые пятна, а у мужчины 60 лет – в области бифуркации обнаружены атеросклеротические бляшки и одна бляшка в базилярной артерии. У женщины 54 лет и мужчины 48 лет единичные атеросклеротические бляшки располагались в грудном и брюшном отделах аорты.

Четвертая группа – понтийный миелинолизис являлся основным осложнением хронического алкоголизма в 8-х наблюдениях. Мужчин – 6, в возрасте 45–60 лет, женщин – 2, возраст 45 и 57 лет. Длительность злоупотребления алкоголем 4 года (мужчина 55 лет), 12 лет (мужчина 45 лет, клинические признаки деменции) и 20 лет (мужчина 60 лет с признаками деменции и женщина 45 лет). Масса головного мозга колебалась от 1098 до 1289 г. В двух случаях снижение массы мозга сопровождалось расширением вентрикулярной системы. Во всех случаях отмечен атрофический гастрит, в двух – жировой гепатоз, в двух – алкогольный гепатит, в двух – панкреатит и в одном кардиомиопатия. Признаки атеросклероза в виде единичных атеросклеротических бляшек обнаружены лишь в одном случае у мужчины 39 лет в грудном и брюшном отделах аорты.

Макроскопически понтийный миелинолизис характеризовался увеличением размеров моста, в котором его структуры не определялись на поперечных срезах. Микроскопически имела место демиелинизация проводящих путей и белого вещества осно-

вания моста. Демиелинизация распространялась на структуры продолговатого мозга. В различных отделах головного мозга встречались небольшие периваскулярные кровоизлияния, в коре – заметное выпадение нейронов всех слоев с потерей радиального строения. Имели место выраженные признаки отека-набухания головного мозга.

Алкогольная деменция – пятая группа – в виде осложнения хронического алкоголизма имела место у трех мужчин 49, 52 и 54 лет. Заболевание сопровождалось снижением массы тела, вплоть до церебральной кахексии у мужчины 52 лет. Длительность злоупотребления алкоголем превышала во всех случаях более 20 лет. Масса головного мозга составляла 1070–1250 г. Макроскопически отмечено заметное истончение извилин больших полушарий и заместительная наружно-внутренняя гидроцефалия. Микроскопически в коре больших полушарий обнаружено значительное выпадение нейронов всех слоев с потерей радиальной исчерченности и послойного строения. Сохранившиеся нейроны были в основном сморщенные, гиперхромные с извитыми апикальными отростками.

В данной группе во всех случаях обнаружен атрофический гастрит и склерозирующий панкреатит, в двух случаях – жировой гепатоз, и в одном (мужчина 54 лет) – кардиомиопатия. В тоже время причиной смерти во всех наблюдениях явилась сливная двусторонняя бронхопневмония. У мужчины 49 лет бронхопневмония осложнилась абсцедированием легких и фибринозным плевритом.

Атеросклероз найден в двух наблюдениях. У мужчины 52 лет в грудном отделе аорты обнаружено умеренное количество атеросклеротических бляшек, в области бифуркации – явления атерокальциноза, в базилярной и позвоночных артериях – несколько фиброзных бляшек. У женщины 56 лет найдена лишь одна атеросклеротическая бляшка в базилярной артерии.

Болезнь Маркифава-Биньями диагностирована у женщины 43 лет, которая три года

злоупотребляла алкоголем. Масса головного мозга составила 1250 г. При аутопсии обнаружен тотальный некроз мозолистого тела, вследствие чего большие полушария после извлечения головного мозга отделялись друг от друга. Гибель мозолистого тела сопровождалась значительным отеком и набуханием нервной ткани, с признаками вклинения миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Из соматических проявлений имел место гастрит, панкреатит, гепатит, бронхопневмония. Признаков атеросклероза в данном не обнаружено.

В 8-ми наблюдениях (мужчины 35–73 лет и одна женщина 55 лет), страдавших хроническим алкоголизмом (алкогольная энцефалопатия – 7, алкогольный делирий – 1 (мужчина 60 лет)) смертельным осложнением явилась портальная гипертензия и прогрессирующая печеночная недостаточность, обусловленные мелкоnodулярным циррозом печени. Во всех наблюдениях обнаружен атрофический гастрит, в трех – алкогольная кардиомиопатия и в одном – склерозирующий панкреатит. У женщины 55 лет хронический алкоголизм осложнился мелкоnodулярным циррозом печени, с развитием портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Масса головного мозга 1210 г. Злоупотребление алкоголем составило 20 лет. Из соматических проявлений алкоголизма имел место гастрит, панкреатит, кардиомиопатия, бронхопневмония. В аорте, коронарных и мозговых артериях в этом наблюдении признаков атеросклероза не отмечено.

Признаки атеросклероза (атеросклеротические бляшки грудного и брюшного отделов аорты) обнаружены лишь в одном случае (мужчина 73 лет). Небольшое количество атеросклеротических бляшек обнаружено у мужчины 73 лет.

У 4-х пациентов (мужчины 27, 32, 35 и 56 лет), страдавших хроническим алкоголизмом в виде алкогольной энцефалопатии, смертельным осложнением явился склерозирующий панкреатит с исходом в панкреонекроз и перитонит. Во всех случаях отмечен

атрофический гастрит и жировой гепатоз, у двух (мужчины 32 и 56 лет) алкогольная кардиомиопатия. Атеросклеротический процесс в виде умеренного количества атеросклеротических бляшек в грудном и брюшном отделах аорты имел место у мужчины 56 лет. Частота сочетаний изменений внутренних органов и атеросклероза у умерших от хронического алкоголизма приведена в таблице 1.

У 6 пациентов (все мужчины в возрасте 28–64 года), страдавших хроническим алкоголизмом (алкогольная энцефалопатия – 4, алкогольный делирий – 1 и алкогольная деменция – 1), основным патологоанатомическим диагнозом являлась одно- или двусторонняя крупозная пневмония. Хронический алкоголизм расценивался как фоновое заболевание. Смертельным осложнением являлась дыхательная и легочно-сердечная недостаточность. У мужчины 32 лет заболевание осложнилось абсцедированием легких и фибринозно-гнойным плевритом. У мужчины 53 лет – метастатическим гнойным менингитом. Во всех наблюдениях обнаружен жировой гепатоз, в 4-х – атрофический гастрит и алкогольная кардиомиопатия, в одном – склерозирующий панкреатит. Признаки атеросклероза отмечены в трех наблюдениях в виде атеросклеротических бляшек в грудном и брюшном отделах аорты.

Таким образом, все наблюдения хронического алкоголизма, как правило, сопровождались тяжелыми морфологическими изменениями, как минимум, 3–4 внутренних органов. Выраженный атрофический гастрит имел место в 75 случаях (76,53 %) и характеризовался значительным истончением стенки желудка с полной потерей рельефа складок слизистой оболочки. Такие изменения слизистой оболочки имеют большое значение в прогрессировании заболевания, так как нарушается поступление в кровяное русло витаминов, преимущественно группы В и развитием анемии.

Тяжело протекает заболевание в случаях морфологических изменений сердца [3]

Таблица 1. Частота сочетаний изменений внутренних органов и атеросклероза у умерших от хронического алкоголизма

	Гастрит	Жировой гепатоз	Алкогольный гепатит	Кардиомиопатия	Панкреатит	Бронхо-пневмония	Атеросклероз
Алкогольный делирий n24	14	12	2	10	8	13	11
Энцефалопатия Гайе-Вернике n13	13	4	6	3	3	-	3
Алкогольная энцефалопатия n10	10	4	6	10	10	9	4
Понтийный миелолизис n8	8	2	2	1	2	-	1
Алкогольная деменция n3	3	3	-	1	3	3	2
Болезнь Маркиафава-Биньями n1	1	-	1	-	1	1	-
Алкогольная кардиомиопатия n14	14	14	-	14	5	-	5
Алкогольный цирроз печени n9	8	-	-	3	1	-	1
Склерозирующий панкреатит n6	4	4	-	2	4	-	1
Итого	75	43	17	44	37	26	28

в виде дилатационной алкогольной кардиомиопатии, которая отмечена в 44 наблюдениях (44,89 %). Полости сердца при этом расширены, миокард дряблый. Заболевание сопровождается признаками хронической сердечно-сосудистой недостаточности. В отдельных случаях может развиваться острая сердечная недостаточность [2], которая клинически симулирует инфаркт миокарда.

К тяжелым осложнениям относится склерозирующий панкреатит, который обнаружен у 37 умерших (37,75 %). У трех больных он закончился развитием панкреонекроза.

Морфологические изменения печени являются частым признаком хронического алкоголизма и обнаружены в 57 случаях (58,16 %). Они были представлены выраженным жировым гепатозом (43 наблюдения) или алкогольным гепатитом (14 наблюдений). У двух больных заболевание закончилось развитием алкогольного мелкоузловатого цирроза печени. Летальный исход наступил от прогрессирующей печеночной недостаточности.

У 26 больных (26,53 %) заболевание осложнилось одно- или двусторонней бронхопневмонией, которая в случаях алкогольной деменции явилась причиной летального исхода.

Атеросклеротический процесс обнаружен у 28 наблюдений (28,57 %). Средний возраст умерших в этих случаях составил 53,4 лет. Минимальные изменения в виде жировых пятен и единичных бляшек в грудном и брюшном отделах аорты отмечены в 10 случаях, умеренные изменения (атеросклеротические бляшки, единичные атероматозные изменения) – в 3 и значительные (атеросклеротические бляшки, атероматозные язвы, атерокальциноз) – 1. В 5 случаях одна или две бляшки найдены в базилярной артерии, в одном – бляшка в правой средней мозговой артерии. В двух случаях единичные бляшки обнаружены в коронарных артериях. В трех из приведенных наблюдений бляшки располагались в аорте и в базилярной артерии. Ни в одном из наблюдений атеросклеротический процесс не являлся причиной нарушений артериального кровотока.

## Выводы

1. Различные тяжелые осложнения хронического алкоголизма (алкогольный делирий, энцефалопатия Гайе-Вернике, алкогольная энцефалопатия, понтийный миелолизис, болезнь Маркиафава-Биньями, алкогольная деменция) сопровождаются морфологическими изменениями внутренних органов, которые значительно отягощают течение заболевания.

2. Наиболее значимыми в танатогенезе являются изменения сердца в виде алкогольной дилатационной кардиомиопатии с развитием острой или хронической сердечно-сосудистой недостаточности. Определенное значение имеют морфологические изменения печени и поджелудочной железы, которые могут закончиться развитием алкогольного цирроза печени и панкреонекроза. В ряде случаев (особенно у больных с алкогольной деменцией) основную роль в танатогенезе может играть бронхопневмония.

3. В отдельных случаях (6,1 %) у больных, страдавших хроническим алкоголизмом, развивается крупозная пневмония, которая в случае смерти больных рассматривается как основное заболевание. Хронический алкоголизм является фоновым заболеванием.

4. Атеросклеротический процесс не имеет существенного значения в танатогенезе больных хроническим алкоголизмом и встречается преимущественно у пожилых больных.

## Литература

1. Вовк, Е. И., Зайратьянц О. В., Колобов С. В., Верткин А. Л. Алкогольная поливисцеропатия как базис заболевания внутренних органов у населения России / Е. И. Вовк, О. В. Зайратьянц, С. В. Колобов, А. Л. Верткин // Терапевт. – 2006. – № 11–12. – С. 14–26.

2. Ерохин, Ю. А., Алкогольная болезнь и ее стадии / Ю. А. Ерохин, В. С. Пауков // Экология человека: концепция факторов риска, экологической безопасности и управление рисками: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции; 10–11 июня 2004 г. – Пенза, 2004. – С. 47–48.

3. Линник, П. С., Анатомо-морфологические изменения при алкогольной кардиомиопатии / П. С. Лин-

ник, Е. Л. Красицкая // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – Хабаровск, 1999. – № 2. – С. 40–43.

4. Минеев, В. Н. Алкоголизация населения – медико-социальная проблема / В. Н. Минеев // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2005. – № 2. – С. 32–34.

5. Моисеев, В. С., Траянова Т. Г., Жарков О. Б. Алкогольная болезнь; под ред. В. С. Моисеева. – М.: Изд-во Университета дружбы народов, 1990. – С. 18–30.

6. Недзьведь, М. К. Клинико-морфологические особенности необычных осложнений хронического алкоголизма / М. К. Недзьведь, О. В. Колбасова // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии. – Минск, 2012. – Вып. 15. – С. 152–159.

7. Недзьведь, М. К. Морфологические изменения легких при хроническом алкоголизме / М. К. Недзьведь, С. А. Гузов, Н. В. Пилипчук, Н. А. Недзьведь // Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием. «Современные подходы к морфологической диагностике новообразований человека» Челябинск; 19–20 ноября 2021 г. – Челябинск, 2021. – С. 64–67.

8. Недзьведь, М. К., Клинико-морфологические особенности необычных осложнений хронического алкоголизма / М. К. Недзьведь, О. В. Колбасова, С. А. Гузов // Достижения психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии: от истоков до современности: материалы респ. научн.-практ. конф., посвящ. 100-летию Республиканского научно-практического центра психического здоровья / Республиканский научно-практический центр психического здоровья; сост.: А. И. Старцев, Т. В. Докучкина, Т. С. Голубева. – Минск: Профессиональные издания, 2018. – С. 108–115.

9. Разводовский, Ю. Е. Скрининг распространенности алкогольных проблем среди населения / Ю. Е. Разводовский // Вопр. наркологии. – 2008. – № 2. – С. 54–65.

10. Шорманов, С. В. Структурные изменения головного мозга больных хроническим алкоголизмом / С. В. Шорманов // Неврологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 19–22.

## Reference

1. Vovk, E. I., Zajrat'yanc O. V., Kolobov S. V., Vertkin A. L. Alkogol'naya polivisceropatiya kak bazis zabolevaniya vnutrennih organov u naseleniya Rossii / E. I. Vovk, O. V. Zajrat'yanc, S. V. Kolobov, A. L. Vertkin // Terapevt. – 2006. – № 11–12. – S. 14–26.

2. Erohin, Yu. A., Alkogol'naya bolezni' i ee stadii / Yu. A. Erohin, V. S. Paukov // Ekologiya cheloveka: koncepciya faktorov riska, ekologicheskoj bezopasnosti i upravlenie riskami: Sbornik materialov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii; 10–11 iyunya 2004 g. – Penza, 2004. – S. 47–48.

3. Linnik, P. S., Anatomico-morfologicheskie izmeneniya pri alkohol'noj kardiomiopatii / P. S. Linnik, E. L. Krasickaya // Izbrannye voprosy sudebno-medicinskoj ekspertizy. – Habarovsk, 1999. – № 2. – S. 40–43.
4. Mineev, V. N. Alkogolizaciya naseleniya – mediko-social'naya problema / V. N. Mineev // Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. – 2005. – № 2. – S.32–34.
5. Moiseev, V. S., Trayanova T. G., Zharkov O. B. // Alkogol'naya bolezn'; pod red. V. S. Moiseeva. – M.: Izd-vo Universiteta druzhby narodov, 1990. – S. 18–30.
6. Nedz'ved', M. K. Kliniko-morfologicheskie osobennosti neobychnyh oslozhnenij hronicheskogo alkogolizma / M. K. Nedz'ved', O. V. Kolbasova // Aktual'nye problemy nevrologii i nejrohirurgii. – Minsk, 2012. – Vyp. 15. – S. 152–159.
7. Nedz'ved', M. K. Morfologicheskie izmeneniya legkih pri hronicheskom alkogolizme / M. K. Nedz'ved', S. A. Guzov, N. V. Pilipchuk, N. A. Nedz'ved' // Materialy VI Vserossijskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. «Sovremennye podhody k morfologicheskoj diagnostike novoobrazovaniy cheloveka» Chelyabinsk; 19–20 noyabrya 2021 g. – Chelyabinsk, 2021. – S. 64–67.
8. Nedz'ved', M. K., Kliniko-morfologicheskie osobennosti neobychnyh oslozhnenij hronicheskogo alkogolizma / M. K. Nedz'ved', O. V. Kolbasova, S. A. Guzov // Dostizheniya psichiatrii, narkologii, psihoterapii i klinicheskoy psihologii: ot istokov do sovremennosti: materialy resp. nauchn.-prakt. konf., posvyashch. 100-letiyu Respublikanskogo nauchno-prakticheskogo centra psihicheskogo zdorov'ya / Respublikanskij nauchno-prakticheskij centr psihicheskogo zdorov'ya; sost.: A. I. Starcev, T. V. Dokukina, T. S. Golubeva. – Minsk: Professional'nye izdaniya, 2018. – S. 108–115.
9. Razvodovskij, Yu. E. Skrining rasprostranennosti alkogol'nyh problem sredi naseleniya / Yu. E. Razvodovskij // Vopr. narkologii. – 2008. – № 2. – S. 54–65.
10. Shormanov, S. V. Strukturnye izmeneniya golovnogo mozga bol'nyh hronicheskim alkogolizmom / S. V. SHormanov // Nevrologicheskij zhurnal. – 2006. – № 1. – S. 19–22.

Поступила 10.03.2023 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.3.131>

Е. Л. Ставчиков<sup>1,2</sup>, И. В. Зиновкин<sup>1</sup>, А. В. Марочков<sup>1,2</sup>,  
А. В. Давыдов<sup>3</sup>

## ОЦЕНКА ТРАВМАТИЧНОСТИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ ПО УРОВНЮ СОДЕРЖАНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА

Могилёвская областная клиническая больница<sup>1</sup>,  
Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет<sup>2</sup>,  
Могилёвская центральная поликлиника<sup>3</sup>

Проведено нерандомизированное исследование 121 пациента, которые были разделены на группу 1 – пациенты с хронической венозной недостаточностью, на группу 2 – с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени, на группу 3 – с хронической артериальной недостаточностью. Пациентам с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени выполнялось тотальное эндопротезирование коленного сустава, с варикозной болезнью нижних конечностей – радикальная флебэктомия с удалением большой подкожной вены с варикозно-расширенными ветвями и субфасциальной перевязкой перфорантных вен, пациентам с хронической артериальной недостаточностью при развитии необратимых изменений в области стопы выполнялась костно-миопластическая ампутация нижней конечности на уровне средней трети бедра. В сформированных группах проводили забор крови для определения уровня содержания С-реактивного белка (СРБ) до операции, через 24–48 и 72 часа после операции. На 1 этапе исследования (до операции) содержание СРБ в сыворотке крови у всех пациентов трёх групп был равен 4,6 (0,66;101,74) мг/л, на 2 этапе (через 24–48 часов после операции) наблюдалось значимое увеличение СРБ, что составило 43,35 (16,23; 165,24) мг/л ( $p < 0,05$ ), на 3 этапе (через 72 часа после операции) – 51,49 (19,28; 197,01) мг/л ( $p > 0,05$ ). Уровень СРБ был равен в группе 1: на 1 этапе – 0,49 (0,2; 2,19) мг/л, на 2 этапе – 13,74 (7,06; 18,62) мг/л ( $p < 0,05$ ), на 3 этапе – 15,89 (8,02; 21,06), ( $p > 0,05$ ). Содержание СРБ в группе 2 был равен: 3,44 (0,77; 6,5) мг/л на 1 этапе, 41,68 (23,72; 75,83) мг/л на этапе 2 ( $p < 0,05$ ), на 3 этапе – 47,32 (26,97; 86,32), ( $p > 0,05$ ). В 3 группе уровень СРБ был равен: 183,73 (118,74; 183,73) мг/л на этапе 1, 270,96 (182,24; 250,24) мг/л на этапе 2 ( $p < 0,05$ ), 298,44 (197,33; 263,35) на этапе 3 ( $p > 0,05$ ). Динамика уровня содержания СРБ в сыворотке крови у пациентов при оперативном лечении может рассматриваться как биохимический критерий травматичности хирургических вмешательств.

**Ключевые слова:** оценка травматичности, С-реактивный белок, критерии травматичности оперативных вмешательств.

Е. Л. Ставчиков, И. В. Зиновкин, А. В. Марочков,  
А. В. Давыдов

## EVALUATION OF THE TRAUMATISM OF SURGICAL INTERVENTIONS ON THE LOWER EXTREMITIES BY THE LEVEL OF C-REACTIVE PROTEIN

A non-randomized study of 121 patients was conducted, which were divided into group 1 – patients with chronic venous insufficiency, group 2 – with deforming arthrosis of the knee joint of the 3rd degree, group 3 – with chronic arterial insufficiency. Patients with deforming

*arthrosis of the knee joint of the 3rd degree underwent total knee arthroplasty, with varicose veins of the lower extremities – radical phlebectomy with removal of the great saphenous vein with varicose-dilated branches and subfascial ligation of the perforating veins, patients with chronic arterial insufficiency with the development of irreversible changes in the area of the foot, bone-myoplastic amputation of the lower limb was performed at the level of the middle third of the thigh. In patients of the formed groups, blood was taken to determine the content of C-reactive protein (CRP) before surgery, 24–48 and 72 hours after surgery. At the 1st stage of the study (before surgery), the content of CRP in the blood serum of all patients of the three groups was 4,6 (0,66; 101,74) mg/l, at the 2nd stage (24–48 hours after the operation) there was a significant an increase in CRP, which amounted to 43,35 (16,23; 165,24) mg/l ( $p < 0,05$ ), at stage 3 (72 hours after surgery) – 51,49 (19,28; 197,01) mg/l ( $p > 0,05$ ). The level of CRP was equal in group 1: at stage 1 – 0,49 (0,2; 2,19) mg/l, at stage 2 – 13,74 (7,06; 18,62) mg/l ( $p < 0,05$ ), at stage 3 – 15,89 (8,02; 21,06), ( $p > 0,05$ ). The content of CRP in group 2 was equal to: 3,44 (0,77; 6,5) mg/l at stage 1, 41,68 (23,72; 75,83) mg/l at stage 2 ( $p < 0,05$ ), at stage 3 – 47,32 (26,97; 86,32), ( $p > 0,05$ ). In group 3, the CRP level was equal to: 183,73 (118,74; 183,73) mg/l at stage 1, 270,96 (182,24; 250,24) mg/l at stage 2 ( $p < 0,05$ ), 298,44 (197,33; 263,35) at stage 3 ( $p > 0,05$ ). The dynamics of the content of CRP in patients during surgical interventions on the lower limbs can be considered as a biochemical criterion for the traumaticity of surgical interventions.*

**Key words:** *assessment of trauma, C-reactive protein, traumaticity criteria in surgical interventions.*

Оценка травматичности хирургических вмешательств в настоящее время в мире производится по косвенным субъективным признакам. Среди критериев, которые используют для оценки травматичности оперативного лечения той или иной степени, используются самые различные параметры и методики [1]. Это время оперативного вмешательства, наличие или отсутствие переливаний препаратов крови, необходимость проведения длительного анестезиологического пособия, выполнение операций на различных анатомических областях одновременно, количество введенных наркотических и ненаркотических анальгетиков интраоперационно, количество наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде и длительность их введения, а также наличие или отсутствие инфекции области хирургического вмешательства [6].

Известно, что любое оперативное вмешательство сопровождается хирургическим стрессом, некрозом тканей в ране, воспалением, патологическим белковым катаболизмом, массивной гибелью клеток и развитием токсико-воспалительного синдрома. Это приводит к разной степени эндогенной интоксикации, обусловленной всасыванием

продуктов распада травмированных тканей. Необходимость в количественной оценке уровня эндогенной интоксикации на сегодняшний день актуальна, объективизация ее критериев позволяет следить за динамикой патологического процесса [4].

Для комплексной оценки целесообразно анализировать как клинические критерии тяжести оперативного вмешательства, так и объективные данные, в частности биохимические маркеры уровня травматичности. Для оценки эффективности оперативного лечения используется динамика эндокринно-метаболических маркеров: определение содержания СРБ, интерлейкина (ИЛ)-6, прокальцитонина, лактата, кортизола, ангиопоэтина, определение продуктов деструкции тканей в биологических жидкостях, кислоторастворимые фракции нуклеиновых кислот, активные продукты взаимодействия с тиобарбитуратовой кислотой, рассчитывается эндотоксический индекс [3].

Ранее считалось, что медиаторы и белки острой фазы воспаления оказывают преимущественно локальное воздействие. Сейчас же обосновано и доказано существенное системное влияние многих регуляторных молекул на уровне организма. В связи с этим

в крови в зависимости от выраженности уровня воспалительных процессов могут накапливаться существенные концентрации веществ, оказывающих регуляторное влияние на течение системного воспалительного ответа и, следовательно, отражающих характер самого воспаления. Это позволяет лабораторному звену, определяя концентрацию такого вещества, а также динамику изменений его содержания, диагностировать и прогнозировать возникновение, течение заболевания или осложнения при выполнении оперативного вмешательства [5].

Одним из ярких примеров лабораторных маркеров наличия и тяжести воспалительной реакции в организме является СРБ, использование которого в хирургической практике в настоящий момент обусловлено его высокой диагностической значимостью [7]. Поэтому наше внимание привлекла оценка динамики содержания СРБ как критерия оценки травматичности хирургических вмешательств.

СРБ – неспецифический белок острой фазы воспаления, являющийся  $\alpha$  2-глобулином, относящийся по биохимической структуре к пентраксинам с молекулярной массой 115–135 кДа [11]. Установлено, что рост концентрации СРБ связан с увеличением его синтеза гепатоцитами, в меньшей степени – нейронами, почечными структурами, моноцитами, лимфоцитами и макрофагами альвеол под действием провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-6, ИЛ-1, т. е. цитокинов, которые вырабатываются в первые минуты развертывания воспалительной реакции [9].

Цитокины, вырабатываемые иммунными клетками при контакте с патогеном в первые секунды взаимодействия, являются оптимальным лабораторным маркером диагностики воспалительного процесса. Однако данные вещества характеризуются очень коротким периодом полураспада и существенной неспецифичностью, что делает их использование в практической лабораторной медицине статистически нецелесообразным в качестве маркеров оценки тяжести течения или возможного исхода заболевания и осложнения оперативного лечения [2].

СРБ соответствует полностью современным лабораторным критериям ранней диагностики общей воспалительной реакции организма пациента. Установлено, концентрация в крови достоверно повышается до значимого уровня уже в течение первых 4–6 часов от момента альтерации, достигая максимума в течение 48 часов (24–48 часов – в зависимости от тяжести патологического процесса) [10].

При изучении данных, отражающих оценку травматичности хирургических вмешательств, доказательства оценки по биохимическим критериям достоверно не определены. Учитывая противоречивость данных, нами запланировано определение динамики СРБ у пациентов при выполнении оперативных вмешательств на нижних конечностях.

За последние 10 лет в базах данных PubMed за период с 2014 по 2023 г. найдено 9 публикаций с введением ключевых слов «травматичность, критерии травматичности», (traumaticity, traumaticity criteria).

В настоящее время исследования, которые бы анализировали содержание СРБ в качестве критерия травматичности, не представлены. До настоящего времени уровень содержания СРБ, который отражает степень травматичности, не исследован, и нам представляется целесообразным провести такое исследование у пациентов, которым были произведены хирургические вмешательства на нижних конечностях – это операции при тотальном эндопротезировании коленного сустава, флэбэктомии на нижних конечностях и ампутации нижней конечности на уровне средней трети бедра.

### Цель исследования

Определить возможность использования уровня содержания СРБ в сыворотке крови у пациентов как количественного критерия травматичности при оперативных вмешательствах на нижних конечностях.

### Материалы и методы

Проведено нерандомизированное исследование, где на выполнение было получено разрешение комитета по этике. У каждого

из пациентов, принявшего участие в настоящем исследовании, было получено информированное согласие на хирургическое вмешательство и на определение уровня содержания СРБ в сыворотке крови.

Критерии включения пациентов в исследование следующие: возраст старше 18 лет, наличие хронической венозной недостаточности с различной стадией прогрессирования заболевания вен нижних конечностей – С2-С5, пациенты с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени, пациенты с хронической артериальной недостаточностью с развитием необратимых изменений тканей на нижней конечности.

В исследовании принял участие 121 пациент. Пациенты были разделены на группу 1 – пациенты с хронической венозной недостаточностью, на группу 2 – с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени, на группу 3 – с хронической артериальной недостаточностью (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов

№ группы	Пациенты	Количество, n (%)
1	Хроническая венозная недостаточность	34 (28,1)
2	Деформирующий артроз коленного сустава	53 (43,8)
3	Хроническая артериальная недостаточность	34 (28,1)

Возраст пациентов у всех пациентов трёх групп составил от 34 до 72 лет (59 (52; 64)), распределение по полу: мужчин – 63, женщин – 58. Масса тела пациентов составила 95,5 (81,5; 117,0) кг, рост – 175,5 (165,0; 179,5) см, индекс массы тела – 28,52 (24,77; 32,69) кг/м<sup>2</sup>.

При анализе медицинских карт стационарного пациента регистрировали уровень содержания СРБ в сыворотке крови.

Пациентам с деформирующим артрозом коленного сустава 3-й степени на следующие сутки от момента поступления в стационар выполнялось тотальное эндопротезирование коленного сустава. Пациентам с варикозной болезнью нижних конечностей выполнялась радикальная флебэктомия с удалением боль-

шой подкожной вены с варикозно-расширенными ветвями и субфасциальной перевязкой перфорантных вен. При выборе объема вмешательства на поверхностных венах ссылались на результаты ультразвукового дуплексного ангиосканирования. Пациентам с хронической артериальной недостаточностью при развитии необратимых изменений в области нижних конечностей выполнялась костно-миопластическая ампутация конечности на уровне средней трети бедра.

Всем пациентам при поступлении в операционную пунктировали периферическую вену. Во время операции проводился мониторинг показателей пульсоксиметрии, ЭКГ, неинвазивного АД, частоты дыхания. У всех пациентов было проведено успешное оперативное вмешательство, пациенты после оперативного лечения на нижней конечности находились в палатах хирургических отделений.

В послеоперационном периоде у пациентов ежедневно производились перевязки с 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата, получали нестероидные противовоспалительные препараты, вводились наркотические анальгетики, инфузионная терапия, выполнялась профилактика тромбозов, производилась термометрия, контроль лабораторных и биохимических анализов в динамике. На амбулаторное лечение пациенты выписывались со снятыми швами.

У пациентов сформированных групп проводили забор крови для определения содержания СРБ на следующих этапах: 1 этап – до операции; 2 этап – через 24–48 часов после операции; 3 этап – через 72 часа после операции.

С целью определения уровня содержания СРБ использовали биохимический анализатор AU 680 (Bechman Coulter, США). Использован метод иммунотурбидиметрического анализа. Референтные значения содержания СРБ в сыворотке крови составляют 0–5 мг/л [8].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0. Для оценки распределения

применяли критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы и 25 %-75 % квартилей. Для определения значимости различий между независимыми переменными применяли критерий Манна-Уитни. Различие считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Для анестезиологического обеспечения всем пациентам была выполнена спинно-мозговая анестезия. Длительность госпитализации составила 13,0 (12,0; 14,0) суток, в дальнейшем пациенты были выписаны на амбулаторное лечение, у двух пациентов был констатирован летальный исход.

На 1 этапе исследования (до операции) содержание СРБ в сыворотке крови у всех пациентов трёх групп был равен 4,6 (0,66; 101,74) мг/л, на 2 этапе (через 24–48 часов после операции) наблюдалось существенное увеличение СРБ, что составило 43,35 (16,23; 165,24) мг/л ( $p < 0,05$ ), на 3 этапе (через 72 часа после операции) – 51,49 (19,28; 197,01) мг/л ( $p > 0,05$ ).

Таким образом нами обнаружено, что в послеоперационном периоде содержание СРБ в сыворотке крови у всех пациентов трёх групп после оперативных вмешательств на нижних конечностях статистически значимо повысилось через 24–48 часа, что составило 43,35 мг/л ( $p < 0,05$ ).

Анализ динамики СРБ у пациентов сформированных групп отражён в таблице 2.

Таким образом, полученные нами данные продемонстрировали, что в послеоперационном периоде содержание СРБ в сыворотке крови у пациентов на 2 этапе по отношению к 1 этапу увеличилось при выполнении всех видов оперативных вмешательств на нижних конечностях, на 3 этапе по отношению

ко 2 этапу уровень содержания СРБ в крови статистически значимо не изменился.

При этом установлено, что при нормальных показателях уровней содержания СРБ до операции у пациентов 1 и 2 группы, выполнение радикальной флебэктомии на 2 сутки повлекло увеличение уровня содержания СРБ в 28 раз, выполнение тотального эндопротезирования коленного сустава – в 12 раз. При изначально высоком уровне содержания СРБ в 3 группе, после выполнения костно-миопластической ампутации нижней конечности на 2 сутки зарегистрировали увеличение уровня содержания СРБ в 1,47 раз.

### Обсуждение

Оценке роли динамики СРБ уделено ряду авторов зарубежных статей. В частности, динамика уровня содержания СРБ в интраоперационном периоде уже изучалась в исследованиях Jennifer Straatman с соавторами. Исследовано содержание СРБ в сыворотке крови при абдоминальных патологиях у 1427 пациентов, где выполнены резекционные вмешательства на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Была рассчитана модель прогнозирования основных осложнений в зависимости от уровня СРБ на третий день после операции. На основе модели предлагались пороговые значения для уровня СРБ в сыворотке крови. Авторы пришли к выводам, что пороговые значения уровня СРБ могут быть полезны для прогнозирования осложнений и ведения пациентов в послеоперационном периоде, а также как порог для дополнительных обследований, таких как компьютерная томография брюшной полости, даже при отсутствии клинических признаков для подтверждения или исключения серьезных осложнений [12].

Таблица 2. Значения СРБ на разных этапах исследования у пациентов сформированных групп

Показатели	1 этап	2 этап	3 этап	Уровень $p^*$ между этапами
Группа 1, М (25 %;75 %) мг/л	0,49 (0,2; 2,19)	13,74 (7,06; 18,62)	15,89 (8, 02; 21,06)	$p^{2\text{ этап}} < 0,05$ $p^{3\text{ этап}} > 0,05$
Группа 2, М (25 %;75 %) мг/л	3,44 (0,77; 6,5)	41,68 (23,72; 75,83)	47,32 (26,97; 86,32)	$p^{2\text{ этап}} < 0,05$ $p^{3\text{ этап}} > 0,05$
Группа 3, М (25 %;75 %) мг/л	183,73 (118,74; 183,73)	270,96 (182,24; 250,24)	298,44 (197,33; 263,35)	$p^{2\text{ этап}} < 0,05$ $p^{3\text{ этап}} > 0,05$

\* для анализа использовался критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test).

Однако в исследовании Mobeen Qureshi с соавторами были продемонстрированы результаты определения СРБ в сыворотке крови у 365 пациентов по поводу перелома шейки бедра после оперативного лечения с целью определения возможных осложнений в послеоперационном периоде. Авторы отметили, что у 116 пациентов были зарегистрированы послеоперационные осложнения в течение 30 дней после операции. Уровни содержания СРБ в сыворотке крови у пациентов с осложнениями и без них не показали статистической значимости в 1, 2 и 3 день после операции. Однако значительная разница была продемонстрирована на 4 день ( $p = 0,017$ ), 5 день ( $p = 0,003$ ), 6 день ( $p = 0,02$ ) и 7 день ( $p = 0,031$ ) [13].

Количественной оценке травматичности хирургических вмешательств по содержанию СРБ при операциях на нижних конечностях в базах данных нами не обнаружено. Нами выявлено, что у пациентов на 2 этапе с более повышенным содержанием уровня СРБ в сыворотке крови отмечалась длительная госпитализация, и у 23 пациентов выявлены воспалительные инфильтраты в области хирургической раны в послеоперационном периоде.

Мы провели количественную оценку эффективности хирургического вмешательства по содержанию уровня СРБ в сыворотке крови при радикальной флэбэктомии, тотальном эндопротезировании коленного сустава и ампутации нижней конечности на уровне средней трети бедра. Уровень СРБ был равен в группе 1: на 1 этапе – 0,49 (0,2; 2,19) мг/л, на 2 этапе – 13,74 (7,06; 18,62) мг/л ( $p < 0,05$ ), на 3 этапе – 15,89 (8,02; 21,06), ( $p > 0,05$ ). Содержание СРБ в группе 2 был равен: 3,44 (0,77; 6,5) мг/л на 1 этапе, 41,68 (23,72; 75,83) мг/л на этапе 2 ( $p < 0,05$ ), на 3 этапе – 47,32 (26,97; 86,32), ( $p > 0,05$ ). В 3 группе уровень СРБ был равен: 183,73 (118,74; 183,73) мг/л на этапе 1, 270,96 (182,24; 250,24) мг/л на этапе 2 ( $p < 0,05$ ), 298,44 (197,33; 263,35) на этапе 3 ( $p > 0,05$ ).

Содержание уровня СРБ в сыворотке крови может использоваться в качестве критерия эффективности оперативного вмешатель-

ства в раннем послеоперационном периоде и для количественного сравнения травматичности оперативных вмешательств на различных анатомических областях.

### Выводы

1. Содержание СРБ в сыворотке крови у пациентов после оперативного вмешательства на нижних конечностях статистически значимо повысилось через 24–48 часов, что составило 43,35 мг/л ( $p < 0,05$ ).

2. У пациентов при выполнении радикальной флэбэктомии на нижней конечности отмечено значимое повышение содержания СРБ с 0,49 (0,2; 2,19) мг/л до операции и 13,74 (7,06; 18,62) мг/л через 24–48 ч после операции, при выполнении тотального эндопротезирования коленного сустава выявлено повышение уровня СРБ с 3,44 (0,77; 6,5) мг/л до операции и 41,68 (23,72; 75,83) мг/л через 24–48 ч после операции, при выполнении ампутации нижней конечности на уровне средней трети бедра – с 183,73 (118,74; 183,73) мг/л до 270,96 (182,24; 250,24) мг/л ( $p < 0,05$ ).

3. Динамика уровня содержания СРБ в сыворотке крови у пациентов при оперативном лечении может рассматриваться как биохимический критерий травматичности хирургических вмешательств.

### Литература

1. Абрамова, А. Г., Хорев А. Н., Козлов С. В., Плют А. В., Благов Д. А., Клоков В. А., Абрамов Г. С. Малоинвазивное лечение пациентов с крупным множественным холедохолитиазом // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – № 10(1). – С. 48–53.
2. Алибаева, К. М., Бердиярова Н. А., Мухамеджанова Н. К., Маймакова А. М., Нурахова А. Д. Анализ количественного определения уровня С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов с инфекционной патологией // Наука о жизни и здоровье. – 2015. – № 1–2. – С. 36–40.
3. Бурлев, В. А. Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 25–32.
4. Бурлев, В. А., Гаспаров А. С., Дорфман М. Ф., Дубинская Е. Д., Ильясова Н. А., Назаров С. К. Оценка травматичности воздействия различных видов энер-

гии при хирургическом лечении эндометриоза // Доктор.Ру. – 2012. – № 7(75). – С. 30–34.

5. Гуров, А. В., Юшкина М. А. Базисный принцип патогенетической терапии гнойно-воспалительной патологии лор-органов // Медицинский совет. – 2021. – № 4. – С. 96–102.

6. Дудко, В. А., Субботина Е. А., Политов И. В., Липницкий А. Л., Кулик А. С., Марочков А. В. Динамика содержания С-реактивного белка в сыворотке крови при анестезиологическом обеспечении хирургических вмешательств // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2020. – № 19(1). – С. 59–65.

7. Ершов, А. В. С-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии // Consilium Medicum. – 2019. – № 21(3). – С. 15–19.

8. Лелевич, С. В. Клиническая биохимия: учеб. Пособ. для студентов специальности 1–79 01 04 «Медико-диагностическое дело». – Гродно: ГрГМУ, 2017. – С. 304.

9. Рыдловская, А. В., Симбирцев А. С. Функциональный полиморфизм гена TNF-а и патология // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 4(3). – С. 4–10.

10. Ставчиков, Е. Л., Зиновкин И. В., Марочков А. В., Махнач А. Е., Росинская М. Н. Динамика содержания С-реактивного белка у пациентов при выполнении радикальной флебэктомии на нижней конечности // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – № 18(4). – С. 436–440.

11. Bottazzi, B., Doni A., Garlanda C., Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm // Ann Rev Immunol. – 2010. – № 28. – P. 157–83.

12. Straatman, J., Harmsen A. M., Cuesta M. A., Berkhof J., Jansma E. P. Predictive Value of C-Reactive Protein for Major Complications after Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Pooled-Analysis // PLoS One. – 2015. – № 10(7). – P. e0132995.

13. Qureshi, M., Liew I., Bailey O. CRP monitoring in fractured neck of femur. A waste of resource? Injury. – 2018. – № 49(10). – P. 1855–1858. – doi: 10.1016/j.injury.2018.07.005. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30029777.

## References

1. Abramova, A. G., Horev A. N., Kozlov S. V., Pluta A. V., Blagov D. A., Klokov V. A., Abramov G. S. Minimally invasive treatment of patients with major multiple choledocholithiasis. Bulletin of Modern Clinical Medicine. 2017; 10 (1): 48–53. (In Russ.).

2. Alibayeva, K. M., Berdiyaraova N. A., Mukhamedzhanova N. K., Maimakova A. M., Nurakhova A. D. Analysis of quantitative determination of the level

of C-reactive protein and procalcitonin in patients with infectious pathology // The science of life and health. – 2015. – № 1–2. – P. 36–40 (In Russ.).

3. Burlev, V. A. Inflammatory stress: systemic angiogenesis, acute phase proteins and tissue destruction products in patients with chronic recurrent salpingoophoritis // Reproduction problems. – 2011. – № 5. – P. 25–32 (In Russ.).

4. Burlev, V. A., Gasparov A. S., Dorfman M. F., Dubinskaya E. D., Ilyasova N. A., Nazarov S. K. Assessment of the traumatic effects of various types of energy in the surgical treatment of endometriosis // Doctor.Ru. – 2012. – № 7(75). – P. 30–34 (In Russ.).

5. Gurov, A. V., Yushkina M. A. The basic principle of pathogenetic therapy of purulent-inflammatory pathology of ENT organs // Medical advice. – 2021. – № 4. – P. 96–102 (In Russ.).

6. Dudko, V. A., Subbotina E. A., Politov I. V., Lipnitsky A. L., Kulik A. S., Marochkov A. V. Dynamics of the content of C-reactive protein in blood serum during anesthetic provision of surgical interventions // Bulletin of the Vitebsk State Medical University. – 2020. – № 19(1). – P. 59–65 (In Russ.).

7. Ershov, A. V. S-reactive protein in the diagnosis of community-acquired pneumonia // Consilium Medicum. – 2019. – № 21(3). – P. 15–19 (In Russ.).

8. Lelevich, S. V. Clinical biochemistry: a textbook for students of the specialty 1–79 01 04 “Medical diagnostic business”. – Grodno: GrGMU, 2017. – P. 304 (In Russ.).

9. Rydlovskaya, A. V., Simbirtsev A. S. Functional polymorphism of the TNF-a gene and pathology // Cytokines and inflammation. – 2005. – № 4(3). – P. 4–10 (In Russ.).

10. Stavchikov, E. L., Zinovkin I. V., Marochkov A. V., Makhnach A. E., Rosinskaya M. N. Dynamics of C-reactive protein content in patients undergoing radical phlebectomy on the lower limb // Journal of Grodno State Medical University. – 2020. – № 18(4). – P. 436–440 (In Russ.).

11. Bottazzi, B., Doni A., Garlanda C., Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm // Ann Rev Immunol. – 2010. – № 28. – P. 157–83.

12. Straatman, J., Harmsen A. M., Cuesta M. A., Berkhof J., Jansma E. P. Predictive Value of C-Reactive Protein for Major Complications after Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Pooled-Analysis // PLoS One. – 2015. – № 10(7). – P. e0132995.

13. Qureshi, M., Liew I., Bailey O. CRP monitoring in fractured neck of femur. A waste of resource? Injury. – 2018. – № 49(10). – P. 1855–1858. – doi: 10.1016/j.injury.2018.07.005. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30029777.

Поступила 10.04.2023 г.

А. С. Федулов<sup>1</sup>, М. М. Зафранская<sup>2</sup>, А. В. Борисов<sup>1</sup>,  
Д. Б. Нижегородова<sup>2</sup>, Н. А. Волкова<sup>1</sup>, С. И. Кривенко<sup>3</sup>,  
А. Ю. Адамович<sup>2</sup>, Е. А. Примакова<sup>3</sup>, А. А. Сыманович<sup>3</sup>,  
И. А. Романова<sup>3</sup>, Е. А. Назарова<sup>3</sup>, Н. И. Дедюля<sup>3</sup>,  
Е. Г. Петровская<sup>3</sup>, А. Г. Байда<sup>1</sup>, К. В. Благочинная<sup>1</sup>,  
Т. В. Качан<sup>1</sup>, Т. А. Шалухо<sup>1</sup>

## ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного  
образования»<sup>2</sup>,  
ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,  
трансплантологии и гематологии»<sup>3</sup>

*Мезенхимальные стромальные стволовые клетки (МССК) являются уникальным объектом для разработки новых методов лечения рассеянного склероза (РС) благодаря их иммуномодулирующим свойствам, стимуляции процессов репарации и трансдифференцировки при определенных условиях в направлении клеток глии и даже нейронов. В статье представлены результаты исследования, направленного на оценку влияния пересадки аллогенных МССК на некоторые иммунологические показатели пациентов с РС. Наиболее значимые изменения иммунологического статуса наблюдались к 6 месяцам посттрансплантационного периода. После терапии с использованием аллогенных МССК не происходило выраженного ингибирования функционального состояния Т-лимфоцитов на неспецифическую стимуляцию, что указывает на функциональную состоятельность клеток иммунной системы в отношении поддержания антигенного гомеостаза.*

**Ключевые слова:** аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, пересадка аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, рассеянный склероз.

A. S. Fedulov, M. M. Zafranskaya, A. V. Borisov, N. A. Volkova,  
S. I. Krivenko, A. Yu. Adamovich, D. B. Nizhegorodova,  
E. A. Primakova, A. A. Symanovich, I. A. Romanova, E. A. Nazarova,  
N. I. Dedyulya, E. G. Petrovskaya, A. G. Bayda, K. V. Blagochinnaya,  
T. V. Kachan, T. A. Shalukho

## DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AFTER TRANSPLANTATION OF ALLOGENEIC MESENCHYMAL STEM CELLS

*Mesenchymal stromal stem cells (MSSCs) are a unique object for the development of new methods for the treatment of multiple sclerosis (MS) due to their immunomodulatory properties, stimulation of repair and transdifferentiation processes under certain conditions*

*in the direction of glial cells and even neurons. The article presents the results of a study aimed at assessing the effect of allogeneic MSSC transplantation on some immunological parameters of patients with MS. The most significant changes in the immunological status were observed by 6 months of the post-transplantation period. After therapy with allogeneic MSSCs, there was no pronounced inhibition of the functional state of T-lymphocytes in response to nonspecific stimulation, which indicates the functional viability of immune system cells in maintaining antigenic homeostasis.*

**Key words:** *allogenic mesenchymal stem cells, allogenic mesenchymal stem cells transplantation, multiple sclerosis.*

**М**езенхимальные стромальные стволовые клетки (МССК) являются уникальным объектом для разработки новых методов лечения рассеянного склероза (РС) благодаря их иммуномодулирующим свойствам, стимуляции процессов репарации и трансдифференцировки при определенных условиях в направлении клеток глии и даже нейронов [1, 2, 6]. Результаты ряда исследований показали, что применение МССК уменьшало демиелинизацию и воспалительную клеточную инфильтрацию, а использование предварительно кондиционированных и дифференцированных МССК позволяло увеличить терапевтический эффект по сравнению с нативными МССК [7].

Результаты применения клеточной терапии с использованием аутологичных МССК (аутоМССК) у пациентов с РС указывают на эффективность и безопасность их трансплантации при этой патологии [3, 5, 8]. Эволюция клеточных технологий при РС закономерно привела к необходимости оценки влияния трансплантации аллогенных МССК (аллоМССК). Последняя обладает рядом преимуществ перед аутоМССК:

1) возможность использования аллоМССК у пациентов 3–4 декады жизни, у которых снижается собственный общий пул стволовых клеток в различных компартментах организма;

2) отсутствие ограничений в заборе клеточного биоматериала, имеющих при трансплантации аутоМССК (использование глюкокортикостероидов и других иммунодепрессантов и др.);

3) применение у пациентов, у которых не удалось получить достаточное для эффективной трансплантации количество аутоМССК из-за особенностей строения костного мозга.

Вышеуказанное становится особенно актуальным для пациентов с РС, которые, как правило, на протяжении длительного времени получают иммуносупрессивную (болезнь-модифицирующую терапию, disease-modifying therapy (DMT)): купирование обострений глюкокортикостероидами, лечение в период ремиссии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС).

Цель настоящего исследования – изучить влияние болезнь-модифицирующей терапии с применением аллоМССК на иммунологические показатели пациентов с РС.

#### **Материал и методы исследования**

Дизайн: проспективное, открытое, одноцентровое исследование.

Представлены результаты оценки динамики ряда иммунологических биомаркеров 4 пациентов с рецидивно-ремиттирующим РС. Верификация диагноза и клинической формы заболевания осуществлялись на основе критериев McDonald et al. (2018 г.) и MAGNIMS (2021 г.). Все пациенты мужчины. Медиана возраста – 35,0 + 11,4 лет. На период скрининга балл по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS) – 3,6 [2,5; 6,0]. Исследовались также иммунологические и клеточно-морфологические показатели культур МССК жировой ткани (ЖТ) 7 доноров.

Из 7 образцов МССК ЖТ было отобрано 2 образца с наиболее высокими коэффициентами супрессии антиген-неспецифической пролиферации Т-лимфоцитов, из которых подготовлено для терапии 4 биомедицинских клеточных продукта (БМКП) (таблица 1).

Выделение мононуклеаров периферической крови (МПК). МПК выделяли из цельной венозной крови центрифугированием в течение 30 мин при 1500 об/мин при 4 °С

на градиенте плотности Histopaque-1077. МПК культивировали в полной питательной среде RPMI-1640 («Invitrogen», Великобритания), содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), 2 мМ L-глутамина, 1 % антибиотика-антимикотика. Все этапы получения и культивирования лимфоцитов проводили в стерильных условиях.

**Таблица 1. Характеристика БМКП, которые использовались для терапии пациентов с РС**

Пациент	К супрессии, %	Кол-во клеток, ×10 <sup>6</sup>	Кол-во клеток на кг массы тела пациента
1	62,6	167,5	2,36
2	84,1	188,5	2,31
3	33,5	240	2,87
4	51,4	210	2,8

**Культуральный метод.** МПК пациентов с РС культивировали в концентрации  $2 \times 10^5$  клеток/лунку 96-луночного круглодонного планшета в полной культуральной среде, содержащей 2,5 мкг/мл фитогемагглютинаина (ФГА, «Sigma», Германия) или 10 мкг/мл рекомбинантного миелин-олигодендроцитарного гликопротеина с аминокислотной последовательностью 1–125 (рМОГ1–125, РНПЦ ТиМБ, Беларусь) в течение 6 дней (при митогенной стимуляции) и 10 дней (при миелиновой стимуляции) при 37 °С в атмосфере с 5 % содержанием CO<sub>2</sub>. На 6-й день культивирования осуществляли замену половины культуральной среды с добавлением интерлейкина-2 (IL-2, «R&D Systems», США) в конечной концентрации 10 У/мл.

Внутриклеточная продукция  $\gamma$ IFN методом проточной цитофлуориметрии. ФГА- и миелин-индуцированную продукцию  $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ IFN) МПК оценивали через 3 дня ко-культивирования с БМКП аллоМССК. Для количественного определения уровня внутриклеточной продукции цитокинов за 4 часа до окончания культивирования добавляли 10 нг/мл форбол 12-миристат 13-ацетата («Sigma», Германия), 1 мкг/мл кальциевой соли иономицина («Cayman Chemicals», США) и 10 мкг/мл брефелдина А («Cayman Chemicals», США) с последующим окрашиванием МПК моноклональными антителами (МКАТ) к поверхностным маркерам Т-лимфоцитов (CD3-FITC, «Beckman Coulter», США) и дальнейшей фик-

сацией клеток в течение 10 мин 4 % раствором пара-формальдегида в физиологическом растворе. После отмывания клеток центрифугированием в течение 5 мин при 1500 об/мин, к МПК добавляли МКАТ  $\gamma$ IFN-PE («Beckman Coulter», США), разведенные в 2 % Triton X-100 («Sigma», Германия). Учет результатов проводили на проточном цитометре CytoFlex на 10 000 Т-лимфоцитов.

**Метод иммуноферментного анализа.** Концентрация  $\gamma$ IFN определялась в 3-х дневных супернатантах культур МПК пациентов с РС до пересадки аллоМССК, а также через 3 мес. и 6 мес. после клеточной терапии методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей с использованием коммерческого набора «ИФН-гамма-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, РФ). Результаты регистрировали на спектрофотометре Sunrise (Австрия) при длине волны  $\lambda = 450$  нм.

**Метод проточной цитофлуориметрии** количественного анализа клеточного деления Т-лимфоцитов по включению CFSE. Для оценки пролиферативного ответа МПК перед культивированием клетки в концентрации  $1 \times 10^7$  клеток/мл окрашивали флуоресцентным красителем карбоксифлуоресцеинсукцинилмидил эфиром (CFSE, «Sigma», Германия) в концентрации 7  $\mu$ М в 1 мл культуральной среды RPMI-1640 в течение 5 мин в темноте при комнатной температуре. Реакцию окрашивания останавливали путем 2-кратного центрифугирования в холодной полной культуральной среде, содержащей RPMI-1640 с 25 мМ HEPES, 2 мМ L-глутамина, 1 % стрептомицина-пенициллина-неомицина («Sigma», Германия) и 10 % инактивированной ЭТС («Gibco», Германия).

Регистрацию количества пролиферирующих и непролиферирующих Т-лимфоцитов осуществляли на 6-й день культивирования методом проточной цитофлуориметрии с использованием МКАТ CD3-PC7 («Beckman Coulter», США). Регистрацию результатов выполняли на проточном цитометре FC500 («Beckman Coulter», США) на 20 000 событий.

Для оценки пролиферативного ответа в соответствии с распределением флуорес-

ценции устанавливали границы популяции CD3+T-клеток среди живых лимфоцитов, в пределах которой выделяли процент непролиферирующих (CFSEhigh) и пролиферирующих (CFSElow) T-клеток. Результат регистрировали на 50 000 событий в случае.

Для характеристики степени выраженности ингибирующего влияния клеточной терапии на пролиферацию T-лимфоцитов использовали формулу расчета коэффициента супрессии пролиферативного ответа  $k$  (%):

$$k = 100 - \frac{P_{Tn+MCK} \times 100}{P_{Tn}}, \quad (1)$$

где  $P_{Tn+MCK}$  – количество пролиферирующих T-лимфоцитов в ко-культуре МПК и МСК/или после клеточной терапии аллоМСК, стимулированной митогеном, %;  $P_{Tn}$  – количество пролиферирующих T-лимфоцитов в культуре МПК, стимулированной митогеном, % [1, 2, 4].

После механического измельчения ЖТ смешивали с равным объемом 0,06 % раствора коллагеназы I типа и инкубировали 1 час. После нейтрализации фермента и 2 циклов центрифугирования клетки высевали в культуральные флаконы.

Морфологические характеристики клеток исследовали методом фазово-контрастного микрофотографирования. Жизнеспособность клеток определяли общепринятым методом по исключению трипанового синего. Для идентификации МСКК методом проточной цитофлуориметрии использовали следующую панель МКАТ: CD45PC7, CD34 APC, CD 105 PE, CD90 FITC, CD13 PE, CD 9 FITC, CD 44 PE (Beckman Coulter). Загрузка образцов проводилась на проточном цитофлуориметре FACSCanto (Becton Dickinson).

Процедуру криоконсервирования проводили на программном замораживателе «Planer Biomed» (Великобритания) по программе для гемопоэтических стволовых клеток.

При подготовке БМКП контроль стерильности клеточного продукта проводили на автоматизированном анализаторе VasT/ALERT 3D (Франция) с использованием факультативно-анаэробных сред на основе стриптиказосевого бульона. В ходе исследования выполнялись тестирование на анаэробную и аэробную флору, грибковые инфекции.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета программы Statistica 8.0 («StatSoftInc.», США). Для описательной статистики исследуемых групп использовали показатели медианы, нижнего и верхнего процентилей (25 процентиль ÷ 75 процентиль). Определение статистически значимых различий между сравниваемыми группами осуществляли непараметрическими методами: U-критерий Манна-Уитни для независимых переменных и критерий Уилкоксона для зависимых групп.

## Результаты и обсуждение

### *Фенотипические показатели лимфоцитов периферической крови у пациентов с РС в динамике посттрансплантационного периода*

Определение фенотипических показателей в динамике посттрансплантационного периода проводилось у пациентов, прошедших клеточную терапию аллоМСК ЖТ в концентрации  $187,0 (176,5 \div 199,3) \times 10^6$  клеток ( $2,36 (2,34 \div 2,53) \times 10^6/\text{кг}$ ), после *in vitro* определения оптимальных иммуномодулирующих свойств клеточных культур [4]. Характеристика популяций/субпопуляций лимфоцитов периферической крови пациентов с РС через 3 и 6 месяцев после клеточной терапии представлена в таблице 2.

К 6-ти месяцам посттрансплантационного периода наблюдались наиболее значимые изменения. Они характеризовались изменением функционального статуса циркулирующих популяций лимфоцитов. Имело место снижение количества функционально незрелых «двойных позитивных» и «двойных негативных» T-лимфоцитов. Установлено также статистически значимое увеличение количества популяции T-лимфоцитов с  $\gamma\delta$  T-клеточным рецептором ( $\gamma\delta\text{TCR}$ ), экспрессирующих  $\text{CD45RO}^+$ , что характерно при снижении цитотоксического потенциала данной минорной популяции клеток. Полученные результаты подтверждаются и снижением количества  $\gamma\delta\text{TCR CD314}^+$  лимфоцитов (через 3 мес. после клеточной терапии). Известно, что NKG2D-медиаторный сигнал ( $\text{CD314}$  (natural killer group 2 member D, NKG2D)) усиливает цитотоксичность киллер-

Таблица 2. Количество популяций/субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов с РС в динамике посттрансплантационного периода, (Me (25÷75%)), %

Фенотип лимфоцитов	Период наблюдения			p
	до клеточной терапии	3 мес. после клеточной терапии	6 мес. после клеточной терапии	
CD3 <sup>+</sup>	75,5 (71,6÷79,1)	74,2 (73,1÷81,7)	77,0 (71,4÷79,7)	Статистически незначимо
CD3 <sup>+</sup> 314 <sup>+</sup>	45,0 (40,3÷54,2)	44,9 (42,5÷55,1)	55,1 (40,3÷72,1)	Статистически незначимо
CD3 <sup>+</sup> 45R0 <sup>+</sup>	62,0 (57,2÷72,1)	62,1 (59,9÷64,7)	67,0 (63,3÷71,4)	Статистически незначимо
CD3 <sup>+</sup> 4 <sup>+</sup>	53,6 (36,1÷56,9)	57,4 (33,2÷57,7)	57,9 (36,4÷63,1)	Статистически незначимо
CD3 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>	39,2 (30,8÷41,9)	34,1 (34,0÷39,5)	34,7 (32,5÷37,9)	Статистически незначимо
CD4 <sup>+</sup> 8 <sup>+</sup>	1,28 (0,74÷2,08)	1,19 (0,67÷1,46)	0,78 (0,27÷1,04)	p <sub>1-3</sub> = 0,043
CD4-8 <sup>-</sup>	7,32 (6,47÷15,2)	6,9 (3,8÷9,44)	7,0 (5,58÷7,58)	Статистически незначимо
CD19 <sup>+</sup>	8,9 (8,0÷14,0)	9,4 (8,4÷13,8)	7,8 (3,4÷12,3)	Статистически незначимо
CD56 <sup>+</sup>	11,9 (6,8÷19,2)	8,9 (5,7÷22,8)	11,5 (4,7÷14,3)	Статистически незначимо
CD56 <sup>+</sup> 314 <sup>+</sup>	93,1 (91,9÷95,7)	77,5 (73,7÷97,0)	92,4 (72,9÷96,8)	Статистически незначимо
CD3 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup>	1,7 (0,1÷2,5)	1,1 (0,2÷6,7)	2,7 (0,1÷2,9)	Статистически незначимо
CD56 <sup>+</sup> 3 <sup>+</sup>	9,2 (1,0÷11,4)	7,1 (3,4÷15,4)	6,9 (3,5÷14,2)	Статистически незначимо
γδT-клетки	7,2 (5,9÷15,9)	7,1 (5,0÷11,7)	6,9 (4,8÷10,1)	Статистически незначимо
γδTCR CD314 <sup>+</sup>	91,6 (90,9÷96,7)	83,9 (75,6÷88,9)	93,8 (91,4÷94,7)	p <sub>1-2</sub> = 0,046 p <sub>2-3</sub> = 0,068
γδTCR CD45R0 <sup>+</sup>	56,1 (33,9÷76,8)	69,5 (44,1÷83,3)	93,7 (89,2÷94,2)	p <sub>1-2</sub> = 0,038 p <sub>1-3</sub> = 0,021

ных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Это предполагает определенную роль NKG2D-лиганд взаимодействия в модулировании иммунного ответа и его дисрегуляции при развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний [9].

*Продукция γIFN МПК пациентов с РС в динамике посттрансплантационного периода*

Для оценки способности МПК пациентов с РС продуцировать γIFN, который является основным цитокином Tх1 в индукции воспалительного процесса, реализующим эффекторные механизмы клеточного иммунитета, проведена оценка его внеклеточной и внутриклеточной продукции в динамике. В табл. 3 представлена концентрация γIFN в супер-

натантах митоген/миелин-стимулированных МПК пациентов с РС после клеточной терапии БМПК аллоМССК. К 6-ти месяцам периода наблюдения наблюдалось снижение концентрации γIFN в супернатантах клеточных культур при *in vitro* стимулировании миелиновым антигеном рМОГ.

Полученные результаты подтверждены данными по митоген/миелин-индуцированной внутриклеточной продукции γIFN Т-лимфоцитами, определяемой методом проточной цитометрии (таблица 4).

Количество интерферон-продуцирующих CD3<sup>+</sup>γIFN<sup>+</sup> клеток при миелиновой стимуляции у пациентов с РС также снижалось к 6-ти месяцам периода наблюдения. Обращает на себя внимание и снижение количества CD3<sup>+</sup>γIFN<sup>+</sup> лимфоцитов при неспецифиче-

Таблица 3. Концентрация  $\gamma$ IFN в супернатантах митоген/миелин-стимулированных МПК пациентов с РС после терапии с использованием аллогенных МССК, (Ме (25 $\div$ 75%)), пг/мл

Условия культивирования	Период наблюдения			p
	до клеточной терапии	3 мес. после клеточной терапии	6 мес. после клеточной терапии	
ФГА	1707,5 (1555,5 $\div$ 1736,0)	1640,0 (1170,1 $\div$ 1700,5)	1693,5 (1520,5 $\div$ 1763,0)	$p_{1-2} = 0,068$
рМОГ <sub>1-125</sub>	2,5 (1,6 $\div$ 4,35)	2,32 (2,14 $\div$ 4,47)	2,05 (1,34 $\div$ 1,98)	$p_{2-3} = 0,048$

Примечание: ФГА – культивирование в присутствии 2,5 мкг/мл ФГА; рМОГ<sub>1-125</sub> – культивирование в присутствии 10 мкг/мл рекомбинантного миелин-олигодендроцитарного гликопротеина МОГ.

Таблица 4. Внутриклеточная митоген/миелин-стимулированная продукция  $\gamma$ IFN Т-лимфоцитами (количество CD3 $\gamma$ IFN+ клеток) пациентов с РС после клеточной терапии аллоМССК, (Ме (25 $\div$ 75%)), %

Условия культивирования	Период наблюдения			p
	до клеточной терапии	3 мес. после клеточной терапии	6 мес. после клеточной терапии	
ФГА	43,9 (15,14 $\div$ 73,9)	16,06 (7,03 $\div$ 40,04)	26,5 (10,04 $\div$ 49,04)	$p_{1-2} = 0,038$ $p_{1-3} = 0,043$
рМОГ <sub>1-125</sub>	7,83 (6,2 $\div$ 20,2)	7,03 (3,9 $\div$ 17,2)	5,1 (4,9 $\div$ 15,7)	$p_{1-3} = 0,048$

Примечание: ФГА – культивирование в присутствии 2,5 мкг/мл ФГА; рМОГ<sub>1-125</sub> – культивирование в присутствии 10 мкг/мл рекомбинантного миелин-олигодендроцитарного гликопротеина.

ской стимуляции поликлональным митогеном к 3-м месяцам посттрансплантационного периода, что может оказывать влияние на противоинфекционную защиту со стороны иммунной системы.

С учетом разработанного алгоритма мониторинга оценки эффективности клеточной терапии проведена оценка фенотипического состава МПК, внутри- и внеклеточной миелин-индуцированной продукции  $\gamma$ IFN и митоген-стимулированной пролиферации Т-лимфоцитов у пациентов с РС через 3 и 6 месяцев после клеточной терапии БМПК аллоМССК. Наиболее значимые изменения наблюдались к 6-и месяцам посттрансплантационного периода и характеризовались снижением количества функционально незрелых «двойных позитивных» и «двойных негативных» Т-лимфоцитов и снижением цитотоксической направленности Т-лимфоцитов с  $\gamma\delta$ Т-клеточным рецептором, характеризующейся увеличением количества клеток, экспрессирующих CD45RO<sup>+</sup> в сочетании со снижением количества  $\gamma\delta$ TCR CD314<sup>+</sup> лимфоцитов. Выявленные изменения в количестве CD314-позитивных Т-лимфоцитов с  $\gamma\delta$  Т-клеточным рецептором у пациентов с РС после терапии аллоМССК предполагают определенную роль NKG2D-

лиганд взаимодействия в модулировании иммунного ответа при развитии хронического воспалительного процесса.

У пациентов с РС в течение 6-ти месяцев после клеточной терапии аллоМССК не происходит выраженного ингибирования функционального состояния Т-лимфоцитов на неспецифическую стимуляцию, что характеризует функциональную состоятельность клеток иммунной системы в отношении поддержания антигенного гомеостаза.

Следовательно, предварительные результаты оценки воздействия клеточной терапии с использованием БМПК аллоМССК на иммунологические показатели пациентов с РС позволяют предполагать, что МССК могут применяться для патогенетической терапии данного заболевания.

### Литература

1. Зафранская, М. М. Эффект мезенхимальных стволовых клеток при клеточной терапии рассеянного склероза / М. М. Зафранская, А. С. Федуров, Ю. Е. Демидчик. – Минск: Беларус. навука, 2016. – 213 с.
2. Иммунологический мониторинг пациентов с рассеянным склерозом после аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток / М. М. Зафранская, Д. Б. Нижегородова, М. Ю. Юркович [и др.] // Иммунология. – 2015. – Т. 36, № 5. – С. 284–289.

3. *Клеточная терапия рассеянного склероза* / А. С. Федулов [и др.]. – Минск: НиктаграфиксПлюс, 2018. – 242 с.

4. *Метод клеточной терапии рассеянного склероза: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013* / сост. А. С. Федулов, М. М. Зафранская, Я. М. Мотузова [и др.]. – Минск, 2013. – 11 с.

5. *Сравнительная оценка эффективности однократного и курсового применения аутологичной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в терапии рассеянного склероза* / А. С. Федулов, А. В. Борисов, М. М. Зафранская [и др.] // Рус. мед. журн. Мед. обозрение. – 2019. – № 4(II). – С. 54–58.

6. *Auletta, J. Emerging roles for multipotent, bone marrow-derived stromal cells in host defense* / J. Auletta, R. Deans, A. Bartholomew // *Blood*. – 2012. – Vol. 23, № 119. – P. 1801–1809. – doi: 10.1182/blood-2011-10-384354.

7. *Gugliandolo, A. Mesenchymal Stem Cells in Multiple Sclerosis: Recent Evidence from Pre-Clinical to Clinical Studies* / A. Gugliandolo, P. Bramanti, E. Mazzon // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(22). – P. 8662. – doi: 10.3390/ijms21228662.

8. *Mansilla, M. J. Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy* / M. J. Mansilla [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2021. – Vol. 18, № 6. – P. 1353–1374. – doi: 10.1038/s41423-020-00618-z.

9. *Stojanovic, A. The NKG2D/NKG2DL Axis in the Crosstalk Between Lymphoid and Myeloid Cells in Health and Disease* / A. Stojanovic, M. P. Correia, A. Cerwenka // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 827–841. – doi: 10.3389/fimmu.2018.00827.

## References

1. *Zafranskaya, M. M. Effekt mezenhimalnyh stvolovyh kletok pri kletочноj terapii rasseyannogo skleroza* / M. M. Zafranskaya, A. S. Fedulov, U. E. Demidchik. – Минск: Belaruskaya navuka, 2016. – 213 с.

2. *Immunologičeskij monitoring pacientov s rasseyannym sklerozom posle autologičnoj transplantacii mezenhimal'nyh stvolovyh kletok* / M. M. Zafranskaya, D. B. Nizhegorodova, M. U. Yurkevich [et al.] // *Immunologiya*. – 2015. – Т. 36, № 5. – С. 284–289.

3. *Kletochnaya terapiya rasseyannogo skleroza* / A. S. Fedulov [et al.] – Минск: NiktagrafiksPlyus, 2018. – 242 с.

4. *Метод клеточной терапии рассеянного склероза: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013* / сост. А. С. Федулов, М. М. Зафранская, Я. М. Мотузова [и др.]. – Минск, 2013. – 11 с.

5. *Sravnitel'naya ocenka effektivnosti odnokratnogo i kursovogo primeneniya autologičnoj transplantacii mezenhimalnyh stvolovyh kletok v terapii rasseyannogo skleroza* / A. S. Fedulov, A. V. Borisov, M. M. Zafranskaya [et al.] // *Rus. med. zhurn. Med. obozrenie*. – 2019. – № 4(II). – С. 54–58.

6. *Auletta, J. Emerging roles for multipotent, bone marrow-derived stromal cells in host defense* / J. Auletta, R. Deans, A. Bartholomew // *Blood*. – 2012. – Vol. 23, № 119. – P. 1801–1809. – doi: 10.1182/blood-2011-10-384354.

7. *Gugliandolo, A. Mesenchymal Stem Cells in Multiple Sclerosis: Recent Evidence from Pre-Clinical to Clinical Studies* / A. Gugliandolo, P. Bramanti, E. Mazzon // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21(22). – P. 8662. – doi: 10.3390/ijms21228662.

8. *Mansilla, M. J. Paving the way towards an effective treatment for multiple sclerosis: advances in cell therapy* / M. J. Mansilla [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2021. – Vol. 18, № 6. – P. 1353–1374. – doi: 10.1038/s41423-020-00618-z.

9. *Stojanovic, A. The NKG2D/NKG2DL Axis in the Crosstalk Between Lymphoid and Myeloid Cells in Health and Disease* / A. Stojanovic, M. P. Correia, A. Cerwenka // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 827–841. – doi: 10.3389/fimmu.2018.00827.

Поступила 14.02.2023 г.

*Т. Л. Шевела, Г. В. Петражицкая*

## СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ДЕФЕКТОВ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Согласно эпидемиологическим данным, во всем мире несмотря на активное развитие медицинских технологий и проводимые профилактические мероприятия, распространенность онкологических заболеваний челюстно-лицевой области продолжает увеличиваться. Послеоперационные дефекты челюстно-лицевой области у пациентов со злокачественными новообразованиями верхней челюсти представляют собой тяжелую патологию, поскольку приводят к выраженным функциональным и косметическим нарушениям, что значительно ухудшает качество жизни пациентов и создает сложность в их социальной адаптации и реабилитации. Повышение эффективности ортопедического лечения данной категории пациентов, что связано с устранением обширных послеоперационных дефектов путем протезирования, остается одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии. Целью работы являлось проведение анализа современных направлений в лечении послеоперационных дефектов у пациентов со злокачественными новообразованиями верхней челюсти. По результатам проведенного анализа установлено, что до настоящего времени не разработаны общие методы протезирования, нет единого мнения о сроках протезирования и особенностях ортопедической конструкции, замещающей дефект.*

**Ключевые слова:** *дефект верхней челюсти, злокачественные новообразования, качество жизни, протезирование, реабилитация.*

*T. L. Shevela, G. V. Petrazhytskaya*

## MODERN TRENDS IN THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE DEFECTS IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF THE UPPER JAW

*According to epidemiological evidence, the prevalence of oncological diseases of the maxillofacial region continues to increase all over the world despite the active development of medical technologies and preventive measures. Postoperative defects of the maxillofacial region in patients with malignant neoplasms of the upper jaw are a serious pathology, since they lead to functional and cosmetic disorders, which significantly worsens the quality of life of patients and creates big problems in their social adaptation and rehabilitation. Increasing the effectiveness of prosthodontic treatment of this category of patients, which is associated with the elimination of extensive postoperative defects by dentures, remains one of the most urgent problems of modern dentistry. The aim of the study was to analyze current trends in the treatment of maxillary defects after surgery of malignant neoplasms. The results of study show that still there aren't general methods of prosthetics, there isn't consensus on the timing of prosthetics and the structure of the prostheses that replaces the maxillary defect.*

**Key words:** *maxillary defect, malignant neoplasms, the quality of life, prosthetics, rehabilitation.*

Согласно эпидемиологическим данным, во всем мире несмотря на активное развитие медицинских технологий и проводимые профилактические мероприятия, распространенность онкологических заболеваний челюстно-лицевой области продолжает увеличиваться. В структуре всей онкологической заболеваемости новообразования данной области занимают второе место по темпам прироста и составляют около 5,0 % от всех злокачественных опухолей человека. Новообразования одинаково часто развиваются у мужчин и женщин, чаще заболевают люди старше 40 лет, примерно в 65,0 % случаев – в возрасте 50–70 лет [5, 6].

В Республике Беларусь за 10 лет (2010–2019) отмечается тенденция к росту заболеваемости населения злокачественными новообразованиями полости рта и глотки (+48,6 %). Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями (C01-C14 полость рта и глотка) на 100 000 населения в Республике Беларусь составил в 2010 году 12,4, в 2014 году – 14,0, в 2019 году – 18,0 [5]. Схожую картину можно наблюдать и на территории Российской Федерации. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями (C01-09 полость рта) на 100 000 населения в России составил в 2011 году 23,1, в 2021 году – 30,8 [6]. Проблема ранней диагностики остается крайне актуальной. Многие часто встречающиеся и сложно поддающиеся лечению опухоли челюстно-лицевой области диагностируются лишь при их значительном распространении, хотя относятся к визуально доступным для диагностики локализациям.

Крайне высокими остаются показатели годовичной летальности при злокачественных новообразованиях челюстно-лицевой области. Летальность пациентов в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования (из числа пациентов, впервые взятых на учет в предыдущем году) в Республике Беларусь (C01-C14 полость рта и глотка) составила в 2018 году – 37,2 %, в 2019 году – 38,8 %; в России (C01-09 полость рта) в 2018 году – 34,2 %, в 2019 году – 32,4 % [5, 6].

Послеоперационные дефекты челюстно-лицевой области, образовавшиеся в результате проведенных оперативных вмешательств, представляют собой тяжелую патологию, так как разрушение анатомических образований данной области приводит к выраженным функциональным и косметическим нарушениям, что значительно ухудшает качество жизни пациентов и создает большие проблемы в их социальной адаптации и реабилитации [1, 7, 9, 10]. Послеоперационные дефекты верхней челюсти приводят к утрате зубов, вызывают асимметрию лица, т. е. сопровождаются утратой эстетического оптимума человека.

При наличии сообщения полости рта с полостью носа возникают типичные нарушения функции жевания и глотания, пища может попадать в плохо изолируемые анатомические полости и вызывать хроническое воспаление слизистой оболочки. Дисфункция зубочелюстной системы способствует возникновению патологических изменений со стороны височно-нижнечелюстного сустава. На фоне нарушенной функции жевания и глотания у пациентов нередко формируются заболевания желудочно-кишечного тракта или утяжеляется их течение [1, 3, 8].

Ороназальное сообщение вызывает расстройство дыхания. Согревание воздуха в полости носа не осуществляется, что снижает сопротивляемость организма к развитию простудных заболеваний. Кроме того, наличие постоянной носовой секреции способствует воспалению и атрофии тканей протезного ложа, ухудшая гигиенические характеристики протеза.

У пациентов после хирургического лечения происходит нарушение резонирования полостей глотки и носоглотки, речь становится неразборчивой из-за назального искажения звука, приобретает гнусавый оттенок за счет ринофонии, происходит искажение звукообразования. Такое состояние называется открытой гнусавостью.

Кроме того, выраженные структурно функциональные нарушения челюстно-лицевой области ведут к изменению психо-эмоционального статуса пациентов.

Цель работы – на основании клинических наблюдений и сведений специальной литературы, представленных в периодической печати в последние 10 лет, провести анализ современных направлений в лечении послеоперационных дефектов у пациентов со злокачественными новообразованиями верхней челюсти.

### Материалы и методы

На базе УЗ «Минский городской клинический онкологический центр» проведен анализ 48 выписок из медицинской карты стационарного больного со злокачественными новообразованиями (форма 027–1/у-03) и клинический осмотр 15 пациентов со злокачественными новообразованиями верхней челюсти, которым проводилось хирургическое лечение с последующим протезированием.

Кроме того, был проведен анализ доступной отечественной и зарубежной специальной литературы, содержащей сведения о лечении данной группы пациентов. В перечень анализируемых источников специальной литературы вошли: периодические издания за последние 10 лет, базовые руководства и монографии без срока давности. Для осуществления анализа использовали описательный метод.

По данным специальной литературы протезирование является наиболее эффективным методом восстановления функциональных и эстетических нарушений у онкологических пациентов с послеоперационными дефектами верхней челюсти. Однако, в настоящее время нет единого подхода к медицинской реабилитации данной группы пациентов. Целью протезирования послеоперационных дефектов верхней челюсти является восстановление утраченных функций, что повышает социальную адаптацию и качество жизни пациентов, способствует наиболее полной медико-социальной реабилитации.

Повышение эффективности ортопедического лечения при данной патологии, что связано с устранением обширных послеоперационных дефектов путем протезирования, остается одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии.

### Результаты и обсуждение

На текущий момент важным направлением в стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии является исследование вопросов, связанных с реабилитацией пациентов после радикального хирургического лечения злокачественных новообразований челюстей.

Задачами протезирования в комплексе медицинской реабилитации пациентов при дефектах верхней челюсти являются:

1. Разобщение полости рта от полости носа.
2. Поддержание тканей, потерявших костную опору.
3. Восстановление утраченных функций.

В 1898 году Claud Martin впервые изготовил протез для восстановления дефекта верхней челюсти непосредственно после резекции, который состоял из трех частей для более легкого введения и выведения его из полости рта и был пронизан многочисленными трубками, открывающимися на поверхности. Предложенный протез не нашел широкого применения из-за сложности конструкции, технологии изготовления и использования пациентом. В то время сама идея восстановить ортопедическим путём дефект непосредственно после операции не имела успеха у большинства хирургов, вместо этого широко применялась тампонада послеоперационной раны.

В начале XX столетия в литературе продолжалась дискуссия относительно целесообразности применения непосредственных и вторичных протезов после резекции верхней челюсти.

Через четверть века метод непосредственного протезирования нашел свое место и был описан в монографии Д. А. Энтина «Опыты реконструкции лицевого скелета (новый метод непосредственного протезирования при резекции верхней челюсти)». Автор впервые в стоматологии разработал принципы непосредственного протезирования и попытался дать им научно обоснованную методику их применения. С помощью непосредственного протеза авторской разработки, который состоял из небной разде-

лительной пластины и резинового баллона, герметично закрепленного на ней, решалась основная задача: поддержание послеоперационного тампона и удержание разобщающей пластинки на верхней челюсти. Однако, в процессе функционирования, этот протез не мог противостоять рубцовым изменениям протезного ложа, при заживлении послеоперационной раны. Вместе с тем описанная методика стала прототипом этапного подхода лечения пациентов с дефектами верхней челюсти, получившая на сегодняшний день наибольшее признание специалистов.

В настоящее время существует два метода протезирования дефекта верхней челюсти – непосредственное и последующее. Непосредственный протез готовят до операции, а фиксируют его сразу после операции на операционном столе. Последующий протез изготавливают в различные сроки после операции. Последующее протезирование подразделяется на ближайшее, которое проводят в ближайший срок после операции и отдаленное – через 3–4 месяца после операции.

Преимущество остается за непосредственным протезированием, что обусловлено тем, что рубцевание послеоперационной раны происходит вокруг протеза в соответствии с его формой и способствует образованию протезного ложа, а это улучшает фиксацию протеза, на оставшейся после хирургического вмешательства здоровой части челюсти. При отсутствии непосредственного протеза заживление мягких тканей идет произвольно, образующиеся массивные рубцы мешают фиксации протеза, изготовленного в отдаленные сроки, что способствует появлению подвижности оставшихся на челюсти зубов и их потере.

На сегодняшний день в ортопедической практике наибольшее признание получила этапная методика протезирования [1, 2, 4, 7].

Первый этап протезирования – изготовление непосредственного протеза в предоперационном периоде. Задачи протезирования на первом этапе: обеспечение после хирургической операции возможности приема пищи, фиксации повязки с лечебными средствами в послеоперационной полости, сохранение речи, создание надёжного разоб-

щения между раневой поверхностью и полостью рта.

Второй этап протезирования – изготовление формирующего протеза-обтуратора на 10 сутки после операции или через 2–3 недели после операции. Задачи протезирования на втором этапе: улучшение жевания, глотания, дыхания, речи, предупреждение развития рубцовой деформации лица, создания ложа для обтурирующей части постоянного протеза.

Третий этап протезирования – изготовление окончательного протеза-обтуратора через 3–6 месяцев или в период от одного месяца до года после операции. Задачи протезирования на третьем этапе: восстановление утраченных функций полости рта (жевания, глотания, дыхания, речи), достижение герметичности ротовой и носовой полостей, сохранение эстетического оптимума пациента, улучшение качества жизни, социальная реабилитация.

Стоит отметить, что о информации различных научных источников точные сроки протезирования на втором и третьем этапе протезирования точно не определены [1, 7].

В Республике Беларусь в комплексе медицинской реабилитации онкологических пациентов используется хирургический метод с одномоментным челюстно-лицевым протезированием.

Таким образом, своевременное и полноценное ортопедическое лечение пациентов с дефектами верхней челюсти после расширенных операций по поводу злокачественных новообразований занимает ведущее место в комплексе реабилитационных мероприятий. Особенности протезирования пациентов зависят от величины и локализации дефекта, от состояния оставшихся зубов, от степени открывания рта и наличия или отсутствия рубцовых изменений мягких тканей, окружающих дефект. Несомненным достоинством использования замещающих протезов является восстановление утраченных функций, повышение социальной адаптации пациентов, улучшение качества их жизни.

На сегодняшний день в подавляющем большинстве случаев протезы изготавливаются без учета индивидуальной реакции тканей

протезного ложа и организма на сам протез и применяемые протезные материалы. Такой подход к сложному протезированию обусловлен не только ограниченным выбором конструктивных материалов, но и недостаточностью теоретической разработки данной проблемы.

До настоящего времени не разработаны общие методы протезирования в ближайшем послеоперационном периоде, нет единого мнения о сроках протезирования, по-прежнему остается много спорных и неразрешенных вопросов, требующих дальнейшей разработки и изучения, относительно строения ортопедической конструкции, замещающей дефект.

### Литература

1. Арутюнов, А. С. Совершенствование ортопедического стоматологического лечения больных с послеоперационными дефектами верхней челюсти онкологического генеза / А. С. Арутюнов, С. Д. Арутюнов // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2015. – Т. XXII, № 2. – С. 45–49.

2. Новые подходы в устранении дефектов челюстей с одномоментной зубочелюстной реабилитацией / К. С. Гилёва [и др.] // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2020. – № 1. – С. 30–45.

3. Ортопедическое лечение дефектов верхней челюсти с применением резекционного замещающего протеза с пневматическим obturatorом / С. И. Абакаров [и др.] // Стоматология. – 2020. – № 99(5). – С. 74–79.

4. Ортопедическое лечение у онкологических больных с челюстно-лицевой патологией / И. В. Пустовая [и др.] // Южно-российский онкологический журнал. – 2021. – № 2. – С. 22–33.

5. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010–2019 гг. / [А. Е. Океанов и др.; под ред. С. Л. Полякова]. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2020. – 298 с.

6. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / [под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой]. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.

7. Убайдуллаев, Х. Реабилитация онкологических больных с дефектами челюстно-лицевой области // Медицина и инновации. – 2022. – № 1(4). – С. 329–332.

8. *Creating a digitized database of maxillofacial prostheses (obturators): A pilot study* / M. Elbashti [et al.] // *The Journal of Advanced Prosthodontics*. – 2016. – № 8. – P. 219–223.

9. *Health-related quality of life after maxillectomy: Obturator rehabilitation compared with flap recon-*

*struction* / J. Breeze [et al.] // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2016. – № 54. – P. 857–862.

10. *Michelinakis, G. Rehabilitation of a maxillectomy patient using intraoral scanning impression technology and a computer-aided design/computer-aided manufacturing fabricated obturator prosthesis* / G. Michelinakis, M. Pavlakis // *The Journal of Indian Prosthodontic Society*. – 2018. – № 18(3). – P. 282–287.

### References

1. *Arutyunov, A. S. Sovershenstvovanie ortopedicheskogo stomatologicheskogo lecheniya bolnyh s posleoperacionnymi defektami verhnej chelyusti onkologicheskogo geneza* / A. S. Arutyunov, S. D. Arutyunov // *Uchen. zapiski SPbGMU im. akad. I. P. Pavlova*. – 2015. – T. XXII, № 2. – S. 45–49.

2. *Novye podhody v ustranении defektov chelyustej s odnomomentnoj zubochelustnoj reabilitaciej* / K. S. Gilyova [et al.] // *Plasticheskaya hirurgiya i esteticheskaya medicina*. – 2020. – № 1. – S. 30–45.

3. *Ortopedicheskoe lechenie defektov verhnej chelyusti s primeneniem rezekcionnogo zameshayushogo proteza s pnevmaticheskim obturatorom* / S. I. Abakarov [et al.] // *Stomatologiya*. – 2020. – № 99 (5). – S. 74–79.

4. *Ortopedicheskoe lechenie u onkologicheskikh bolnyh s chelustno-licevoj patologiej* / I. V. Pustovaya [et al.] // *Yuzhno-rossijskij onkologicheskij zhurnal*. – 2021. – № 2. – S. 22–33.

5. *Rak v Belarusi: cifry i fakty. Analiz dannyh Belorusskogo kancer-registra za 2010–2019 gg.* / [A. E. Okeanov [et al.]; pod red. S. L. Polyakova]. – Minsk: RNPC OMR im. N. N. Aleksandrova, 2020. – 298 s.

6. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshi naseleniyu Rossii v 2021 godu* / [pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, A. O. Shahzadovoj]. – M.: MNIОI im. P. A. Gercena – filial FGBU «NMIС radiologii» Minzdrava Rossii, 2022. – 239 s.

7. *Ubaydullaev, H. Reabilitaciya onkologicheskikh bolnyh s defektami chelustno-licevoj oblasti* // *Medicina i innovacii*. – 2022. – № 1(4). – S. 329–332.

8. *Creating a digitized database of maxillofacial prostheses (obturators): A pilot study* / M. Elbashti [et al.] // *The Journal of Advanced Prosthodontics*. – 2016. – № 8. – P. 219–223.

9. *Health-related quality of life after maxillectomy: Obturator rehabilitation compared with flap reconstruction* / J. Breeze [et al.] // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2016. – № 54. – P. 857–862.

10. *Michelinakis, G. Rehabilitation of a maxillectomy patient using intraoral scanning impression technology and a computer-aided design/computer-aided manufacturing fabricated obturator prosthesis* / G. Michelinakis, M. Pavlakis // *The Journal of Indian Prosthodontic Society*. – 2018. – № 18(3). – P. 282–287.

Поступила 05.04.2023 г.

*Н. Т. Ерегина*

## ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ БЕЛОРУССКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА В ЯРОСЛАВЛЕ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ (1943–1944)

*Ярославский государственный медицинский университет*

*Статья посвящена деятельности Белорусского медицинского института в эвакуации в 1943–1944 годах. В годы Великой Отечественной войны медицинские институты Белоруссии временно приостановили работу. Их деятельность возобновилась в Ярославле, где в 1943 году был открыт Белорусский медицинский институт, объединивший Минский и Витебский институты. В 1944 г. был осуществлен единственный выпуск врачей. После освобождения Белоруссии от фашистских захватчиков, Белорусский медицинский институт был реэвакуирован в свою республику. В Ярославле на его базе был открыт Ярославский медицинский институт, в котором продолжили работу и учебу многие преподаватели и студенты. В статье, основанной на архивных документах, освещается этот период деятельности ученых Белоруссии по подготовке медицинских кадров высшей школы.*

**Ключевые слова:** *Белорусский медицинский институт, Великая Отечественная война, медицинские кадры, Ярославль, здравоохранение Беларуси.*

*N. T. Eregina*

## ACTIVITIES OF THE BELARUSIAN MEDICAL INSTITUTE IN YAROSLAVL DURING THE GREAT PATRIOTIC WAR (1943–1944)

*The article is devoted to the activities of the Belarusian Medical Institute in evacuation in 1943–1944. During the Great Patriotic War, the medical institutes of Belarus temporarily suspended their work. Their activities resumed in Yaroslavl, where in 1943 the Belarusian Medical Institute was opened, uniting the Minsk and Vitebsk institutes. In 1944, the only graduation of doctors was carried out. After the liberation of Belarus from the fascist invaders, the Belarusian Medical Institute was reevacuated to its republic. In Yaroslavl, on its basis, the Yaroslavl Medical Institute was opened, where many teachers and students continued to work and study. The article, based on archival documents, analyzes this period of activity of Belarusian scientists in the training of medical personnel of higher education.*

**Key words:** *Belarusian Medical Institute, Great Patriotic War, medical personnel, Yaroslavl, healthcare of Belarus.*

С началом Великой Отечественной войны высшие медицинские учебные заведения западных республик СССР срочно перебазируются на восток. В особо сложных условиях оказались институты Белоруссии, первой принявшей на себя удар фашистских захватчиков. В связи с быстрым наступлением немецко-фашистских

войск многие из них не успели вывезти имущество. Профессор Минского медицинского института Захар Кузьмич Могилевчик вспоминал: «Минск подвергся оккупации в первые дни войны и уже 24 июня 1941 г. был почти целиком разрушен. Люди не эвакуировались, а бежали. Все, что было ценного, осталось на месте, было разбито и расхи-

щено. Уцелела только значительная часть кадров, которые вместе с армией отступали пешком» [1].

Фраза – эвакуированный в Ярославль Белорусский медицинский институт – не точна. Эвакуировать было нечего. И первое направление – не Ярославль. Имущество все погибло. Осталось самое ценное – люди. Судьба раскидала студентов и преподавателей Минского и Витебского медицинских институтов в разные стороны по огромным просторам страны на долгие два года: профессоров М. А. Хазанова, И. М. Верткина, Г. Х. Карпилова, И. И. Богдановича – в Челябинск; З. К. Могилевчика, В. И. Аккермана – в Ижевск, Петрова – в Свердловск, Д. М. Голуба, В. В. Космачевского – в Иркутск, Е. И. Ярославского – в Омск, В. О. Морзона – в Курск, В. А. Леонова – в Горький, С. М. Фрида – в Ленинград, А. Я. Прокопчука – в Казань, Е. В. Корчица – в Ташкент, Б. И. Трусевича – в Самарканд, В. В. Бабука – во Фрунзе (Бишкек) и т. д. Одни продолжали готовить врачей, работая на кафедрах ме-

дицинских институтов, другие – работали в лечебных учреждениях фронта и тыла.

Потребность во врачах была необычайно велика. За первый год войны сеть медицинских институтов по СССР уменьшилась с 72 до 56. Примерно в 2 раза по сравнению с довоенным периодом сократилось число студентов-медиков. Восемь медицинских вузов России: Воронежский, Кубанский, Курский, Крымский, Ростовский, Смоленский, Ставропольский, Сталинградский в начале войны оказались в зоне крупных боевых действий или на оккупированных территориях, поэтому подверглись значительным разрушениям. До войны в них обучалось 37 % студентов республики [6]. Сокращение численности студентов-медиков при остро возраставшей потребности во врачах требовало незамедлительных действий. Не случайно, те вузы, которые удалось организованно эвакуировать, практически сразу, в считанные дни возобновляли учебный процесс на новом месте.

21 июня 1942 г. Бюро ЦК ВКП(б) Белоруссии приняло постановление «О Белорус-



Первый выпуск ЯГМИ 1945 года, начинавший учиться в стенах БМИ

ском государственном медицинском институте», намечавшее «восстановить Белорусский государственный медицинский институт в составе двух факультетов: лечебного и санитарного. Определить общее количество студентов в 1000 человек, из них 300 человек нового набора. Просить ЦК ВКП(б) и СНК СССР дать указание Совнаркому РСФСР о размещении Белорусского государственного медицинского института в г. Пензе. Подпись: Калинин» [8].

Пенза как город вполне подходила для развертывания института. Через территорию области шла эвакуация раненых и больных с Юго-Западного фронта, а со второй половины 1942 года – раненых участников Сталинградской битвы. Но, возможно, именно близость фронта не позволила реализовать это указание. Возобновить свою деятельность Минский и Витебский медицинские институты смогли лишь в 1943 г. в соответствии с решением правительства от 27 мая 1943 года. В сообщении ТАСС, опубликованном в «Правде» от 12 июня 1943 г. говорилось: «С 1943–1944 года в Ярославле возобновляются занятия в Белорусском государственном медицинском институте Наркомздрава СССР. На 1-й курс будет принято 300 студентов. Остальные четыре курса должны быть укомплектованы обучавшимися в медицинских учебных заведениях Белоруссии и других институтах. На каждый из них принимается до 100 человек».

Директором института был назначен профессор Минского медицинского института Захар Кузьмич Могилевчик, откомандированный из Ижевска. Учетом и подбором преподавательских кадров руководил непосредственно народный комиссар здравоохранения Белоруссии М. И. Коваленок. Благодаря ему, в короткие сроки удалось собрать костяк преподавателей, в течение нескольких месяцев укомплектовать штаты. В большинстве это были сотрудники Минского и Витебского медицинских институтов. Обращает на себя внимание сильный профессорско-преподавательский состав: 2 члена Акаде-

мии наук БССР, 20 профессоров, в том числе 5 Заслуженных деятелей науки БССР, 13 доцентов, 10 ассистентов. В последующие месяцы состав преподавателей незначительно пополнился, приступили к работе сотрудники организованных при кафедрах лабораторий. Заведующие кафедрами, за исключением нескольких человек, руководили своими коллективами все время работы БМИ в Ярославле.

Они заслуживают быть названными – действительные члены Академии наук БССР: В. А. Леонов – зав. кафедрой детских болезней, А. Я. Прокопчук – зав. кафедрой кожных и венерических болезней; Заслуженные деятели науки БССР: зав. кафедрой госпитальной хирургии, проф. Е. В. Корчиц, профессор кафедры госпитальной хирургии М. Н. Шапиро, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, проф. М. Л. Выдрин, зав. кафедрой общей хирургии, проф. В. О. Морзон, зав. кафедрой госпитальной терапии, проф. С. М. Мелких. Доктора медицинских наук, профессора: Д. М. Голуб – зав. кафедрой нормальной анатомии, З. К. Могилевчик – зав. кафедрой общей гигиены, М. А. Хазанов – зав. кафедрой нервных болезней, Г. Х. Карпилов – зав. кафедрой уха, горла, носа, В. В. Космачевский – зав. кафедрой инфекционных болезней, В. И. Аккерман – зав. кафедрой психиатрии, Б. И. Трусевич – зав. кафедрой факультетской терапии, И. А. Ветохин – зав. кафедрой нормальной физиологии, И. М. Верткин – зав. кафедрой патологической анатомии, Н. Т. Петров – зав. кафедрой факультетской хирургии, И. М. Перельман – зав. кафедрой топографической анатомии, Е. Л. Маршак – зав. кафедрой терапии, С. М. Фрид – зав. кафедрой микробиологии, В. В. Бабук – зав. кафедрой общей хирургии, Ф. А. Яхимович – зав. кафедрой патологической физиологии, В. Ф. Черваков – зав. кафедрой судебной медицины, профессора кафедр Е. И. Ярославский (уха, горла и носа) и И. И. Богданович (кожных и венерических болезней). Кандидаты медицинских наук, доценты: зав. кафедрой физики Ф. К. Горский, зав. кафедрой

организации здравоохранения А. А. Липманова, зав. кафедрой эпидемиологии Е. В. Гордонова, зав. кафедрой гистологии И. Г. Уразов, зав. кафедрой фармакологии В. В. Коробко, зав. кафедрой неорганической химии В. А. Бондарин, зав. кафедрой основ марксизма-ленинизма И. В. Баскаков, зав. кафедрой военно-санитарной подготовки Л. Ф. Супрун, зав. кафедрой физической подготовки М. П. Сирокуз, зав. кафедрой общевоинской подготовки В. И. Егоркин, В. П. Матешук, Ю. К. Метлицкий, Г. Л. Дозорцева, В. С. Лянде. Ассистенты: Г. Я. Верховский (зам. директора), И. Д. Пен (зам. директора), П. М. Беляев (зам. декана), А. П. Суворовский (зав. кафедрой латинского языка), Д. И. Платнер (зав. кафедрой иностранных языков); Д. Г. Невсвижская, М. А. Габрилович, В. И. Беляев, И. М. Турецкий, А. Е. Шандлер, Е. Х. Кацман, О. З. Чумаченко, И. В. Сологуб, С. И. Рубкевич, Н. М. Могилевчик, А. Н. Аккерман, М. А. Красовская, С. М. Голуб, О. С. Лученок, Т. В. Воронина, Г. Г. Днепровская, Д. С. Цвик, М. С. Эпштейн, П. П. Попович, К. М. Уткин, А. М. Аронзон, Е. Н. Матешук, и другие [2].

Дополнительно привлекли работников местных вузов, больниц, лабораторий, школ – профессора В. Д. Дудецкого, доцента Ф. Ф. Андреева (зав. кафедрой биологии); руководителя ЦНИЛ завода СК-1 Б. А. Долгопоска, директора областной санитарно-эпидемиологической лаборатории Е. А. Смирдину, врачей Я. А. Файнштейна, В. В. Голубкова, Н. С. Соловьева, А. А. Голосова, З. В. Архангельскую, А. Ф. Опочинского, Ю. К. Короткову и других. В результате, почти все кафедры оказались обеспеченными заведующими и минимальным штатом сотрудников.

Первые профессора приехали в Ярославль уже в июне 1943 года. Решением Ярославского горисполкома от 29 июня 1943 г. «О размещении профессорско-преподавательского персонала прибывшего в Ярославль Белорусского медицинского института», предписывалось в трехдневный срок в порядке уплотнения жилой площади предоставить комнаты для профессоров Бе-

лорусского мединститута. Несмотря на все сложности тех месяцев (Ярославская область была основным направлением эвакуации для сотен тысяч ленинградцев; в течение июня 1943 г. город дважды подвергался разрушительным бомбардировкам) жилье оперативно изыскивалось. В последующие недели и месяцы, по мере прибытия новых преподавателей, подобные решения принимались неоднократно [3]. Другой задачей было размещение студентов. Ожидалось прибытие нескольких сотен человек, нуждавшихся в жилье. В соответствии с принятым решением, более 200 студентов расселили на 3-м этаже учебного корпуса. Выделенные для этого аудитории разделили неким подобием штор на маленькие комнатки, в каждой из которых стояли кровати на несколько человек.

Вновь возрождаемому институту передавались здания, занимаемые ранее эвакогоспиталем № 1086 и эвакогоспиталем № 1780 – на площади Челюскинцев, 5 и ул. Революционной, 7 – здания в историческом центре города, одни из лучших в городе, хотя и изрядно потрепанные за военные месяцы. Приводили их в порядок своими силами, не считаясь со временем – сами студенты и преподаватели.

Отдельная тема – питание. Сытным военное время не назовешь. Питались скромно. Продукты на рынках стоили баснословно дорого. За время работы в Ярославле (согласно приказа Наркомата торговли СССР от 7 августа 1943 г.) профессоры и доценты обеспечивались литерными обедами группы «Б» и сухим пайком I-й группы, ассистенты и работники лабораторий – обеденными карточками СП (специальное питание). В Ярославском государственном архиве сохранились ежемесячные (за февраль – сентябрь 1944 г.) списки, подаваемые в соответствующие инстанции. Именно они позволили уточнить полный состав преподавателей и некоторые данные, касающиеся их должностей и времени отъезда из Ярославля [4]. Например, профессор В. Ф. Черваков (в большинстве посвященных ему публикаций ярославский

период деятельности вообще не упоминается) одновременно с работой в Москве до апреля 1944 г. являлся заведующим кафедрой судебной медицины БМИ; с марта по сентябрь – профессором кафедры, а исполняющим обязанности заведующего стал ассистент В. И. Беляев, впоследствии видный ученый в области судебной медицины. Профессор В. В. Бабук смог прибыть в Ярославль и приступить к работе только в январе 1944 года. Профессор В. О. Морзон до мая 1944 г. состоял в штате Белорусского мединститута (в ряде публикаций указывается, что в 1943 г. он уже возвратился на территорию Беларуси – в Новую Белицу).

Вопросы организационного и бытового порядка в условиях военного времени требовали пристального внимания, наряду с кадровыми. На заседании бюро Ярославского обкома ВКП(б) в сентябре 1943 г. обсуждался вопрос «О медицинском институте». Докладывал директор З. К. Могилевчик. До начала учебного года требовалось решить массу проблем. Текст постановления, содержавший подробный перечень всего необходимого, занял более двух страниц. Бюро обязало областные организации отпустить для нужд института 3 тыс. куб. дров, 200 т торфа, закрепить за институтом грузовую автомашину и 2-х лошадей с постоянными рабочими, изыскать необходимое количество анатомических и лабораторных столов, парт, столов, табуреток, кушеток, шкафов, этажерок, кроватей и прочего инвентаря [10].

1 октября 1943 г. занятия начались на всех пяти курсах лечебного факультета. К 20 октября насчитывалось 715 студентов. Ранее они обучались в различных вузах

страны. Многие имели перерыв в учебе, работали санитарями, медсестрами в госпиталях.

Как видно из данных таблицы, наибольшее количество студентов поступило на первый курс. Мужчины составляли ничтожно малый процент, в основном – девушки и женщины. Найти желаемое количество студентов из Белоруссии тоже не получилось. Однако, вспомним, что несмотря на наличие в паспорте графы национальность, люди военных лет жили одной общей семьей с осознанием себя частью многонациональной страны, не задумываясь в повседневной жизни о том, кто русский, белорус, украинец, еврей, татарин и т. д. Белорусский мединститут вобрал студентов со всей страны.

Преподавание на теоретических кафедрах велось в главном корпусе. С клиническими кафедрами было сложнее. Ярославль в годы войны стал крупнейшей госпитальной базой тыла. Под эвакогоспитали были переданы не только школы, учреждения культуры, но и многие больницы. В 1943 г., по мере продвижения фронтов к западным границам СССР и передислокацией части госпиталей на запад, здания лечебных учреждений стали освобождаться. В конце 1943 г., после передислокации ЭГ № 3019 освободилось здание Областной хирургической больницы. Решением горисполкома от 12 февраля 1944 г. в нем после ремонта намечалась организация трех хирургических клиник Белорусского медицинского института общей численностью 275 коек. Реализовать решение не удалось. Ремонт затягивался. В этих условиях, заостряя внимание на неэффективности хирургической подготовки старшекурсников вне клиники,

Таблица 1. Сведения о студентах БМИ [9]

Курс	Количество студентов	Пол		Национальность				
		муж	жен	рус.	бел.	укр.	евр.	проч.
1	402	14	388	348	9	6	33	6
2	128	5	123	95	6	1	22	4
3	89	4	85	62	3	5	16	3
4	66	1	65	52	2		8	4
5	30	5	25	21	2		7	
Всего	715	29	686	578	22	12	86	17

З. К. Могилевчик обратился в горздравотдел с настоятельной просьбой предоставить институту в качестве клинической базы 80 хирургических коек в крупнейшей в городе Нервно-терапевтической больнице (ныне больница скорой помощи им. Н. В. Соловьева). Эта просьба была поддержана. Решением Ярославского горисполкома от 22 марта 1944 года БМИ предоставлялось 80 хирургических коек, необходимые операционные, перевязочные и хирургические инструменты [5]. Ярославские врачи и их коллеги из Белоруссии работали рука об руку.

В этой связи надо отметить, что приезд в город специалистов-медиков был как нельзя кстати для города, испытывавшего острую нужду во врачах. Не случайно в решении горисполкома от 7 июня 1944 г., рассмотревшего вопросы медицинского обслуживания жителей г. Ярославля, рекомендовалось «шире привлекать профессоров и преподавателей медицинского института к приему больных в поликлиниках и систематической консультативной помощи по специальности в больницах, здравпунктах и на дому» [10].

Помощь белорусских специалистов ярославским коллегам стала налаживаться и по линии научных исследований. 29 февраля 1944 г. в Ярославле было создано «Научно-медицинское общество». Во временное Оргбюро, намечавшее широкий комплекс научно-медицинских мероприятий, вошли профессор Белорусского медицинского института С. М. Мелких (председатель), В. А. Леонов, А. Я. Прокопчук, Е. В. Корчиц, З. К. Могилевчик, М. А. Хазанов, Б. И. Трусевич, В. В. Космачевский, С. М. Фрид, И. М. Верткин, а также известные ярославские врачи, работавшие в свое время на медицинском факультете Ярославского университета – А. А. Голосов, Н. С. Соловьев (зам. председателя), Г. В. Несытов, Г. И. Курочкин, Н. М. Крашенинников, И. Н. Дьяконов, Н. А. Федоров, А. Ф. Опочинский, З. В. Лилеева, И. А. Соколовский, Р. Л. Залкан. Времени заниматься наукой практически не оставалось. Тем не менее, в апреле

1944 г. в Ярославле прошла научная конференция Белорусского мединститута. Подавляющее большинство докладов было посвящено проблемам борьбы с санитарно-эпидемическими заболеваниями, с раневой инфекцией, шоком, авитаминозами и др.

К первой весенней экзаменационной сессии были допущены все студенты. 83 % из них сдали сессию успешно. Учебный план выполнили полностью, хотя с некоторым запозданием. Это было связано с тем, что по распоряжению Государственного Комитета Оборона и Наркомздрава СССР студенты 4 курса в январе 1944 г. проходили производственную практику в освобожденных районах Белоруссии (Хотимск, Кричев), работая по борьбе с сыпным тифом. Для многих это было первое возвращение на разрушенную Родину. С ними поехали добровольцы третьекурсники. Эпидемиологическая обстановка в освобожденной и сожженной фашистами Белоруссии была сложной. Медикаментов не хватало, опыта не было, но студенты добросовестно и упорно работали в непосредственной близости от линии фронта. За эти четыре месяца многие из них сами переболели сыпным тифом [7].

В июле-августе 1944 г. состоялся первый и единственный выпуск 47 врачей с дипломами Белорусского государственного медицинского института. Государственную Экзаменационную комиссию возглавлял профессор Первого Московского медицинского института В. Н. Смотров. Большинство выпускников (33 врача) поехали по распределению в освобождаемые районы Белоруссии. Летом 1944 года было принято решение о реэвакуации медицинского института обратно в свою республику. Деятельность его оставила глубокий след в городе, где распоряжением СНК СССР от 15 августа 1944 года открывался Ярославский медицинский институт. В нем продолжили работу многие преподаватели, работавшие в БМИ – И. М. Перельман, И. М. Верткин, В. П. Матешук, В. С. Лянде, А. А. Липманова, С. А. Ботвинник, И. М. Турецкий и др. С ним связали свою дальнейшую судьбу студенты, начав-

шие учиться в 1943 году в стенах Белорусского мединститута и продолжившие свое обучение в Ярославле. Остались традиции человеческой доброты, порядочности и ответственности, со всей полнотой проявившиеся в тяжелые военные годы. А еще – осталась и живет память о тех истоках, с которых начинался Ярославский государственный медицинский университет.

### Литература

1. *Выступление* директора Белорусского медицинского института З. К. Могилевчика на I-м Пленуме Совета по кадрам МЗ СССР и МЗ РСФСР 16–20 октября 1944 г. // Государственный архив Российской Федерации. – Ф. 8009. Оп. 14. Д. 221. Лл. 27, 34.
2. *Государственный архив* Ярославской области (далее ГАЯО). – Ф. Р-2247. Оп. 2. Д. 687. Л. 147–148.
3. ГАЯО. – Ф. Р-1269. Оп. 3. Д. 131. Л. 319, 462.
4. ГАЯО. – Ф. Р-2247. Оп. 2. Д. 687. Л. 78–160.
5. ГАЯО. – Ф. Р-1269. Оп. 3. Д. 142. Л. 285; Д. 165. Л. 114, 250–253.
6. *Ерегина, Н. Т.* Победный выпуск сорок пятого // История в подробностях. – 2010. – № 1. – С. 52.
7. *Ерегина, Н. Т.* Ярославская медицинская академия: от истоков до наших дней. – Ярославль: ИПК «Индиго», 2013. – С. 20.
8. *Народный архив* Республики Беларусь (далее НАРБ). – Ф. 4п. Оп. 3. Д. 1228. Л. 22.

9. НАРБ. – Ф. 4п. Оп. 33а. Д. 150. Л. 101.

10. *Центр документации* новейшей истории Ярославской области (далее ЦДНИЯО). – Ф. 272. Оп. 224. Д. 801. Л. 11–13.

### References

1. *Vystuplenie* direktora Belorusskogo medicinskogo instituta Z. K. Mogilevchika na I-m Plenumе Soveta po kadram MZ SSSR i MZ RSFSR 16–20 oktyabrya 1944 g. // Gosudarstvennyj arhiv Rossijskoj Federacii. – F. 8009. Op. 14. D. 221. LL. 27, 34.
2. *Gosudarstvennyj arhiv* YAroslavskoj oblasti (dalee GAYAO). – F. R-2247. Op. 2. D. 687. L. 147–148.
3. GAYAO. – F. R-1269. Op. 3. D. 131. L. 319, 462.
4. GAYAO. – F. R-2247. Op. 2. D. 687. L. 78–160.
5. GAYAO. – F. R-1269. Op. 3. D. 142. L. 285; D. 165. L. 114, 250–253.
6. *Eregina, N. T.* Pobednyj vypusk sorok pyatogo // Istorija v podrobnostyah. – 2010. – № 1. – S. 52.
7. *Eregina, N. T.* Yaroslavskaya medicinskaya akademiya: ot istokov do nashih dnei. – Yaroslavl: IPK "Indigo", 2013. – S. 20.
8. *Narodnyj arhiv* Respubliki Belarus' (dalee NARB). – F. 4p. Op. 3. D. 1228. L. 22.
9. NARB. – F. 4p. Op. 33a. D. 150. L. 101.
10. *Centr dokumentacii* novejshej istorii Yaroslavskoj oblasti (dalee CDNIYAO). – F. 272. Op. 224. D. 801. L. 11–13.

Поступила 10.04.2023 г.



## Сергей Евгеньевич АЛЕКСЕЙЧИК

*(К 60-летию со дня рождения)*

*В марте 2023 г. исполнилось 60 лет заведующему 1-й кафедрой внутренних болезней, доценту, кандидату медицинских наук Сергею Евгеньевичу АЛЕКСЕЙЧИКУ.*

Алексеичик С. Е. родился в д. Мервины Клецкого района Минской области. С большой теплотой и глубоким уважением он вспоминает своих родителей, которые дали ему наглядные уроки человечности, доброты и уважения, что стало фундаментом для дальнейшего роста, самоутверждения и уверенности в своих силах. В становлении личности Сергея Евгеньевича сыграло большую роль его желание помогать людям, быть нужным и полезным в обществе.

После окончания в 1986 году МГМИ, Алексеичик С. Е. работал участковым врачом-терапевтом в Клецкой ЦРБ, проявив себя как грамотный, целеустремленный клиницист, преданный своему врачебному долгу. Его лучшие качества были высоко оценены коллегами и пациентами.

В 1990 году Сергей Евгеньевич поступил в аспирантуру в МГМИ, работал ассистентом кафедры пропедевтики внутренних болезней, а с 2000 года ассистентом 1-ой кафедры внутренних болезней. Молодой специалист никогда не боялся трудностей. Он всегда работал на переднем крае здравоохранения, постоянно курируя больных в отделении интенсивной терапии и реанимации, а также тяжелых больных в различных отделениях 6, 10, 11 клинических больницах г. Минска.

Активно участвуя в научной работе кафедры, проявил себя как пылкий, настойчивый, трудолюбивый клиницист и молодой ученый.

В 2001 году с успехом защитил кандидатскую диссертацию по теме «Комплексная

оценка работоспособности больных с ИБС в сочетании с остеопорозом».

Основным научным направлением в работе С. Е. Алексеичика в настоящее время является пульмонология. В соавторстве с другими научными деятелями он издал методические рекомендации по различным разделам внутренних болезней. Его научная, практическая и педагогическая работа связана также с изучением различных аспектов кардиологии. Его публикации знают в ближнем и дальнем зарубежье, а результаты научно-исследовательских работ представлены не только в Республике Беларусь, но и Франции, Испании, Польше, Австрии, Германии, Нидерландах, Украине.

Сергей Евгеньевич с большой благодарностью вспоминает своих учителей проф. Матвейкова Г. П., проф. Сороку Н. Ф., доцента Милькамановича В. К., проф. Артишевскую Н. И., проф. Макаревича А. Э., доцента Новикову Р. А., проф. Манака Н. А.

Сергей Евгеньевич принимал участие в разработке и составлении образовательного стандарта по специальности «Лечебное дело», а также учебных типовых и рабочих программ по дисциплине «Лечебное дело».

Возглавив кафедру в 2016 году, Сергей Евгеньевич показал себя справедливым, ответственным руководителем, поощряющим в сотрудниках трудолюбие, профессионализм, порядочность. Предъявляет высокие требования как к себе, так и к подчиненным. Он пользуется заслуженным уважением среди коллег и студентов.

Лекции и практические занятия, которые проводит Сергей Евгеньевич со студентами, очень интересны и познавательны благодаря его высокой научной эрудированности и яркому педагогическому таланту. Он постоянно курирует студенческое научное общество, передавая свои знания и опыт молодому поколению врачей нашей страны и зарубежья.

Также проводит занятия и читает лекции для врачей клиники по вопросам терапевтической помощи. Всегда блестяще и аргументировано выступает рецензентом на клиничко-анатомических конференциях. Под руководством С. Е. Алексейчика сотрудники кафедры совместно с врачами 10-й ГКБ активно участвовали в преодолении эпидемии коронавирусной инфекции.

Его трудовая научная, клиническая и педагогическая деятельность высоко оценены. За значительный вклад и профессионализм при оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19 ему объявлена благодарность Президента Республики Беларусь А. Г. Лукашенко. Он награжден медалью ордена Святителя Кирилла Туровского, является «Отличником здравоохранения Республики Беларусь», имеет многочисленные благодарности ректора университета профессора Рубниковича С. П.

**Сотрудники 1-й кафедры внутренних болезней сердечно поздравляют Сергея Евгеньевича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, благополучия, успехов в его педагогической и врачебной деятельности.**



## Сергей Львович КАБАК

*(К 70-летию со дня рождения)*

*13 июля 2023 г. — 70 лет со дня рождения и 43 года научной и педагогической деятельности заведующего кафедрой морфологии человека БГМУ, доктора медицинских наук, профессора Сергея Львовича КАБАКА.*

Сергей Львович Кабак родился 13 июля 1953 года в г. Старгард (Польская Народная Республика) в семье офицера Войска Польского. В 1976 году с отличием окончил Минский государственный медицинский институт по специальности лечебное дело. После окончания института обучался в аспирантуре по специальности «анатомия человека». С 1.09.79 по 01.09.1994 года занимал должность сначала ассистента, а затем доцента кафедры нормальной анатомии МГМИ. С 01.09 по 08.05.98 – доцент и профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии. С 1991 по 1998 год – председатель профсоюзного комитета сотрудников Минского медицинского института. С 1998 по 2011 год занимал должность проректора по научной работе МГМИ/БГМУ. С 2014 по 2015 год работал проректором по научной работе Международного экологического университета имени А. Д. Сахарова. С мая 2015 г. по настоящее время сначала – профессор, затем заведующий кафедрой морфологии человека БГМУ.

С 2005 по 2010 год Кабак С. Л. являлся научным руководителем Государственной комплексной программы научных исследований «Современные технологии в медицине». В конце 2010 года при его участии была разработана концепция Государственной программы научных исследований «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» на 2011–2015 гг. и он был назначен научным руководителем второго раздела этой программы: «Изучение патогенетических основ социально значимых заболева-

ний человека для разработки методов их диагностики, лечения и профилактики».

Принимал участие в реализации двух международных проектов:

- «Медицинская помощь детям, пострадавшим от катастрофы на Чернобыльской АЭС, путем развития и внедрения телемедицины» (Chernobyl Telemedicine Project with the WHO, The Sasakawa Memorial Health Foundation and Republic of Belarus 1999–2004).

- «Программа профессиональной подготовки научных сотрудников» («Research Training Programme, RTP»). Совместный проект БГМУ и Каролинского Института (Швеция).

В 2002 году участвовал в создании научно-практического рецензируемого журнала Белорусского государственного медицинского университета под названием «Медицинский журнал», который стал первым медицинским изданием в республике, разместившим полнотекстовые электронные версии своих статей в Интернете.

По инициативе Кабака С. Л. начала ежегодно проводиться научная сессия МГМИ (БГМУ) и издаваться сборник работ «Труды молодых ученых».

Профессор Кабак С. Л. является высококвалифицированным педагогом-воспитателем. В 1998 году он создал и до 2005 года возглавлял на общественных началах кафедру «Морфологии человека» для преподавания анатомии, гистологии и оперативной хирургии студентам стоматологического факультета. Им разработаны типовая и рабочая программы по предметам, изданы нацио-

нальные учебники «Морфология человека» (2009) и «Анатомия человека» (2021), а также учебное пособие с грифом Министерства образования «Краткий курс топографической анатомии» (2014, 2021). Кабак С. Л. является автором перевода на русский язык фундаментальных атласов по анатомии человека «Карманный атлас анатомии человека» (1996) и «А. Д. А. М. Анатомия человека» (2012). Им подготовлены учебные программы и проведены курсы по выбору по дисциплине «Топографическая анатомия и оперативная хирургия» для студентов 6-го курса лечебного факультета.

Под руководством С. Л. Кабака защищены и утверждены ВАК Республики Беларусь 6 кандидатских диссертаций. Он являлся научным руководителем 7 успешно завершенных заданий Государственных программ научных исследований, по результатам которых Министерством здравоохранения было утверждено 7 инструкций по применению, внедренных в практическое здравоохранение.

Профессором Кабаком С. Л. опубликованы монография «Костно-суставная система: морфологические и биохимические аспекты формирования» (1991) и более 250 статей в научных журналах Республики Беларусь, Российской Федерации, Испании, Франции, Чили, США, Нидерландов, Болгарии, Бразилии, Чехии и Турции. В том числе 39 статей были напечатаны в журналах, индексируемых в SCOPUS (единой библиографической и реферативной базе данных рецензируемой научной литературы).

Профессор Кабак С. Л. являлся членом общего собрания Национальной Академии Наук Беларуси, членом Экспертного совета по развитию материально-технической

базы науки при Государственном Комитете по науке и технологиям Республики Беларусь, председателем совета по защите докторских диссертаций, членом редколлегии журналов «Весці НАН Беларусі. Серыя медыцынскіх навук» и «Новости медико-биологических наук». В настоящее время профессор Кабак С. Л. входит в состав международного исполнительного комитета по разработке оральной анатомической терминологии (Executive Committee of Oral Terminology).

Кабак С. Л. награжден Почетной грамотой Совета Министров Республики Беларусь, Почетной грамотой Министерства образования, Почетной грамотой Министерства здравоохранения, грамотой ВАК Беларуси, грамотой Национальной академии наук Беларуси, знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», Почетной грамотой Администрации Московского района. За выдающийся вклад в развитие высшего образования и науки распоряжением Президента Республики Беларусь ему была установлена персональная надбавка на 2000/2001 учебный год. Имеет благодарность Председателя Президиума национальной академии наук Беларуси.

Профессор Кабак С. Л. является членом Совета и входит в состав конкурсной комиссии стоматологического факультета. Он активно участвует во всех мероприятиях, проводимых на факультете.

**Деканат стоматологического факультета и коллектив кафедры морфологии человека сердечно поздравляют Кабака Сергея Львовича с Днем рождения и юбилеем! Мы желаем Вам долгих лет жизни, сил и энергии для дальнейшей плодотворной работы.**