



# 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

№ 2 (79)/2022 Апрель — июнь

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

04.04.2022 г.

Бумага офсетная

Гарнитура

FranklinGothicBook

Печать офсетная

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

Усл. печ. л. 18,6

Тираж 430 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,  
2022

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)

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, доцент, Гомель)

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

А. В. Сукало (д-р мед. наук, проф., академик НАН Беларуси)

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

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

В. А. Филонюк (канд. мед. наук, доцент, Минск)

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

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

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

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

### Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

Санкт-Петербург)

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

Нобору Такамура (профессор, Нагасаки, Япония)

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

Томми Лайн (профессор, Стокгольм, Швеция)

Шуниши Ямашита (профессор, Фукусима, Япония)

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

Редактор Л. И. Жук

## В НОМЕРЕ

### Обзоры и лекции

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>О. А. Говорухина, Н. С. Прокопеня, В. А. Харитончик, В. М. Хомич</b><br>Диагностика и хирургическое лечение болезни Гиршпрунга у новорожденных и пациентов первых месяцев жизни.....                                                                            | 4  |
| <b>Е. В. Кочина, П. А. Затолока</b><br>Современные подходы к вопросам пластики костных дефектов околоносовых пазух.....                                                                                                                                            | 12 |
| <b>В. А. Кувшинников, С. Г. Шенеп, А. К. Дигоева, А. А. Лозицкая, Л. В. Новикова, В. В. Монсеенко, Т. Г. Мозжухина, С. Н. Савосько</b><br>Значение раннего выявления нефрогенной анемии у детей раннего возраста с инфекцией мочевой системы и пиелонефритом ..... | 17 |
| <b>Мохаммад Али Алькатауне, Е. В. Жук, П. И. Беспальчук</b><br>Местная инфильтрационная анестезия при тотальном эндопротезировании коленного сустава .....                                                                                                         | 21 |
| <b>В. Н. Сидоренко, У. С. Гудкова, А. В. Гудков</b><br>Беременность и эпилепсия: современный междисциплинарный подход к нозологии .....                                                                                                                            | 26 |
| <b>Н. В. Строгая, А. В. Сукало</b><br>Ювенильный идиопатический артрит и системная красная волчанка в детском возрасте: частота, причины, классификация, клинические проявления .....                                                                              | 33 |

### Оригинальные научные публикации

|                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>А. И. Алешкевич, Н. А. Мартусевич, Т. В. Бондарь</b><br>Факторы риска и особенности клинических проявлений ранних рентгенологических стадий остеоартроза коленного сустава .....             | 41 |
| <b>С. В. Арабей, А. В. Гиндюк</b><br>Заболеваемость с временной утратой трудоспособности работников, занятых при производстве противоопухолевых лекарственных средств.....                      | 45 |
| <b>О. С. Белугина, О. А. Скугаревский, Н. З. Яговдик, И. Н. Белугина</b><br>Клинические проявления псориаза: психологический контекст.....                                                      | 50 |
| <b>М. С. Бутра, А. Р. Сакович</b><br>Современные аспекты трахеостомии у Ковид-19 инфицированных пациентов.....                                                                                  | 55 |
| <b>И. А. Верес, О. А. Пересада, В. П. Сокол, Т. В. Зновец, Т. М. Юрага</b><br>Применение электромагнитной стимуляции у родильниц с послеродовой субинволюцией матки .....                       | 59 |
| <b>О. А. Говорухина, Н. С. Прокопеня, В. А. Харитончик, В. М. Хомич</b><br>Эпидемиологические аспекты болезни Гиршпрунга .....                                                                  | 67 |
| <b>Ю. Е. Еременко, А. И. Северин, Н. И. Гребень</b><br>Комплексная диагностика слуха у детей с заболеванием спектра аудиторных нейропатий в Республике Беларусь .....                           | 71 |
| <b>П. П. Кошевский, С. А. Алексеев, О. В. Попков</b><br>Хирургическое лечение острого аппендицита: лапароскопическая или открытая аппендэктомия? ..                                             | 78 |
| <b>А. Ф. Крот, О. А. Скугаревский, А. В. Полянская</b><br>Прогнозирование формирования выраженной психопатологической симптоматики у врачей.....                                                | 82 |
| <b>В. В. Лобанова, Ф. И. Висмонт</b><br>Об участии аргиназы печени в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс в условиях алкогольной интоксикации различной тяжести ..... | 87 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Т. П. Новикова</b><br>Влияние аллергических факторов на уровень общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови .....                                                                                                                                                                      | 91  |
| <b>Д. И. Перегуд, С. А. Игумнов, Н. Н. Теребилина, А. И. Корольков, М. Л. Аркус, В. Ю. Баронец, А. С. Лобачева</b><br>Взаимосвязь биохимических и генетических параметров, характеризующих мозговой нейротрофический фактор (BDNF), с тяжестью алкогольного абстинентного синдрома ..... | 95  |
| <b>А. В. Полянская, П. А. Литвинова, В. М. Сиденко, О. А. Паторская</b><br>Особенности лабораторных показателей у пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19 .....                                                                                                             | 100 |
| <b>В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало</b><br>Влияние грудного вскармливания на антропометрические показатели и гормональный статус крупновесных и маловесных детей в динамике первых двух лет жизни .....                                                                                     | 107 |
| <b>Е. Н. Сергиенко, О. Н. Романова</b><br>Спектр возбудителей бактериемий у детей .....                                                                                                                                                                                                  | 114 |
| <b>Г. А. Соломонова, С. И. Третьяк, Е. П. Домаренок</b><br>Нейроэндокринная опухоль слепой кишки, осложненная некрозом стенки на фоне COVID-19.....                                                                                                                                      | 119 |
| <b>В. В. Строгий</b><br>Применение биотехнологических лекарственных средств в педиатрической практике Республики Беларусь.....                                                                                                                                                           | 124 |
| <b>А. В. Сукало, В. А. Прилуцкая, А. В. Сапотницкий</b><br>Перинатальные и родительские предикторы траекторий массы тела и индекса массы тела у крупновесных детей .....                                                                                                                 | 128 |
| <b>Д. Г. Терешко</b><br>Влияние характера травматического поражения на степень выраженности повреждения мышечной ткани конечности.....                                                                                                                                                   | 134 |

### В помощь практикующему врачу

|                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>А. С. Ластовка, Е. А. Лабонарская</b><br>Моделирование раневых дефектов слизистой оболочки твердого нёба в эксперименте .....                                                                                              | 139 |
| <b>В. Н. Сидоренко, И. С. Кухта, Е. О. Барановская, Я. Б. Станкевич, А. В. Годяева, А. А. Будкина</b><br>Недостаточный рост плода: современные возможности пренатальной диагностики в практике врача акушера-гинеколога ..... | 143 |

### Летопись БГМУ

|                                                                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>В. Э. Бутвиловский</b><br>Из истории создания кафедры биологии.....                                                                                                                                           | 151 |
| <b>А. С. Федулов, А. Г. Байда, А. И. Гаманович, А. В. Борисов</b><br>К 100-летию со дня рождения Б. В. Дривотинова<br>Борис Владимирович Дривотинов: выдающийся ученый, врач-невролог, талантливый педагог ..... | 154 |

### Юбилей

|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Александр Эдуардович МАКАРЕВИЧ</b><br>(К 70-летию со дня рождения)..... | 159 |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|

## IN THE ISSUE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| O. A. Govorukhina, N. S. Prokopenya,<br>V. A. Kharitonchik, V. M. Khomich<br>DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT<br>OF HIRSCHSPRUNG DISEASE IN NEWBORNS<br>AND PATIENTS IN THE FIRST MONTHS<br>OF LIFE .....                                                                                          | 4  | A. F. Krot, O. A. Skugarevsky, A. V. Polyanskaya<br>FORECASTING THE FORMATION OF SEVERE<br>PSYCHOPATHOLOGICAL SYMPTOMATICS<br>IN DOCTORS .....                                                                                                                                                   | 82  |
| E. V. Kochyna, P. A. Zatoloka<br>MODERN APPROACHES TO PLASTICS<br>OF BONE DEFECTS OF THE PARANASAL<br>SINUSES .....                                                                                                                                                                                  | 12 | V. V. Lobanova, F. I. Vismont<br>ON THE PARTICIPATION OF LIVER<br>ARGINASE IN THE DETOXIFICATION<br>PROCESSES AND DEVELOPMENT<br>OF OXIDATIVE STRESS IN RATS UNDER<br>ALCOHOLIC INTOXICATION OF DIFFERENT<br>SEVERITY .....                                                                      | 87  |
| V. A. Kuvshinnikov, S. G. Shenets, A. K. Digoeva,<br>A. A. Lozitskaya, L. V. Novikova, V. V. Moiseenko,<br>T. G. Mozhukhina, S. N. Savosko<br>THE SIGNIFICANCE OF EARLY DETECTION<br>OF NEPHROGENIC ANEMIA IN YOUNG<br>CHILDREN WITH INFECTIONS<br>OF THE URINARY SYSTEM<br>AND PYELONEPHRITIS ..... | 17 | T. P. Novikova<br>INFLUENCE OF ALLERGIC FACTORS<br>ON LEVEL OF TOTAL SERUM<br>IMMUNOGLOBULIN E .....                                                                                                                                                                                             | 91  |
| Mohammad Ali Alqatawneh, E. V. Zhuk,<br>P. I. Bepalchuk<br>LOCAL INFILTRATION ANESTHESIA IN<br>TOTAL KNEE ENDOPROTHESIS .....                                                                                                                                                                        | 21 | D. I. Peregud, S. A. Igumnov, N. N. Terebilina,<br>A. I. Korolkov, M. L. Arkus, V. Yu. Baronets,<br>A. S. Lobacheva<br>THE RELATIONSHIP OF BIOCHEMICAL<br>AND GENETIC PARAMETERS<br>CHARACTERIZING BRAIN NEUROTROPHIC<br>FACTOR (BDNF) WITH THE SEVERITY<br>OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME ..... | 95  |
| V. N. Sidorenko, U. S. Hudkov, A. V. Hudkov<br>PREGNANCY AND EPILEPSY:<br>A MODERN INTERDISCIPLINARY<br>APPROACH TO NOSOLOGY .....                                                                                                                                                                   | 26 | A. V. Polyanskaya, P. A. Litvinova, V. M. Sidenko,<br>O. A. Patorskaya<br>FEATURES OF LABORATORY PARAMETERS<br>IN PATIENTS WITH PNEUMONIA CAUSED<br>BY COVID-19 INFECTION .....                                                                                                                  | 100 |
| N. V. Strogaya, A. V. Sukalo<br>JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS<br>AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS<br>IN CHILDHOOD: FREQUENCY, CAUSES,<br>CLASSIFICATION AND CLINICAL<br>MANIFESTATION .....                                                                                                          | 33 | V. A. Prylutsкая, A. V. Sukalo<br>INFLUENCE OF BREASTFEEDING<br>ON ANTHROPOMETRIC INDICATORS<br>AND HORMONAL STATUS OF LARGE<br>AND SMALL FOR GESTATIONAL AGE<br>CHILDREN IN THE DYNAMICS<br>OF THE FIRST TWO YEARS OF LIFE .....                                                                | 107 |
| A. I. Aleshkevich, N. A. Martusevich, T. V. Bondar<br>RISK FACTORS AND FEATURES OF CLINICAL<br>MANIFESTATIONS OF EARLY X-RAY STAGES<br>OF KNEE OSTEOARTHRITIS .....                                                                                                                                  | 41 | E. N. Serhiyenka, O. N. Romanova<br>SPECTRUM OF PATHOGENS OF BACTEREMIA<br>IN CHILDREN .....                                                                                                                                                                                                     | 114 |
| S. V. Arabei, A. V. Hindziuk<br>MORBIDITY WITH TEMPORARY<br>DISABILITY OF WORKERS EMPLOYED<br>IN THE PRODUCTION OF ANTITUMOR DRUGS<br>O. S. Belugina, O. A. Skugarevsky, N. Z. Jagovdik,<br>I. N. Belugina<br>CLINICAL MANIFESTATIONS OF PSORIASIS:<br>PSYCHOLOGICAL CONSTRUCT .....                 | 45 | G. A. Solomonova, S. I. Tretiak, E. P. Domarenok<br>NEUROENDOCRINE TUMORS<br>OF THE CAECUM, COMPLICATED<br>WITH NECROSIS OF THE WALL<br>ON THE BACKGROUND OF COVID-19 .....                                                                                                                      | 120 |
| M. S. Butra, A. R. Sakovich<br>MODERN ASPECTS OF TRACHEOSTOMY<br>IN COVID-19 INFECTED PATIENTS .....                                                                                                                                                                                                 | 50 | V. V. Strogii<br>THE USE OF BIOTECHNOLOGICAL DRUGS<br>IN PEDIATRIC PRACTICE OF THE REPUBLIC<br>OF BELARUS .....                                                                                                                                                                                  | 124 |
| I. A. Veres, O. A. Peresada, V. P. Sokol,<br>T. V. Znovets, T. M. Yuraga<br>THE APPLICATION OF ELECTROMAGNETIC<br>STIMULATION IN PARTNERS<br>WITH POSTPARTUM SUBINVOLUTION<br>OF THE UTERUS .....                                                                                                    | 55 | A. V. Sukalo, V. A. Prylutsкая, A. V. Sapotnitski<br>PERINATAL AND PARENTAL PREDICTORS<br>OF BODY MASS AND BODY MASS INDEX<br>TRAJECTORIES IN LARGE-WEIGHT<br>CHILDREN .....                                                                                                                     | 128 |
| O. A. Govorukhina, N. S. Prokopenya,<br>V. A. Kharitonchik, V. M. Khomich<br>EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS<br>OF HIRSCHSPRUNG'S DISEASE .....                                                                                                                                                              | 59 | D. G. Tereshko<br>INFLUENCE OF THE CHARACTER<br>OF TRAUMATIC DAMAGE ON THE DEGREE<br>OF EXPRESSION OF MUSCLE TISSUE INJURY<br>OF THE LIMB .....                                                                                                                                                  | 134 |
| Yu. Eremenko, A. Seviaryn, N. Hreben<br>COMPREHENSIVE DIAGNOSIS OF HEARING<br>IN CHILDREN WITH AUDITORY<br>NEUROPATHY SPECTRUM DISORDERS<br>IN THE REPUBLIC OF BELARUS .....                                                                                                                         | 67 | A. S. Lastovka, E. A. Labonarskaya<br>MODELING OF WOUND DEFECTS<br>OF THE MUCOSA OF THE HARD PALATE<br>IN THE EXPERIMENT .....                                                                                                                                                                   | 139 |
| P. P. Koshevsky, S. A. Alekseev, O. V. Popkov<br>SURGICAL TREATMENT OF ACUTE<br>APPENDICITIS: LAPAROSCOPIC VS. OPEN<br>APPENDECTOMY? .....                                                                                                                                                           | 72 | V. N. Sidorenko, I. S. Kuchta, E. O. Baranovskaya,<br>Y. B. Stankevich, A. V. Godyaeva, A. A. Budkina<br>INSUFFICIENT GROWTH OF THE FETUS:<br>MODERN POSSIBILITIES OF PRENATAL<br>DIAGNOSTICS IN THE PRACTICE<br>OF AN OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST .....                                           | 143 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 78 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |

О. А. Говорухина<sup>1,2</sup>, Н. С. Прокопеня<sup>1</sup>, В. А. Харитончик<sup>1</sup>,  
В. М. Хомич<sup>2</sup>

## ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У НОВОРОЖДЕННЫХ И ПАЦИЕНТОВ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии»<sup>1</sup>  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>

Отсутствие единых методологических подходов к диагностике и лечению новорожденных с болезнью Гиршпрунга в медицинских учреждениях страны, нестандартизированные программы диагностики и оперативного лечения приводят к позднему выявлению заболевания и поздним срокам оперативного лечения. Поэтому, одним из важных принципов организации работы специалистов различных служб является преемственность и взаимопонимание на каждом этапе работы.

Анализ диагностики и принципы хирургического лечения пациентов первых месяцев жизни с болезнью Гиршпрунга. Методы: С 2010 по 2019 годы в РНПЦ детской хирургии была проведена диагностика (рентгенологические и морфологические исследования) у 51 новорожденного пациента, у которых подтвердилась болезнь Гиршпрунга. Пациенты были разделены на 2 группы с неосложненным и осложненным течением заболевания: неосложненная форма — 36 пациентов с упорными запорами, 32 из которых были радикально прооперированы в возрасте до 3 месяцев жизни; осложненная форма — 15 пациентов, которым была выведена стома в связи с кишечной непроходимостью, перитонитом или некротизирующим энтероколитом.

**Ключевые слова:** болезнь Гиршпрунга, аганглиоз, гистохимическое исследование.

O. A. Govorukhina, N. S. Prokopenya, V. A. Kharitonchik, V. M. Khomich

## DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF HIRSCHSPRUNG DISEASE IN NEWBORNS AND PATIENTS IN THE FIRST MONTHS OF LIFE

The lack of a unified methodological approach to the treatment of newborns with Hirschsprung's disease in medical institutions of the country, non-standardized diagnostic and surgical treatment programs lead to late detection of the disease and, accordingly, late surgical treatment. Therefore, one of the important principles of organizing the work of specialists from various services is mutual continuity and understanding at each stage of work.

Aim. Analysis of diagnostics and principles of surgical treatment of patients in the first months of life with Hirschsprung's disease. From 2010 to 2019, diagnostics (X-ray and morphological examinations) were carried out at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery in 51 newborn patients in whom Hirschsprung's disease was confirmed. The patients were divided into 2 groups with uncomplicated and complicated course of the disease: uncomplicated form — 36 patients with persistent constipation, 32 of whom were radically operated on before the age of 3 months; complicated form — 15 patients who had a stoma removed due to intestinal obstruction, peritonitis or necrotizing enterocolitis.

**Key words:** Hirschsprung's disease, agangliosis, histochemical examination.

Отсутствие единых методологических подходов к диагностике и лечению пациентов с болезнью Гиршпрунга в медицинских учреждениях страны, нестандартизированные диагностические программы обследования и оперативного лечения приводят к поздней

диагностике и поздним срокам оперативного лечения. Важную роль играют медико-организационные мероприятия, регулирующие взаимодействие родов, детских стационаров с медицинскими центрами, оказывающими специализированную помощь ново-

рожденным. Несвоевременное выявление болезни Гиршпрунга приводит к возникновению осложненного течения заболевания и значительно ухудшает результаты оперативного лечения. Поэтому, одним из важных принципов организации работы специалистов различных служб является преемственность и взаимопонимание на каждом этапе работы [1, 2].

Современное развитие экстренной хирургии характеризуется тенденцией к ранней коррекции врожденных пороков развития, что значительно улучшает качество жизни маленького пациента и облегчает послеоперационную реабилитацию [3, 4]. Совершенствование качества оказания медицинской помощи детям в настоящее время позволяет проводить оперативное вмешательство с использованием эндохирургической техники и малоинвазивных методик, что позволяет избежать возможных послеоперационных осложнений, а в ряде случаев многоэтапную коррекцию перевести в одноэтапную, радикальную [5–7].

**Цель исследования** – анализ диагностики и принципы хирургического лечения пациентов первых месяцев жизни с болезнью Гиршпрунга.

С 2010 по 2019 годы в РНПЦ детской хирургии была проведена диагностика (рентгенологическое исследование и морфологическая диагностика) у 51 новорожденного пациента, у которых подтвердилась болезнь Гиршпрунга. Пациенты были разделены на 2 группы с неосложненным и осложненным течением заболевания: неосложненная форма – у 36 пациентов с постоянными запорами, 32 из которых были радикально прооперированы в возрасте до 3 месяцев жизни; осложненная форма – у 15 пациентов, которым была выведена стома в связи с кишечной непроходимостью, перитонитом или некротизирующим энтероколитом.

#### 1. Клиническая картина.

Варианты первичной симптоматики у новорожденных были различны. Это зависело от длины аганглионарного сегмента толстой кишки, зрелости новорожденного к сроку гестации, наличию внутриутробных инфекций, перенесенного стресса во время родов, семейного анамнеза и многих других причин. Болезнь Гиршпрунга проявлялась в виде вздутия живота, позднего отхождения мекония, упорных запоров, симптомов низкой кишечной непроходимости, периодически возникающего энтероколита, перфорации кишки, перитонита.

Неосложненная (компенсированная) форма болезни Гиршпрунга.

У новорожденных пациентов вздутие живота отмечалось у 35 (97 %) пациентов (рис. 1), видимая перистальтика – у 17 (47 %) (рис. 2), отсутствие отхождения мекония в первые сутки жизни у 33 пациентов, что составило 92 %, нарушения энтерального питания – у 20 пациентов (56 %), отсутствие самостоятельного стула у 25 пациентов (72 %). Таким образом, отсутствие отхождения мекония в первые 1–2 суток и вздутие живота являлись наиболее важными патогномичными признаками болезни Гиршпрунга у новорожденных.



Рисунок 1. Вздутие живота у пациента 18 дней, с болезнью Гиршпрунга



Рисунок 2. Видимая перистальтика кишечника у пациента 21 дня, с болезнью Гиршпрунга

Осложненная (декомпенсированная) форма болезни Гиршпрунга.

У новорожденных пациентов наблюдались и другие варианты первичной симптоматики болезни Гиршпрунга, которые проявлялись признаками острой кишечной непроходимости, перитонита, энтероколита. Некупирующаяся кишечная непроходимость, перитонит потребовали незамедлительной операции, выведения кишечной стомы. Варианты первичной симптоматики БГ были следующие:

1. Наличие кишечной непроходимости у доношенного ребенка с сохранением анатомии толстой кишки и отсутствием органической причины непроходимости кишки, а также стенозы в области тонкой или толстой кишки.

2. Перитонит с перфорацией в терминальном отделе подвздошной кишки или в области слепой кишки у доношенного новорожденного.

3. Некротизирующий энтероколит с токсической дилатацией толстой кишки у доношенного ребенка в одни из первых суток после рождения (вздутие живота, диарея с кровянистым жидким стулом, повышение температуры, иногда рвота, электролитные нарушения).



Рисунок 3. Вzdутie живота у пациента 3 дней с болезнью Гиршпрунга

Наличие некупирующейся кишечной непроходимости у доношенного ребенка с сохранением анатомии толстой кишки и отсутствием органической причины непроходимости кишки выявлено в 8 случаях пациентов с болезнью Гиршпрунга (рис. 3).



а



б

Рисунок 4. Пациент 12 дней, болезнь Гиршпрунга: а – Вzdутie живота и гиперемия передней брюшной стенки в правой подвздошной области; б – Лапаротомия: перфорация слепой кишки, перитонит



а



б

Рисунок 5. Вzdутie живота (а) и раздутые и воспаленные петли кишечника (токсическая дилатация) на операции (б) у пациента 6 дней с болезнью Гиршпрунга

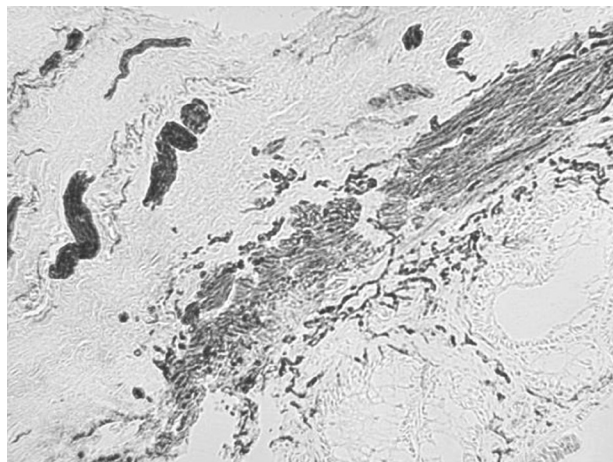
Перитонит с перфорацией в терминальном отделе подвздошной кишки или в области слепой кишки выявлен в 5 случаях у пациентов с болезнью Гиршпрунга (рис. 4, а, б).

Некротизирующий энтероколит (НЭК) с токсической дилатацией толстой кишки в первые сутки после рождения (вzdутie живота, диарея с кровавистым жидким стулом, повышение температуры, иногда рвота, электролитные нарушения и воспалительные изменения в анализах крови) был установлен у 2-х пациентов (рис. 5).

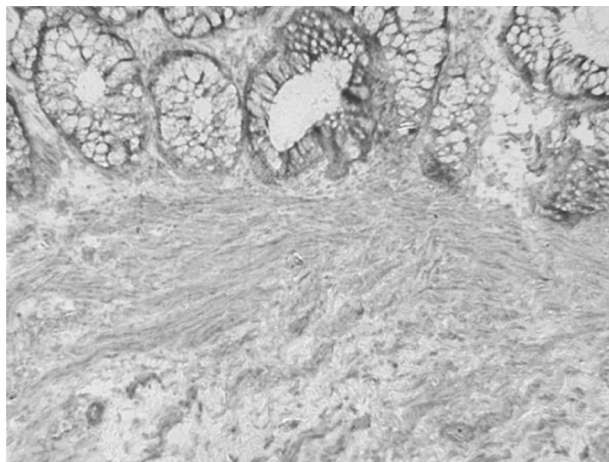
## 2. Морфологическая диагностика.

Болезнь Гиршпрунга характеризуется увеличением ацетилхолинэстеразной (АХЭ) активности парасимпатических нервных волокон в собственной пластинке слизистой оболочки прямой кишки, следовательно, определение реакции на ацетилхолинэстеразу является патогномоничным признаком для болезни Гиршпрунга.

При морфологическом исследовании трудности диагностики связаны с незрелостью нервного аппарата кишки и сложностью интерпретации данных у новорожденных, поэтому результаты могут быть как ложноположительные, так и ложноотрицательные. Так же



а



б

Рисунок 6. Гистохимическое исследование биоптата слизистой оболочки прямой кишки пациента с болезнью Гиршпрунга 1 мес.: а – на АХЭ; б – на ЛДГ. Ув.  $\times 125$

ошибки могут быть связаны с неправильным забором материала, не корректной транспортировкой материала. В 4 случаях при сомнительном диагнозе биопсия была взята повторно через 1 месяц (рис. 6), диагноз болезни Гиршпрунга был подтвержден.

АХЭ окрашивание парасимпатических нервных волокон в собственной пластинке слизистой оболочки отмечалось слабое в случае незрелости и недоношенности (4 случая); в этих случаях нервная гипертрофия и гипернервия в биоптатах выявлена именно в мышечной пластике слизистой оболочки. Кроме того, параллельное использование фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в гистохимической реакции (ГХ) реакции позволило подтвердить аганглиоз в подслизистом сплетении (3 случая).

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) является современным эффективным методом, проще в транспортировке материала (фиксируется в формалине, не нужно замораживать). В настоящей работе использован иммуногистохимический метод на кальретиин. Однако, ИГХ метод при ректальных биопсиях

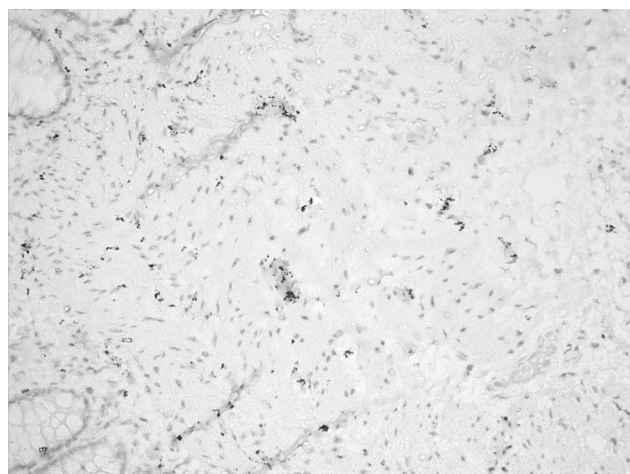


Рисунок 7. Пациент 1 месяц, болезнь Гиршпрунга, отсутствие экспрессии кальретиинина при иммуногистохимическом исследовании. Ув.  $\times 125$

требовал более глубокого забора материала, в 3–4 см выше зубчатой линии (по данным литературы в норме на протяжении до 2–3 см от анального кольца ганглионарные клетки могут не определяться), что технически ограничивает его использование у новорожденных пациентов. Не подходит для экспресс-диагностики (время проводки материала и оформления заключения составляло 2–3 недели), однако позволил исследовать парафиновые блоки, доставленные издалека или пересмотреть ранее взятые биопсии и операционный материал у 2 пациентов (рис. 7).

### 3. Рентгенологическое исследование.

Рентгенологическое исследование у детей с нарушением пассажа по желудочно-кишечному тракту начинали с обзорной рентгенографии брюшной полости. Избыточно пневматизированные петли кишечника с наличием или без горизонтальных уровней жидкости с отсутствием газа в проекции малого таза в сочетании с соответствующими клиническими данными позволяли заподозрить болезнь Гиршпрунга уже на начальном этапе диагностики (рис. 8).

Однако, для более убедительной визуализации было необходимо проведение контрастной ирригоскопии, если состояние пациента позволяло выполнить это исследование, при отсутствии симптомов перитонита и других признаков осложненного течения болезни Гиршпрунга.

При выполнении ирригоскопии обнаруживалась дистальная узкая часть толстой кишки с воронкообразной переходной зоной, которая располагалась перед расширенным сегментом толстой кишки.

Однако, во многих случаях у новорожденных и детей первых месяцев жизни переходная зона между сегментами была выражена нечетко, без резкого перехода, разница в диаметрах дистального и проксимального сегментов толстой кишки была небольшой. В случаях, если переходная зона четко не определялась, а состояние пациента позволяло отложить оперативное лечение с адекватным консервативным ведением,



Рисунок 8. Рентгенограмма обзорная вертикальная пациента 4 суток, с болезнью Гиршпрунга

то выполнялось повторное проведение ирригоскопии через 1–2 месяца (рис. 9, а, б).

Ирригоскопия, произведенная 2 детям в возрасте 5 и 7 дней соответственно, была ложноотрицательной из-за плохо визуализируемой «воронки», т. е. переходной зоны. После консервативного ведения больных обследо-

дование было произведено повторно через 1 месяц, диагноз был подтвержден с определением длины аганглиоза. Была и ложноположительная диагностика заболевания, в частности, при синдроме узкой нисходящей кишки (small left colon syndrome) (1 пациент). Суженая кишка при энтероколите (2 пациента) может «имитировать» зону аганглиоза, увеличивая визуально длину поражения кишки. Также, может быть несовпадение зоны рентгенологической и зоны, определенной при биопсии (гистологической) (4 случая).

Таким образом, метод контрастного исследования толстой кишки не может являться абсолютно достоверным для определения длины аганглионарного участка и переходной зоны, поэтому необходимым для точного установления диагноза болезни Гиршпрунга и определения ее формы является морфологическое исследование биопсийного материала.

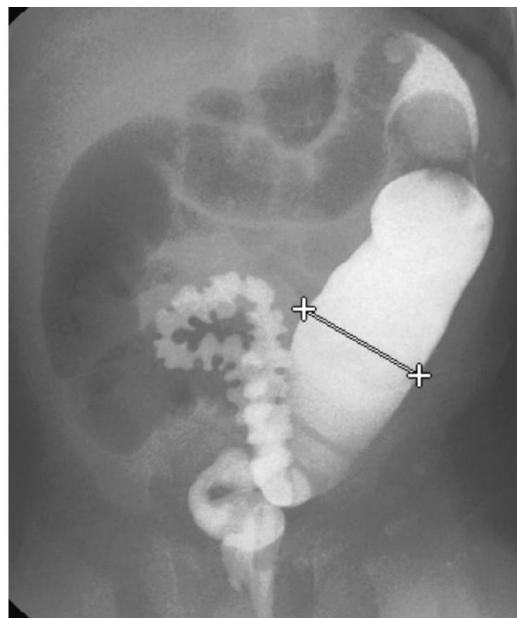
Если болезнь Гиршпрунга проявлялась в виде острой низкой кишечной непроходимости или перфорации подвздошной и толстой кишки и перитонита в первые дни жизни ребенка, это затрудняло своевременную постановку диагноза, т. к. на первый план выступали симптомы осложненных состояний. Эти дети требовали срочное оперативное вмешательство в виде лапаротомии, выведения кишечной стомы. Экстренные показания к хирургическому лечению ограничивали обследование пациента обзорной рентгенограммой, на которой были выявлены признаки низкой кишечной непроходимости (рис. 10), свободного газа в брюшной полости (рис. 11), а также признаки токсической дилатации толстой кишки (рис. 12).

#### 4. Хирургическое лечение.

Пациенты с неосложненной формой болезни Гиршпрунга, с клиникой компенсированного течения запоров без проявлений активного энтероколита были подго-



а



б

Рисунок 9. Ирригоскопия пациента: а – в возрасте 2 недель; б – в возрасте 2 месяцев. Болезнь Гиршпрунга, ректосигмоидная форма



Рисунок 10. Обзорная вертикальная рентгенограмма пациента 3 дней, с болезнью Гиршпрунга, с признаками кишечной непроходимости



Рисунок 11. Обзорная рентгенограмма пациента 4 дней, с болезнью Гиршпрунга, перфорацией слепой кишки, выполненная в латеропозиции. Свободный газ в брюшной полости

товлены к радикальному хирургическому лечению – трансанальному эндопротектальному низведению кишки без или с лапароскопической мобилизацией низводящей кишки. Возраст выполнения оперативного вмешательства зависел от сроков поступления в РНПЦ детской хирургии, времени, затраченного на диагностику заболевания и предоперационную подготовку пациента. При компенсированном и неосложненном течении заболевания состояние пациента позволяло тщательно



Рисунок 12. Пациент 4 дней. Токсическая дилатация толстой кишки. Болезнь Гиршпрунга

и скуплезно проводить процесс диагностики и подготовки, стараясь, тем не менее, прооперировать пациента радикально как можно раньше. Если клинические проявления неосложненной формы БГ были выявлены в периоде новорожденности, то, без наличия противопоказаний к операции, с учетом времени на биопсию и морфологическое заключение, ирригоскопию, пациенты были прооперированы радикально к возрасту 3 месяцев жизни с различными формами болезни Гиршпрунга. За период с 2010 по 2019 год радикально прооперировано 32 пациента в возрасте до 3 месяца, было выполнено 24 операции трансанального эндопротектального низведения кишки (ТЕРТ), 6 операций ТЕРТ с лапароскопией и 2 операции ТЕРТ с лапаротомией. При коротких формах болезни Гиршпрунга, не требующих низведения кишки по правому флангу, операция не вызывала технических сложностей (рис. 13).

У 1 пациента с ректосигмоидной формой болезни Гиршпрунга, стомированного в возрасте 4 дней в связи с кишечной непроходимостью, мобилизацию кишки и закрытие илеостомы с формированием анастомоза выполнили с использованием лапаротомии, но выделение прямой кишки было произведено трансанально.

Оперативное лечение субтотальной формы болезни Гиршпрунга, при которой было необходимо низведение кишки по правому флангу, произведено у 1 пациента. В этом случае была необходима лапаротомия для мобилизации толстой кишки и ее низведения, хотя диссекция прямой кишки производилась трансанально. У пациента определялись сосуды брыжейки небольшого калибра, что обусловило трудности при мобилизации и низведении, натяжение сосудов и тяжелый

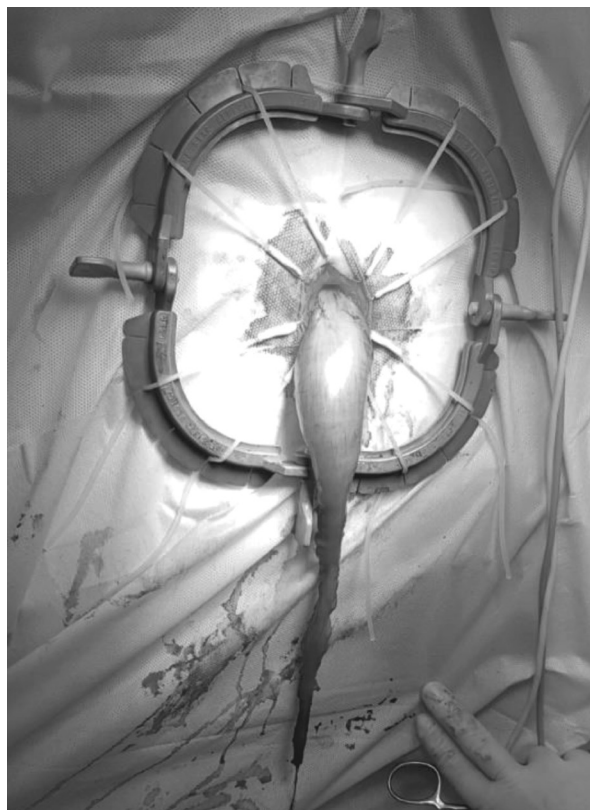


Рисунок 13. Трансанальное эндоректальное низведение кишки у пациента 1 месяца с БГ, ректосигмоидная форма

послеоперационный период у пациента, по нашему мнению, из-за хронической ишемии низведенной кишки. По этим причинам мы отказались от выполнения одноэтапного радикального оперативного лечения пациентам с субтотальной и тотальной формами болезни Гиршпрунга до 3 месячного возраста.

Пациенты с осложненной, декомпенсированной формой болезни Гиршпрунга нуждались в другой тактике. При обнаружении на операции у доношенного новорожденного перфорации подвздошной или любого участка толстой кишки, при операции по поводу острой низкой кишечной непроходимости, дилатации толстой или подвздошной кишки и отсутствии анатомической причины, как правило, подозревалась болезнь Гиршпрунга. Дальнейшая хирургическая тактика – взятие биопсий толстой кишки (восходящей, поперечной, нисходящей и сигмовидной), биопсия в терминальном отделе подвздошной кишки и выведение илеостомы. Ректальная биопсия обязательно входила в алгоритм обследования пациентов этой группы, но откладывалась до стабилизации состояния ребенка.

Такая хирургическая тактика обусловлена тем, что, если биопсии не будут взяты, а стома будет закрыта, то при наличии у пациента болезни Гиршпрунга возникнет кишечная непроходимость или несостоятельность анастомоза, что повлечет за собой повторные операции по открытию и закрытию стомы, и так до тех пор, пока не будет выполнено гистологическое исследование. Наши наблюдения – 3 случая: пациенты были проперированы несколько раз в областных

центрах по поводу несостоятельности анастомоза после закрытия кишечной стомы, наложенной в периоде новорожденности по поводу перфорации толстой кишки, перитонита. Для дальнейшего лечения были переведены в РНПЦ детской хирургии, где была выполнена морфологическая диагностика и выявлена болезнь Гиршпрунга. Кроме того, если биопсии толстой кишки на различных уровнях не будут взяты во время экстренной первичной операции, то это приведет к ряду технических трудностей для определения длины зоны аганглиоза у пациентов с болезнью Гиршпрунга. При наличии у ребенка илеостомы выполнение ирригоскопии неинформативно. Поэтому возникает необходимость в лестничной биопсии, которая выполняется при лапароскопии, для взятия биопсийного материала из разных участков толстой кишки.

В настоящее время показаниями к выполнению стомирующей операции у детей с болезнью Гиршпрунга можно считать следующие факторы: декомпенсированная и острая форма с явлениями кишечной непроходимости; наличие клинической картины перитонита; сочетанные пороки развития со стороны сердечно-сосудистой и мочеполовой систем в декомпенсированной форме; тяжелое состояние пациента; расстройство системы гемостаза; Гиршпрунг-ассоциированный энтероколит тяжелой степени; поздняя постановка диагноза при хронической форме болезни Гиршпрунга с выраженной гипертрофией и расширением толстой кишки, невозможность адекватно подготовить кишечник к радикальной операции. При этом каждый вид стомирующей операции не лишен определенных достоинств и недостатков. Так, при выполнении разгрузочной колостомии на нисходящий отдел толстой кишки из функционирования выключается минимальный объем кишки, облегчается механическая эвакуация каловых масс. Закрытие колостомы возможно при проведении радикальной операции, тем самым исключается еще один этап хирургического лечения. Однако наличие спаечного процесса способствует затруднению мобилизации кишки при проведении радикальной операции. Наличие расстройств микроциркуляции в зоне сформированного анастомоза не исключает развитие осложнений в данной области. Суммарный объем резецируемой кишки может соответствовать левосторонней гемиколэктомии, что определит еще большую резекцию толстой кишки в связи с необходимостью ее низведения по правому флангу. При выполнении колостомии выше переходной зоны возможно выведение на переднюю брюшную стенку аганглиозного участка, что способствует развитию обструкции, а также в дальнейшем стенозированию стомы. При наличии выраженного супрастенотического расширения возможна ретракция отводящего отдела кишечной стомы, что требует проведения реконструктивной операции. Выполнение данной методики проблематично при трудно различимой переходной зоне.

Одним из существенных недостатков превентивной колостомии на восходящий или нисходящий отдел

толстой кишки является тот факт, что при выполнении радикальной операции возникают трудности четкой интраоперационной визуализации зоны аганглиоза. В ряде случаев данный фактор может способствовать неполной резекции кишки и сохранению части зоны аганглиоза с вытекающими негативными последствиями в послеоперационном периоде. В одном случае у пациентки была выведена колостома в периоде новорожденности. Работа стомы была удовлетворительной. При радикальной операции приводящая толстая кишка была низведена трансанально и был наложен колоанальный анастомоз без выполнения экспресс-биопсии. Результат операции оказался неудовлетворительным, через 3–4 месяца у пациентки возобновились запоры, чередующиеся с жидким стулом. Пациентке была выполнена биопсия и ирригоскопия, выявлена субтотальная форма (до печеночного угла) аганглиоза.

Двойная илеостомия на терминальный отдел (10–15 см от илеоцекального угла) подвздошной кишки осуществляется на заведомо здоровой кишке, что исключает осложнения, связанные с погрешностью в функционировании стомы. Кишка в зоне проведения радикальной операции остается интактной и не вовлеченной в спаечный процесс, что способствует более легкой мобилизации. Наличие стомы на терминальном отделе подвздошной кишки способствует сокращению зоны декомпенсаторного расширения, что позволяет резецировать зону аганглиоза в пределах здоровых тканей и сохранить больший объем полноценной кишки. Формирование анастомоза (закрытие стомы) выполняется одновременно с радикальной операцией. Всем пациентам во время радикальной операции была выполнена интраоперационная экспресс-биопсия в зоне резекции кишки и формирования колоанального анастомоза.

Таким образом, при осложненных формах болезни Гиршпрунга, не зависимо от зоны аганглиоза, считаем целесообразным формирование двойной илеостомы на терминальный отдел подвздошной кишки, что способствует сокращению зоны компенсаторного расширения, резекции аганглионарного участка в пределах здоровых тканей, не затрудняет мобилизацию проксимального отдела толстого кишечника при проведении радикальной операции. Вопрос об определении границ зоны аганглиоза может быть решен с помощью морфологического метода выявления локализации данной области.

Оперативные лечения у детей первых месяцев жизни существенно легче в техническом плане по сравнению с пациентами старшей возрастной группы: слизистая оболочка с подслизистым слоем более подвижна, склеротические процессы менее выражены, чем у старших пациентов, легче производится диссекция в анальном канале; супрастенотическое расширение кишки менее выражено у младших детей, соответственно легче произвести мобилизацию и низведение кишки, меньше разница в диаметрах при наложении анастомоза.

Таким образом, операция трансанального эндо-ректального низведения кишки (ТЕРТ) – операция выбора при БГ у новорожденных с короткой формой аганглиоза; при осложненных формах болезни Гиршпрунга, не зависимо от зоны аганглиоза, считаем целесообразным формирование двойной илеостомы на терминальный отдел подвздошной кишки; обязательное выполнение всем пациентам во время радикальной операции интраоперационной экспресс-биопсии в зоне резекции кишки и формирования колоанального анастомоза поможет избежать ошибок в определении зоны аганглиоза.

### Литература

1. Котин, А. Н., Аринкина И. А., Баиров В. Г., Дрейер К. Л., Караваева С. А., Немилова Т. К., Попов А. А. Хирургическая тактика при болезни Гиршпрунга у новорожденных // Хирургия. – 1993. – № 8. – С. 44–49.
2. Friedmacher, F., Puri P. Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease // *Pediatric surgery international*. – 2013. – Т. 29, № 9. – P. 855–872.
3. Holschneider, A. M., Puri P. eds. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. 3rd ed. – New York: Springer, 2008. – 414 p.
4. Kapur, R. P., Reed R. C., Finn L. S., Patterson K., Johanson J., Rutledge J. C. Calretinin immunohistochemistry versus acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of suction rectal biopsies for Hirschsprung disease // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2009. – № 12. – P. 6–15.
5. De la Torre, L., Ortega-Salgado J. A. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease // *J. Pediatr. Surg.* – 1998. – № 33. – P. 1283–1286.
6. Georgeson, K. E., Robertson D. J. Laparoscopic-assisted approaches for the definitive surgery for Hirschsprung's disease // *Semin Pediatr Surg.* – 2004. – № 13. – P. 256–62.
7. Zani, A., Eaton S., Morini F., Puri P., Rintala R., Van Heurn E. EUPSA Network Office (2016). European Paediatric Surgeons' Association Survey on the Management of Hirschsprung Disease // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2012. – № 1. – P. 96–101.

### References

1. Kotin, A. N., Arintsina I. A., Bairov V. G., Dreyer K. L., Karavayeva S. A., Nemilova T. K., Popov A. A. *Khirurgicheskaya taktika pri bolezni Girshprunga u novorozhdennykh* // [Surgical tactics for Hirschsprung's disease in newborns] *Surgery*. – 1993. – № 8. – S. 44–49.
2. Friedmacher, F., Puri P. Classification and diagnostic criteria of variants of Hirschsprung's disease // *Pediatric surgery international*. – 2013. – Т. 29, № 9. – P. 855–872.
3. Holschneider, A. M., Puri P. eds. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. 3rd ed. – New York: Springer, 2008. – 414 p.
4. Kapur, R. P., Reed R. C., Finn L. S., Patterson K., Johanson J., Rutledge J. C. Calretinin immunohistochemistry versus acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of suction rectal biopsies for Hirschsprung disease // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2009. – № 12. – P. 6–15.
5. De la Torre, L., Ortega-Salgado J. A. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease // *J. Pediatr. Surg.* – 1998. – № 33. – P. 1283–1286.
6. Georgeson, K. E., Robertson D. J. Laparoscopic-assisted approaches for the definitive surgery for Hirschsprung's disease // *Semin Pediatr Surg.* – 2004. – № 13. – P. 256–62.
7. Zani, A., Eaton S., Morini F., Puri P., Rintala R., Van Heurn E. EUPSA Network Office (2016). European Paediatric Surgeons' Association Survey on the Management of Hirschsprung Disease // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2012. – № 1. – P. 96–101.

Поступила 11.01.2022 г.

Е. В. Кочина, П. А. Затолока

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОПРОСАМ ПЛАСТИКИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В современной клинической оториноларингологии существуют различные мнения относительно выбора операционного доступа при вмешательствах на околоносовых пазухах. На сегодняшний день выделяют два основных варианта доступа к околоносовым пазухам — это экстра- и эндоназальный подходы, каждый из которых имеет определённые преимущества и недостатки. В некоторых случаях при использовании открытого доступа возникает костный дефект передней стенки пазухи, приводящий к развитию различных патологических состояний. Анализируя возможные исходы постоперационных изменений в пазухах, многие исследователи едины во мнении, что наличие постоперационных дефектов в стенках пазух размером более 1 см, приводят к развитию рубцовых изменений слизистой оболочки, деформации самой пазухи, развитию постоперационной невралгии второй ветви тройничного нерва, связанной со сдавлением нервного окончания постоперационным рубцом. В статье рассмотрены варианты использования различных материалов для пластики постоперационных костных дефектов околоносовых пазух, проанализированы основные преимущества и недостатки использования материалов на основе аутокости, аллогенных костных и хрящевых трансплантатов, различных материалов небиологического происхождения. Приведен клинический опыт использования аллогенных материалов для пластики костных дефектов лицевой области.*

**Ключевые слова:** экстраназальный доступ, верхнечелюстная пазуха, постоперационный костный дефект, пластика костных дефектов.

E. V. Kochyna, P. A. Zatoloka

## MODERN APPROACHES TO PLASTICS OF BONE DEFECTS OF THE PARANASAL SINUSES

*In modern clinical otorhinolaryngology, there are different opinions regarding the choice of the surgical approach for interventions on the paranasal sinuses. There are two main options for access to the paranasal sinuses — these are extra- and endonasal approaches, each of which has advantages and disadvantages. In some cases, when using open access, a bone defect of the anterior sinus wall occurs, leading to the development of various pathological conditions. Analyzing the possible outcomes of postoperative changes in the sinuses, many researchers are unanimous in the opinion that the presence of postoperative defects in the walls of the sinuses larger than 1 cm lead to the development of scar changes in the mucous membrane, deformation of the sinus, the development of postoperative neuralgia of the second branch of the trigeminal nerve associated with compression of the nervous ending with a postoperative scar. Variants of using various materials for plastics of postoperative bone defects of the paranasal sinuses are considered, the main advantages and disadvantages of using materials based on autobone, allogeneic bone and cartilage grafts, and various materials of non-biological origin are analyzed. Clinical experience of using allogeneic materials for plastics of facial bone defects is presented.*

**Key words:** extranasal access, maxillary sinus, postoperative bone defect, plastic surgery of bone defects.

На сегодняшний день существуют различные мнения относительно выбора операционного доступа при хирургических вмешательствах на околоносовых пазухах (ОНП). Характер хирургического вмешательства и выбор операционного доступа зависят как от вида патологии, так и от локализации патологического процесса. В современной оториноларинго-

гии выделяют два основных варианта доступа к околоносовым пазухам — это экстра- и эндоназальный подходы. При этом, следует отметить, что каждый из них имеет определённые преимущества и недостатки. Общепринятыми показаниями к проведению эндоназальных вмешательств являются неосложненные полипозные процессы, а также кисты околоносовых пазух.

Анализируя результаты проведенных исследований, можно сделать вывод, что существует целый ряд проблем, которые могут возникать после проведения эндоназальных хирургических манипуляций. Так, послеоперационные рубцовые изменения слизистой оболочки в зоне соустьев ОНП могут привести к их облитерации [1], а элементы вегетативной нервной системы, кровеносные и лимфатические сосуды, расположенные в области выводных отверстий пазух [2], могут быть повреждены во время выполнения вмешательства. Имеется определённый опыт наблюдений, подтверждающих, что активные хирургические действия в области остиомеатального комплекса могут также нарушать трофику слизистой оболочки околоносовой пазухи [3]. По мнению некоторых авторов, ещё одним недостатком эндоназального доступа можно считать необходимость значительного расширения соустья околоносовой пазухи [4], что приводит к нарушению аэродинамики в полости носа.

Если говорить об использовании наружного доступа к околоносовым пазухам, то на основании результатов исследований последних лет об относительной безопасности и достаточно высокой его эффективности показания к использованию этого варианта операционного доступа значительно расширились [5]. К ним можно отнести следующие: рецидивирующие синуситы, не поддающиеся консервативному лечению, предшествующие неэффективные эндоскопические операции, инородные и грибковые тела околоносовых пазух, опухоли, а также внутричерепные и орбитальные осложнения. По нашему мнению, наружный доступ к околоносовым пазухам также не лишен недостатков, главным из которых является образование стойкого костного дефекта передней стенки пазухи. Анализ научных публикаций свидетельствует о том, что авторы считают разрушение передней стенки пазухи противоестественным и травматичным [6]. Отсутствие костной стенки может привести к западению прилежащих тканей лицевой области и развитию косметического дефекта. Нельзя исключать также возможность образования в оперированной пазухе спаечных и рубцовых изменений, что может вызвать рецидив заболевания и необходимость выполнения повторного оперативного вмешательства. Одним из наиболее опасных осложнений при использовании наружного доступа является возможность распространения гнойного процесса из оперированной пазухи в смежные области в результате отсутствия барьера (костной стенки). К сожалению, нарушение функции тройничного нерва, которое проявляется парестезиями или послеоперационной невралгией в раннем послеоперационном периоде, встречается также достаточно часто.

Среди общего количества синуситов патология верхнечелюстных пазух (ВЧП) занимает лидирующие позиции, что в первую очередь обусловлено высокой распространенностью данной патологии, тенденцией к хронизации и высокому риску рецидивирования патологического процесса. Поэтому вполне обоснованно рассматривать вопросы возникающих постоперацион-

ных костных дефектов передней стенки именно верхнечелюстной пазухи. Существует множество вариантов хирургических доступов к вышеупомянутой пазухе. В последнее время наблюдается тенденция к значительному уменьшению количества операций, выполненных по Колдуэллу-Люку, с увеличением общего количества микрогайморотомий. Для выполнения экстраназальных микрогайморотомий предложены различные модификации троакаров [7]. Сведения, представленные в литературных источниках, свидетельствуют о преимуществах троакарной микрогайморотомии при удалении кист околоносовых пазух [8] и при неинвазивных формах грибкового синусита [9]. Вопрос об образовании стойких костных дефектов после выполнения данного вида вмешательства остается неоднозначным. По мнению некоторых авторов, использование троакара с вогнутыми гранями приводит к тому, что кость вместе с надкостницей надрезается в форме лепестков. После окончания вмешательства «лепестки» возвращаются в исходное положение, закрывая тем самым трепанационное отверстие. При использовании же троакара с плоскими гранями, по мнению авторов, практически всегда наблюдается фрагментация костных отломков, часть из которых попадает в просвет пазухи [10]. Опираясь на опыт собственных исследований А. Р. Боджоков утверждает, что выполнение микрогайморотомии с использованием любых троакаров приводит к образованию костных обломков, фиксированных на слизистой оболочке передней стенки верхнечелюстной пазухи. Существует также мнение, что наименее инвазивным из всех выполняемых троакарных вмешательств можно считать доступ с использованием троакара Козлова. В своих работах, определяя степень повреждения стенок лобной и верхнечелюстной пазух при их вскрытии, А. Г. Волков доказал, что наименьшая травма наносилась структурам пазух с использованием стоматологических фрез [11].

На базе ЛОР-отделения медицинской клиники «Март» (г. Казань, Российская Федерация) было проведено исследование, включавшее 754 пациента, которым проводилось вмешательство на ВЧП. Целью исследования являлась попытка систематизировать различные виды хирургических доступов в верхнечелюстную пазуху, определяя преимущества и недостатки каждого из них. Анализируя данные о пациентах, которым в интервале от 10 до 20 лет назад выполнялась стандартная операция по Колдуэллу-Люку, авторы выделили наиболее характерные признаки постоперационных изменений в пазухах. Это гиперплазия слизистой оболочки, уменьшение объема и деформация пазухи, наличие дефекта в передней и медиальной стенках. В определенных случаях верхнечелюстная пазуха приобретала форму «песочных часов» в сагиттальной проекции за счет склерозирования и врастания мягких тканей. Проведя анализ компьютерных томограмм пациентов данной группы, авторы утверждают, что изменение объема в сторону уменьшения верхнечелюстной пазухи происходит, если размер костных

дефектов передней и/или медиальной стенок верхнечелюстной пазухи превышает 10 мм, а развитие нейротомии второй ветви тройничного нерва связано с его компрессией рубцом в послеоперационном периоде.

Еще одну группу наблюдения в вышеприведенном исследовании составили пациенты, которым выполнялись верхнечелюстные синусотомии с наложением трепанационного отверстия более 10 мм (подгруппа А) и микрогайморотомии (подгруппа В). В подгруппе А с целью пластики костного дефекта использовали имплантационный материал «Рекост». По результатам наблюдений отмечено, что остеоинтеграция имплантата (полная или частичная) происходила в период от 3 до 6 месяцев с момента оперативного вмешательства, когда структура трансплантата при рентгенологическом исследовании приближалась к характеристике нормальной кости. В подгруппе В пластика послеоперационного костного дефекта не выполнялась. В этой подгруппе в отдаленном послеоперационном периоде (3–12 месяцев) при контрольном рентгенологическом исследовании выявлено, что целостность костной стенки восстановилась только у 51,9 % пациентов. У оставшихся 48,1 % пациентов наблюдали наличие дефекта передней костной стенки околоносовой пазухи, однако признаки врастания мягких тканей в полость отсутствовали. Средний диаметр послеоперационного дефекта передней стенки в этой подгруппе пациентов составил 4,7 мм.

Одним из выводов, к которому пришли авторы в результате проведенных исследований, является положение, что наличие костного дефекта в передней стенке ВЧП размером более 10 мм в диаметре ведет к рубцеванию и уменьшению объема ВЧП, что свидетельствует о необходимости в этих случаях закрытия послеоперационных трепанационных отверстий [12].

Таким образом, достаточно серьезной проблемой современной оториноларингологии является выбор материала для пластики и метода пластики оперированной околоносовой пазухи. Современные материалы, которые используются сегодня для этой цели, должны обладать следующими свойствами – это биосовместимость, отсутствие канцерогенного эффекта, пластичность, возможность стерилизации, способность регенерировать с прилежащими тканями без образования грубых соединительно-тканых рубцов, приемлемая стоимость, а также минимальный риск инфекционных осложнений [13]. В идеале костно-пластический материал должен выполнять не только заместительную функцию, но и постепенно встраиваться в окружающую костную ткань, поддерживать физиологический баланс остеобластической и остеокластической активности, что в дальнейшем приведет к образованию новой костной ткани [14]. Подобный матрикс, являясь в то же время опорой, стимулирует пролиферацию костной ткани со стороны тканевого ложа [15]. Связь материала с окружающими тканями, его устойчивость и характер остеогенеза в костном ложе находятся в зависимости от физико-химических свойств

материала, его гистогенетического происхождения и структуры [16]. Преобразование всех трансплантатов подчиняется общей закономерности. Заполнение дефекта начинается преимущественно по периферии за счет регенерации тканей реципиента. Скорость перестройки зависит от характера используемого материала: если говорить о биологических материалах для заполнения дефектов, то быстрее всего перестраиваются аутоотрансплантаты, медленнее – аллотрансплантаты и еще медленнее – ксенотрансплантаты. Если исходный материал для трансплантации содержит костные морфогенетические белки (BMP – bone morphogenetic protein), факторы роста, стволовые клетки, процесс перестройки тканей идет быстрее. Следует отметить, что технологии обогащения трансплантата вышеперечисленными элементами на сегодняшний день являются дорогостоящими и, к сожалению, недоступными большинству организаций здравоохранения.

По мнению многих авторов оптимальным вариантом для восполнения костных дефектов является аутоотрансплантат [17]. С различных точек зрения этот материал является «золотым стандартом» для костной пластики. Аутологичная губчатая кость вследствие отсутствия иммуногенности позволяет получить хорошие функциональные и эстетические результаты, обладает остеогенными и остеокондуктивными свойствами. Однако, несмотря на вышеперечисленные преимущества, аутопластика имеет и существенные недостатки. В основном они сводятся к увеличению продолжительности оперативного вмешательства, невозможности получения в ряде случаев необходимого по размеру и форме трансплантата, нарушению функции донорского участка при заборе трансплантатов больших размеров. Помимо этого, нанесение пациенту дополнительной травмы во время заготовки трансплантата может привести к ухудшению его общего состояния. К недостаткам этого метода также следует отнести невозможность его выполнения у некоторых групп пациентов (детский и пожилой возраст, сопутствующие соматические заболевания и метаболические нарушения).

Еще одной группой материалов, которые могут использоваться для пластики костных дефектов, являются материалы небиологического характера органической и неорганической природы. В разное время с успехом использовались целлулоид (1890 г.), алюминий (1893 г.), платина (1929 г.), серебро (1950 г.), виталлий – сплав кобальта и хрома (1943 г.), тантал (1942 г.), нержавеющая сталь (1945 г.), полиэтилен (1947 г.) [18]. В настоящее время достаточно широко используются метилметакрилаты, имплантаты на основе гидроксиапатита, металлические имплантаты (нержавеющая сталь, сплавы на основе кобальта и хрома, титановые сплавы, чистый титан) [18]. Применение титановых имплантатов является наиболее предпочтительным в связи с их высокой биосовместимостью, высокой механической прочностью и малым удельным весом. Титан не оказывает токсичного влияния на ткани, но в то же время обеспечивает прямой кон-

такт с костью. Помимо этого, из-за низкого риска развития гнойно-воспалительных осложнений титановые конструкции можно использовать при краниофациальных повреждениях с вовлечением придаточных пазух носа. Пористая структура материала увеличивает площадь соприкосновения на границе имплантат/кость и способствует прорастанию соединительной и костной тканей в конструкцию, в результате чего обеспечивается стабильность последней. Однако применение любых синтетических материалов для восполнения костных дефектов приводит к формированию инкапсулированного инородного тела. Недостатком титановых конструкций является также их остеоинтеграция: при необходимости удаления металла могут возникнуть значительные трудности.

В последние годы для закрытия различных костных дефектов широкое распространение получили аллогенные трансплантаты. Сущность метода состоит в замещении образовавшегося костного дефекта донорскими тканями, взятыми от другого человека. Биоматериал, предназначенный для пересадки, предварительно подвергают тому или иному способу консервации, в ходе которой изменяется его структура. Основным достоинством аллотрансплантации является отсутствие дополнительной травмы, наносимой пациенту при заборе аутогенного пластического материала. Соответственно сокращается время операции, устраняется опасность повреждения органов и тканей пациента и необходимость в выполнении дополнительных разрезов; создается возможность для адекватного замещения сложных по конфигурации дефектов. Преимущество использования измельчённых аллогенных трансплантатов по сравнению с неоднородным аутологичным материалом, который заготавливается непосредственно в операционной, заключается в возможности предварительно раздробить их в лабораторных условиях на частицы приблизительно одинакового размера. Однако, опытным путём доказано, что при размерах частиц менее 0,1 мм, трансплантат подвергается достаточно быстрому рассасыванию, что нарушает процесс остеогенеза. Для замещения костных дефектов наибольшее распространение получили аллотрансплантаты костного и хрящевого происхождения. В настоящее время принципы обработки костных трансплантатов направлены на сохранение костных морфогенетических белков в биоматериале (Нигматулин, Щербаков), которые являются основными факторами индукционного остеогенеза.

В многочисленных исследованиях, проводимых в течение последнего десятилетия во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (г. Уфа, Российская Федерация), разработаны способы восстановления костных дефектов переднелатеральной стенки верхнечелюстного синуса с использованием аллогенных биоматериалов хрящевого и костного происхождения. При этом экспериментально-морфологически обоснована возможность применения обоих видов биоматериала. В результате проведенных исследований по-

лучены данные световой и электронной микроскопии, которые показали, что на границе хрящевого аллогенного биоматериала обнаруживаются сосудистые почки, содержащие хондрокласты и остеобласты, что говорит об остеоиндуктивных свойствах биоматериала. При использовании костных аллогенных материалов наблюдался периферический тип замещения ткани: краевой участок трансплантата после резорбции костной ткани остеокластами постепенно замещался рыхлой соединительной тканью, содержащей остеобласты, поэтапно ретикулофиброзная костная ткань заполняла весь имевшийся дефект. Клиническое применение подтвердило высокую эффективность предложенных методов закрытия костных дефектов переднелатеральной стенки верхнечелюстного синуса. В сроки до двух лет не выявлено осложнений и рецидивов патологического процесса со стороны околоносовых пазух. Полученные в результате клинического исследования данные, по мнению авторов, позволяют рекомендовать применение хрящевого и костного аллогенных трансплантатов для пластики передней стенки верхнечелюстной пазухи при использовании открытого доступа [19]. Из 96 пациентов, которым была выполнена микрогайморотомия с последующей пластикой передней стенки верхнечелюстной пазухи хрящевым или деминерализованным костным аллотрансплантатами, в сроки до 5 лет ни у одного из пациентов не отмечено развития синдрома оперированной верхнечелюстной пазухи, невралгии тройничного нерва или парестезий средней зоны лица на стороне операции [20].

К сожалению, в настоящее время частота встречаемости патологии околоносовых пазух, требующей хирургического лечения и применения экстраназального доступа, остаётся на достаточно высоком уровне и не имеет тенденции к снижению. Воспалительные заболевания околоносовых пазух, онкологическая патология, травмы, врожденные аномалии развития и деформации костей – все эти состояния неизбежно приводят к необходимости выполнения оперативного вмешательства и образованию костных дефектов лицевого скелета. В связи с этим, количество пациентов, нуждающихся в реконструктивно-восстановительных операциях, каждый год остается весьма значительным. Исследование процессов биологической регенерации костной ткани является актуальной проблемой современной морфологии и клинической медицины. До настоящего времени нет однозначного выбора материала для замещения костных дефектов. Различные виды материалов имеют определённые преимущества и недостатки. Проведение дополнительных научных исследований аллогенных трансплантатов, заготавливаемых в отделении «Тканевые биотрансплантаты» ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» позволит оценить качество заготавливаемых материалов, а также расширить возможности их клинического использования для пластики дефектов челюстно-лицевой области.

## Литература

1. Myller, J., Dastidar P., Torkkeli T. et al. Computed tomography findings after endoscopic sinus surgery with preserving or enlarging maxillary sinus ostium surgery // *Rhinology*. – 2011. – № 4. – P. 438–44.
2. Sun, S., Qiu L., Yu P. The anatomy of the maxillary ostium and the middle meatus antrostomy // *Zhonghuaer bi yanhoukezazhi*. – 1995. – № 30 (5). – P. 295–8.
3. Duncavage, J. A., Becker S. S. The maxillary sinus: medical and surgical management. – New-York: Thieme, 2010.
4. Алахвердиев, С. А. Выбор оптимального хирургического доступа при кистах верхнечелюстных пазух: автореф. дис. ... к-та мед. наук. – М., 2011.
5. Kennedy, D. W. Endoscopic Maxillary Antrostomy: Not Just A Simple Procedure / D. W. Kennedy, N. D. Adappa // *Laryngoscope* 121. – October 2011. – P. 2142–2145.
6. Щербаков, Д. А. Принципы восстановления стенок околоносовых пазух аллотрансплантатами / Д. А. Щербаков // *Вестник Оренбургского государственного университета*. – 2015. – № 1(176). – С. 150–155.
7. Привалов, С. Ю. Минимально инвазивная хирургия при заболеваниях верхнечелюстной пазухи / С. Ю. Привалов, В. С. Козлов // *Российская ринология*. – 2003. – № 2. – С. 41.
8. Козлов, В. С. Новый метод и инструмент для хирургического вмешательства на верхнечелюстной пазухе как альтернатива операции Колдуэлла-Люка / В. С. Козлов // *Вестник оториноларингологии*. – 1997. – № 4. – С. 8–12.
9. Красножен, В. Н. Применение новых технологий в лечении мицетом верхнечелюстной пазухи / В. Н. Красножен, О. В. Морозова // *Вестник оториноларингологии*. – 2006. – № 5. – С. 230–231.
10. Боджоков, А. Р. Профилактика осложнений после экстраназального вскрытия верхнечелюстной пазухи: автореф. дис. ... к-та мед. наук. – Ростов н/Д, 2007.
11. Волков, А. Г. Лобные пазухи. – Ростов н/Д: Феникс, 2000. – 512 с.
12. Покровская, Е. М. Варианты хирургических доступов при патологии верхнечелюстной пазухи. / Е. М. Покровская // *Практическая медицина*. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 53–58.
13. Щемелев, А. В. Реконструктивная хирургия дефектов черепа [Электронный ресурс] / А. В. Щемелев. – 2009. – Режим доступа: [www.medvestnik.by/news/content/konspekt\\_vracha/4055.html](http://www.medvestnik.by/news/content/konspekt_vracha/4055.html). – Дата доступа: 10.04.2021.
14. Денисов-Никольский, Ю. И. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеопатологии / Ю. И. Денисов-Никольский, С. П. Миронов, Н. П. Омеляненко, И. В. Матвейчук. – М.: Новости, 2005. – 336 с.
15. Современное состояние вопроса о костно-пластических материалах, стимулирующих остеогенез / И. П. Ардашев, С. В. Черников, И. Ю. Веретельникова, А. А. Гришанов [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011. – Т. 18, № 4 – С. 161.
16. *Scintigraphic, Histologic, and Histomorphometric Analyses of Bovine Bone Mineral and Autogenous Bone Mixture in Sinus Floor Augmentation: A Randomized Controlled Trial-Results After 4 Months of Healing* / L. Pikdöken [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2011. – Vol. 69, is. 1. – P. 160–169.
17. Корж, Н. А. Роль биологической фиксации и остеointеграции в реконструкции кости / Н. А. Корж, Д. А. Кладченко, С. В. Малышкин // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 2005. – № 4. – С. 118–127.
18. Использование ауторебер для замещения дефектов черепа / О. И. Пак [и др.] // *IV Съезд нейрохирургов Украины: тез. докл.* – Д., 2008. – С. 21.
19. Щербаков, Д. А. Восстановление переднелатеральной стенки верхнечелюстного синуса аллогенными биоматериалами / Д. А. Щербаков, А. И. Лебедева, А. И. Каримова // *Гены & клетки*. – 2014. – Т. IX, № 2. – С. 104–109.
20. Щербаков, Д. А. Способы восстановления стенок околоносовых пазух / Д. А. Щербаков, А. И. Каримова // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 100–105.

## References

1. Myller, J., Dastidar P., Torkkeli T. et al. Computed tomography findings after endoscopic sinus surgery with preserving or enlarging maxillary sinus ostium surgery // *Rhinology*. – 2011. – № 4. – P. 438–44.
2. Sun, S., Qiu L., Yu P. The anatomy of the maxillary ostium and the middle meatus antrostomy // *Zhonghuaer bi yanhoukezazhi*. – 1995. – № 30 (5). – P. 295–8.
3. Duncavage, J. A., Becker S. S. The maxillary sinus: medical and surgical management. New-York: Thieme; 2010.
4. Alakhverdiyev, S. A. Vybora optimalnogo khirurgicheskogo dostupa pri kistakh verkhnechelyustnykh pazukh: avtoref. dis. ... k-ta med. nauk. – M., 2011.
5. Kennedy, D. W. Endoscopic Maxillary Antrostomy: Not Just A Simple Procedure / D. W. Kennedy, N. D. Adappa // *Laryngoscope* 121. – October 2011. – P. 2142–2145.
6. Shcherbakov, D. A. Printsipy vosstanovleniya stenok okolonosovykh pazukh allotransplantatami. / D. A. Shcherbakov // *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. – 2015. – № 1(176). – S. 150–155.
7. Privalov, S. Yu. Minimalno invazivnaya khirurgiya pri zabolavaniyakh verkhnechelyustnoy pazukhi / S. Yu. Privalov, V. S. Kozlov // *Rossiyskaya rinologiya*. – 2003. – № 2. – S. 41.
8. Kozlov, V. S. Novyy metod i instrument dlya khirurgicheskogo vmeshatelstva na verkhnechelyustnoy pazukhe kak alternativa operatsii Kolduella-Lyuka / V. S. Kozlov // *Vestnik otorinolaringologii*. – 1997. – № 4. – S. 8–12.
9. Krasnozhen, V. N. Primeneniye novykh tekhnologiy v lechenii mitsetom verkhnechelyustnoy pazukhi / V. N. Krasnozhen, O. V. Morozova // *Vestnik otorinolaringologii*. – 2006. – № 5. – S. 230–231.
10. Bodzhokov, A. R. Profilaktika oslozhneniy posle ekstranazalnogo vskrytiya verkhnechelyustnoy pazukhi: avtoref. dis. ... k-ta med. nauk. – Rostov n/D, 2007.
11. Volkov, A. G. Lobnyye pazukhi. – Rostov n/D: Feniks, 2000. – 512 s.
12. Pokrovskaya, E. M. Varianty khirurgicheskikh dostupov pri patologii verkhnechelyustnoy pazukhi. / E. M. Pokrovskaya // *Prakticheskaya meditsina*. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 53–58.
13. Shchemelev, A. V. Rekonstruktivnaya khirurgiya defektov cherepa [Elektronnyy resurs] / A. V. Shchemelev. – 2009. – Rezhim dostupa: [www.medvestnik.by/news/content/konspekt\\_vracha/4055.html](http://www.medvestnik.by/news/content/konspekt_vracha/4055.html). – Data dostupa: 10.04.2021.
14. Denisov-Nikolskiy, Yu. I. Aktualnyye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy osteoartologii / Yu. I. Denisov-Nikolskiy, S. P. Mironov, N. P. Omelianenko, I. V. Matveychuk. – M.: Novosti, 2005. – 336 s.
15. Sovremennoye sostoyaniye voprosa o kostno-plasticheskikh materialakh. stimuliruyushchikh osteogenez / I. P. Ardashev, S. V. Chernitsov, I. Yu. Veretelnikova, A. A. Grishanov [et al.] // *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. – 2011. – Т. 18, № 4. – S. 161.
16. *Scintigraphic, Histologic, and Histomorphometric Analyses of Bovine Bone Mineral and Autogenous Bone Mixture in Sinus Floor Augmentation: A Randomized Controlled Trial-Results After 4 Months of Healing* / L. Pikdöken [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2011. – Vol. 69, is. 1. – P. 160–169.
17. Korzh, N. A. Rol biologicheskoy fiksatsii i osteointegratsii v rekonstruktsii kosti / N. A. Korzh, D. A. Kladchenko, S. V. Malyshkin // *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. – 2005. – № 4. – S. 118–127.
18. *Ispolzovaniye autoreber dlya zameshcheniya defektov cherepa* / O. I. Pak [et al.] // *IV Syezd neyrokhirurgov Ukrainy: tez. dokl.* – D., 2008. – S. 21.
19. Shcherbakov, D. A. Vosstanovleniye perednelateralnoy stenki verkhnechelyustnogo sinusa allogennymi biomaterialami / D. A. Shcherbakov, A. I. Lebedeva, A. I. Karimova // *Geny & kletki*. – 2014. – Т. IX, № 2. – S. 104–109.
20. Shcherbakov, D. A. Sposoby vosstanovleniya stenok okolonosovykh pazukh / D. A. Shcherbakov, A. I. Karimova // *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. – 2014. – Т. 9, № 3. – S. 100–105.

Поступила 24.10.2021 г.

В. А. Кувшинников<sup>1</sup>, С. Г. Шенец<sup>1</sup>, А. К. Дигоева<sup>1</sup>, А. А. Лозицкая<sup>2</sup>,  
Л. В. Новикова<sup>2</sup>, В. В. Моисеенко<sup>2</sup>, Т. Г. Мозжухина<sup>2</sup>, С. Н. Савосько<sup>2</sup>

## ЗНАЧЕНИЕ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ НЕФРОГЕННОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ И ПИЕЛОНЕФРИТОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
УЗ «3 городская детская клиническая больница г. Минска»<sup>2</sup>

В общей структуре заболеваний детского возраста инфекции органов мочевой системы (ОМС), включая пиелонефрит (ПН), по распространённости (более 5 % у девочек и 1–2 % у мальчиков) занимают второе место после инфекций дыхательных путей. Остаётся нерешённой проблема раннего выявления и замедления прогрессирования заболеваний почек различной этиологии с отдалением формирования хронической болезни почек (ХБП), снижения риска развития осложнений, обусловленных дисфункцией почек. Известно, что уже при I–II стадии ХБП более половины детей имеют нефрогенную анемию (НА). Она характеризуется, помимо снижения содержания гемоглобина в крови, снижением количества эритроцитов ниже  $4\text{--}4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , и нормохромным-нормоцитарным характером, а именно, нормальным уровнем среднего объёма эритроцитов (MCV) – более 75 фл, и цветовым показателем, близким к 0,85. Из 650 больных детей в возрасте от 2 месяцев до 3–4 лет, лечившихся в инфекционном отделении раннего возраста 3 ГДКБ с января по ноябрь 2021 года, НА была выявлена у 49 детей с ИМС, из них НА в сочетании с железodefицитной анемией (ЖДА) – у 19 пациентов. У всех этих больных НА выявлена на фоне лейкоцитурии, протеинурии, бактериурии; 39 был выставлен диагноз «инфекция мочевой системы» (ИМС), а 10 – ПН. Но ещё у 3 пациентов НА была выявлена на фоне аномалий органов мочевой системы (удвоение почки, гипоплазия одной почки и др.), без лейкоцитурии. Учитывая вышеизложенное, выявление педиатрами НА у детей раннего возраста с ИМС, либо с другой патологией почек и мочевыводящих путей должно служить показанием для неотложного направления этих пациентов к нефрологу для дообследования и назначения адекватного лечения.

**Ключевые слова:** нефрогенная анемия, инфекция органов мочевой системы, пиелонефрит, лейкоцитурия, бактериурия, аномалии органов мочевой системы, дети.

V. A. Kuvshinnikov, S. G. Shenets, A. K. Digoeva, A. A. Lozitskaya,  
L. V. Novikova, V. V. Moiseenko, T. G. Mozhukhina, S. N. Savosko

## THE SIGNIFICANCE OF EARLY DETECTION OF NEPHROGENIC ANEMIA IN YOUNG CHILDREN WITH INFECTIONS OF THE URINARY SYSTEM AND PYELONEPHRITIS

In the general structure of childhood diseases, infections of the urinary system (IUS), including pyelonephritis (PN), in terms of prevalence (more than 5 % in girls and 1–2 % in boys) rank second after respiratory tract infections. It is still unsolved how to detect early and retard the progression of kidney diseases of various etiologies with the delay in the formation of chronic kidney disease (CKD), and to decrease the risk of complications caused by renal dysfunction. It has been known that already at I–II stages of CKD, more than half the children have nephrogenic anemia (NA). It is characterized not only by a decrease in the hemoglobin content in the blood but also by a decrease in the number of erythrocytes below  $4\text{--}4.5 \cdot 10^{12}/\text{l}$ , and a normochromic-normocytic character, namely, a normal level in the average volume of erythrocytes (MCV) – to more than 75 fl, and a color index close to 0.85. Out of 650 sick children aged 2 months to 3–4 years who were treated in the infectious diseases department of early age 3 GDKB from January to November 2021, NA was detected in 49 children with IMS, of which NA in combination with iron deficiency anemia (IDA) in 19 patients. In all these patients, NA was affected by leukocyturia, proteinuria, bacteriuria; 39 were diagnosed IUS

*with and 10 with PN. But in 3 more patients, NA was affected by anomalies of the urinary system (duplication of the kidney, hypoplasia of one kidney, etc.), without leukocyturia. Considering the above, the identification by pediatricians of NA in young children with IUS, or with other pathology of the kidneys and urinary tract should serve as an indication for the urgent referral of these patients to a nephrologist for further examination and the prescription of proper treatment.*

**Key words:** *nephrogenic anemia, infection of the urinary system, pyelonephritis, leukocyturia, bacteriuria, anomalies of the urinary system, children.*

**В** общей структуре заболеваний детского возраста инфекции мочевой системы (ИМС), включая пиелонефрит (ПН), по распространённости (более 5 % у девочек и 1–2 % у мальчиков) занимают второе место после инфекций дыхательных путей [4]. По мере прогрессирования процесса, появляется нефрогенная анемия (НА), и формируется хроническая почечная недостаточность [4]. Согласно данным литературы, НА занимает 3–4 место среди всех анемий; уже при I–II стадии хронической болезни почек (ХБП) более половины детей имеют анемию [5]. В связи с этим, повышается значимость своевременного выявления нефрогенной анемии. По данным С. А. Чесноковой и А. А. Вялковой [7], анализ этиологической структуры ХБП у детей показал, что у свыше 80 % преобладают тубулоинтерстициальные болезни почек, ассоциированные с врождёнными пороками развития органов мочевой системы, рефлюкс-уропатией, уролитиазом, чаще, – в 98 % случаев, – осложнённые инфекцией [7, 8, 10, 11]. Между тем, заболеваемость нефропатиями у детей в последние годы, по данным российских нефрологов, увеличилась в 1,6 раза. По их мнению, актуальность проблемы обусловлена быстрым увеличением числа пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии. Нерешёнными остаются проблемы поздней диагностики заболеваний, отсутствия согласованности действий между врачами разных специальностей (педиатров, нефрологов, урологов, эндокринологов, и др.). Вследствие этого пациенты направляются к нефрологу на поздних стадиях болезни почек, в связи с чем возможности нефропротективной терапии используются нерационально [7]. По мнению этих специалистов, применяемые в педиатрии методы диагностики повреждения почек малоинформативны для оценки ранних стадий структурно-функционального поражения органа [7]. До настоящего времени не разработаны клинико-параклинические маркеры и критерии прогнозирования течения хронических заболеваний почек, в связи с чем затруднительна диагностика ранних стадий болезни у детей [7]. Остаётся нерешённой проблема раннего выявления и замедления прогрессирования заболеваний почек разной этиологии с отдалением формирования хронической болезни почек, снижения риска развития осложнений, обусловленных дисфункцией почек [1, 2, 4, 6, 8]. Учитывая вышеизложенное, выявление педиатрами начала формирования НА у детей раннего возраста с ИМС, либо с другой патологией почек и мочевыводящих путей должно служить показанием для неотложного направления этих пациентов к нефрологу.

Цель исследования: установить частоту встречаемости НА у детей раннего возраста с инфекцией мочевой системы (ИМС) и пиелонефритом (ПН) среди больных инфекционного отделения раннего возраста ЗГДКБ г. Минска, лечившихся здесь в 2021 году.

Задачи исследования:

1. Дать характеристику НА (её признаки) для ознакомления педиатров с этой патологией.
2. Сравнить частоту встречаемости НА с железодефицитной (ЖДА), довольно часто выявляемой у детей раннего возраста, у больных отделения.
3. Дать рекомендации педиатрам по ведению больных с НА.
4. Заострить внимание педиатров к этой патологии, к её своевременному выявлению и своевременному направлению к нефрологу для дообследования, назначения оперативного или консервативного лечения с целью максимального замедления или предотвращения формирования почечной недостаточности (ХПН).

### Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 650 больных детей в возрасте от 2 месяцев до 3 лет, лечившихся в инфекционном отделении раннего возраста ЗГДКБ с января по ноябрь 2021 года. В основном, это были дети с ОРИ, ринофарингитом, бронхитами, пневмонией, отитом и др. Среди них, в процессе обследования, у некоторых пациентов выявлялись изменения в анализах мочи в виде лейкоцитурии, протеинурии, бактериурии, а углублённое обследование позволяло диагностировать или ИМС, или ПН.

Нефрогенная анемия характеризуется, помимо снижения содержания гемоглобина в крови, снижением количества эритроцитов ниже  $4-4,5 \cdot 10^{12}/л$ , и нормохромным-нормоцитарным характером, а именно, нормальным уровнем среднего объёма эритроцитов (MCV) – более 75 фл, и цветовым показателем, близким к 0,85 [5]. Определённые сложности с диагностикой НА у детей первых месяцев жизни связаны с тем, что после рождения у многих детей также может выявляться нормохромно-нормоцитарная, или физиологическая, переходная анемия [6]. При этом уровень гемоглобина может оставаться стабильно сниженным несколько недель, затем медленно начинает повышаться. Но с 4–5 месячного возраста начинает выявляться гипохромия и микроцитоз, как следствие использования запаса железа, полученного плодом во время беременности. При отсутствии своевременной профилактики железодефицитных состояний, в этих случаях может выявляться ЛДЖ или ЖДА.

Однако, нормохромная-нормоцитарная анемия, помимо заболевания почек и мочевыводящих путей, может встречаться и при ряде других патологических процессов – при тяжёлом течении инфекций, осложнённом течении пневмонии, гнойного отита, «анемии хронического воспаления», а также при нарушениях питания, эндокринной патологии, раке и т. д. [6]. Только исключив все перечисленные причины анемии, сопоставив с данными анамнеза, клиническими проявлениями, результатами лабораторного обследования крови, анализов мочи. УЗИ почек и мочевыводящих путей, следовало считать выявленную анемию нефрогенной.

Статистическая обработка полученных данных произведена путём вычисления средней арифметической ( $M$ ), среднеквадратического отклонения ( $s$ ), ошибки средней ( $m$ ), с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента ( $t$ ) с последующим нахождением уровня достоверности различий ( $p$ ) – по программе Statistica 10.

### Результаты и обсуждение

Всего сдвиги в анализах крови, характерные для начала формирования НА была выявлена у 49 детей с ИМС, из них признаки НА в сочетании с таковыми при ЖДА – у 19 пациентов. Из 49 пациентов девочек было 34, мальчиков – 15; детей первого года жизни было 26, старше года – 23. У всех этих больных НА выявлена на фоне лейкоцитурии, 39 был выставлен диагноз ИМС, а 10 – пиелонефрит (ПН). Но ещё у 3 пациентов НА была выявлена на фоне аномалий развития органов мочевой системы (удвоение почки, гипоплазия одной почки и др.), без лейкоцитурии.

Для выявления НА, прежде всего, пришлось проводить дифференциальный диагноз с железодефицитной анемией (ЖДА), относительно часто встречающейся в раннем детском возрасте. В нашем исследовании таких больных было, соответственно, 49 и 16. Особой трудности диагностика железодефицитных состояний не представляет. Как известно, для них характерен гипохромный и микроцитарный характер анемии, когда, наряду со снижением содержания гемоглобина, выявляется снижение MCV ниже 75 фл, а цвето-

вого показателя – ниже 0,85, при нормальном, чаще всего, содержании эритроцитов (выше  $4,5-5 \cdot 10^{12}/л$ ).

Сложнее было дифференцировать НА от физиологической анемии первых месяцев жизни (таких больных было 30). Однако, в этих случаях учитывалось отсутствие признаков инфекции в мочевыводящих путях (нормальные показатели анализов мочи и данные УЗИ).

Отдифференцировали от НА и «другую» – нормохромную-нормоцитарную анемию при других заболеваниях (таких больных было 33). Причинами её у этих пациентов были: тяжело протекавшие инфекции – грипп, ковид-19, тяжёлое, осложнённое течение пневмонии, гнойного отита (анемия хронического воспаления), хронические расстройства питания (БЭН), и др.

Вместе с тем, у 16 пациентов с ИМС и 1 больного с пиелонефритом не было изменений в анализах крови, характерных для НА. У 5 из них при УЗИ были обнаружены явные аномалии МС – калико-пиклоэктазия одно- и двухсторонняя, были выявлены явные аномалии почек и мочевыводящих путей (пиелозектазия, атония лоханок, гидрокаликоз чашечек, ПМР, увеличение размеров почек, односторонний пиелит и пиелозектазия, с лейкоцитурией, бактериурией), а НА не выявлено. У 6 больных с клиникой ИМС, с лейкоцитурией, не было выявленных при УЗИ нарушений со стороны почек и мочевыводящих путей, не была выявлена нефрогенная анемия. Но у трёх больных при УЗИ были выявлены нарушения со стороны почек – у одного – удвоение почки, у 2 других – ассиметрия почек ( $S > D$ ), а анализы мочи были нормальными, в то же время, у них выявилась НА. А у 6 больных, на фоне обнаруженных таких же аномалий почек и мочевыводящих путей, с нормальными анализами мочи, не выявлялась НА.

Однако, несмотря на все эти несовпадения, мы считаем обнаружение НА особо ценным диагностическим признаком поражения почек. Обнаружение НА при уropатиях и нефропатиях у детей является признаком ХБП, требует неотложного специализированного дообследования и этиопатогенетического лечения, включающего, при необходимости, как оперативное, так и общепринятое нефропротективное, с целью приостановить или замедлить наступление ХПН.

Таблица. Сравнение показателей эритропоэза у различных групп пациентов

| Сравниваемые группы                                                                            | Показатели крови | Гемоглобин (г/л),<br>$M \pm m$                                                                   | Эритроциты ( $\cdot 10^{12}/л$ ),<br>$M \pm m$                                                      | Цветовой показатель,<br>$M \pm m$                                                                   | MCV (фл),<br>$M \pm m$                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нефрогенная анемия – 1-я группа ( $n = 30$ )                                                   |                  | $111,9 \pm 0,922$                                                                                | $4,07 \pm 0,047$                                                                                    | $0,82 \pm 0,006$                                                                                    | $78,77 \pm 0,57$                                                                                    |
| Нефрогенная анемия + железодефицитная анемия – 2-я группа ( $n = 19$ )                         |                  | $108,74 \pm 0,052$                                                                               | $4,17 \pm 0,052$                                                                                    | $0,78 \pm 0,0035$                                                                                   | $73,1 \pm 0,77$                                                                                     |
| Железодефицитная анемия ЖДА 3-я группа ( $n = 16$ )                                            |                  | $106,8 \pm 0,73$                                                                                 | $4,7 \pm 0,064$                                                                                     | $0,68 \pm 0,0014$                                                                                   | $68 \pm 0,74$                                                                                       |
| Латентный дефицит железа – ЛДЖ – 4-я группа ( $n = 49$ )                                       |                  | $115,4 \pm 0,41$                                                                                 | $4,72 \pm 2,98$                                                                                     | $0,732 \pm 0,005$                                                                                   | $71 \pm 0,37$                                                                                       |
| «Другая» – нормохромная-нормоцитарная анемия при других заболеваниях – 5-я группа ( $n = 33$ ) |                  | $111,6 \pm 0,9$                                                                                  | $4,25 \pm 0,03$                                                                                     | $0,79 \pm 0,006$                                                                                    | $77 \pm 0,53$                                                                                       |
| Физиологическая (переходная) анемия – 6-я группа ( $n = 30$ )                                  |                  | $108 \pm 1,23$                                                                                   | $3,8 \pm 0,05$                                                                                      | $0,86 \pm 0,008$                                                                                    | $81,7 \pm 0,87$                                                                                     |
| Достоверность разницы                                                                          |                  | $P_{1-2} > 0,05$<br>$P_{1-3} < 0,05$<br>$P_{1-4} < 0,05$<br>$P_{1-5} > 0,05$<br>$P_{1-6} > 0,05$ | $P_{1-2} > 0,05$<br>$P_{1-3} < 0,005$<br>$P_{1-4} < 0,005$<br>$P_{1-5} < 0,05$<br>$P_{1-6} < 0,005$ | $P_{1-2} < 0,05$<br>$P_{1-3} < 0,005$<br>$P_{1-4} < 0,005$<br>$P_{1-5} < 0,05$<br>$P_{1-6} < 0,005$ | $P_{1-2} < 0,005$<br>$P_{1-3} < 0,005$<br>$P_{1-4} < 0,005$<br>$P_{1-5} > 0,05$<br>$P_{1-6} < 0,05$ |

Как известно, НА – эритропоэтиновая, связана с нарушением выработки эритропоэтина почкой при нарушении её кровоснабжения на фоне различных заболеваний почек и мочевыводящих путей [2, 3, 5, 6, 8]. По мнению А. Г. Румянцева, повышение нагрузки на сердце за счёт тахикардии, увеличения ударного объёма, обусловленные анемией, вызывают почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. Таким образом, возникает порочный круг, в котором застойная сердечная недостаточность, заболевание почек и анемия взаимно усугубляют друг друга [5]. Установлено [9], что уровень снижения клубочковой фильтрации, при котором формируется НА, – менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – это соответствует лёгкой степени почечной недостаточности. Результаты исследования российских детских нефрологов, проведенных в последние годы [7] показывают, что уже на первой, субклинической стадии хронической болезни почек скорость клубочковой фильтрации нарушается у 85 % пациентов, и с той же частотой у них выявляется артериальная гипертензия, а это приводит к прогрессированию интерстициального фиброза [1, 2, 7].

Таким образом, выявление НА при заболеваниях ОМС у детей может являться признаком формирования ХБП и почечной недостаточности и требует неотложного дообследования у нефролога и назначения адекватного лечения.

## Выводы

1. Врачам-педиатрам, работающим в детской поликлинике, либо в детской больнице (клинике), при выявлении у пациента признаков ИМС или пиелонефрита (изменений в анализах мочи в виде лейкоцитурии, бактериурии, протеинурии, с соответствующими клиническими проявлениями, данными УЗИ и т. д.), следует обратить внимание на показатели эритропоэза: содержание гемоглобина, эритроцитов, MCV, цветового показателя.

2. У этих пациентов, в случае выявления нормоцитарной-нормохромной анемии (снижения содержания гемоглобина ниже возрастной нормы, и эритроцитов менее  $4\text{--}4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , увеличения MCV более 75 фл), следует считать эту анемию нефрогенной, и ребёнка обязательно направить для дообследования и дальнейшего ведения к нефрологу.

3. При выявлении у детей раннего возраста нормохромной-нормоцитарной анемии, даже при нормальном анализе мочи, следует назначить УЗИ ОБП для выявления аномалий ОМС.

4. Раннее и своевременное выявление педиатрами начала формирования НА у детей с воспалительными заболеваниями или аномалиями ОМС предоставляет возможность нефрологу не только заподозрить и подтвердить в этом случае начало формирования ХБП, но и своевременно назначить адекватное лечение, с целью замедлить прогрессирование почечной недостаточности.

## Литература

1. Вялкова, А. А., Зорин И. В., Чеснокова С. А. и др. Хроническая болезнь почек у детей // Нефрология. – 2019. – Т. 2, № 5. – С. 29–46.
2. Длин, В. В., Османов И. М., Чугунова О. Л. и др. Инфекция мочевой системы у детей: Руководство для врачей. – М.: Оверлей, 2017. – 422 с.
3. Жетишев, Р. А., Мамбетова А. М. Анемический синдром у детей и подростков с хронической почечной недостаточностью // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 39–41.
4. Морозов, С. Л., Длин В. В. Инфекции мочевой системы у детей: тактика ведения пациентов // Нефрология, урология. – 2018. – № 2. – С. 62–66.
5. Румянцев, А. Г., Масчан А. А., Демихов В. Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической почечной недостаточности у детей. – М., 2015. – 20 с.
6. Румянцев, А. Г., Картелишев А. В. Руководство участкового и семейного врача-педиатра. – М., 2020. – Т. 1, 3.
7. Чеснокова, С. А., Вялкова А. А. Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей // Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 62–69.
8. Чичуга, Е. М., Настаушева Т. Л., Звягина Т. Г. Маркеры хронической болезни почек у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 407–414.
9. Kidney Disease. Improving global outcomes Anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease // Kidney Int. Suppl. – 2012. – Vol. 2. – P. 279–335.
10. Palacios Loro, M. L., Segura Ramirez D. K., Ordonez Alvarez F. A. Anomalias nefrológicas congenitas. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. A vision for the paediatrician // Anales de Pediatría. – 2015. – Vol. 83, № 6. – P. 442.
11. Song, R., Yosipiv I. V. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract // Pediatr. Nephrol. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 353–364.

## References

1. Vyalkova, A. A., Zorin I. V., Chesnokova S. A. i dr. Hronicheskaya bolezni' pochk u detej // Nefrologiya. – 2019. – Т. 2, № 5. – С. 29–46.
2. Dlin, V. V., Osmanov I. M., Chugunova O. L. i dr. Infekciya mochevoj sistemy u detej: Rukovodstvo dlya vrachej. – М.: Overlej, 2017. – 422 s.
3. Zhetishev, R. A., Mambetova A. M. Anemicheskij sindrom u detej i podrostkov s hronicheskoy pochtechnoj nedostatochnost'yu // Pediatriya. – 2005. – № 4. – С. 39–41.
4. Morozov, S. L., Dlin V. V. Infekcii mochevoj sistemy u detej: taktika vedeniya pacientov // Nefrologiya, urologiya. – 2018. – № 2. – С. 62–66.
5. Rumyanцев, A. G. Maschan A. A., Demihov V. G. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu anemii pri hronicheskoy pochtechnoj nedostatochnosti u detej. – М., 2015. – 20 s.
6. Rumyanцев, A. G., Kartelishев A. V. Rukovodstvo uchastkovogo i semejnogo vracha-pediatra. – М., 2020. – Т. 1, 3.
7. Chesnokova, S. A., Vyalkova A. A. Patogeneticheskie markery diagnostiki i prognozirovaniya hronicheskoy bolezni pochk u detej // Rossijskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 62–69.
8. Chichuga, E. M., Nastausheva T. L., Zvyagina T. G. Markery hronicheskoy bolezni pochk u detej s obstrukciej mochevyh putej ili puzyrno-mochetochnikovym refluksom // Pediatricheskaya farmakologiya. – 2015. – Т. 12, № 4. – С. 407–414.
9. Kidney Disease. Improving global outcomes Anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease // Kidney Int. Suppl. – 2012. – Vol. 2. – P. 279–335.
10. Palacios Loro, M. L., Segura Ramirez D. K., Ordonez Alvarez F. A. Anomalias nefrológicas congenitas. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract. A vision for the paediatrician // Anales de Pediatría. – 2015. – Vol. 83, № 6. – P. 442.
11. Song, R., Yosipiv I. V. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract // Pediatr. Nephrol. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 353–364.

Поступила 11.01.2022 г.

Мохаммад Али Алькатауне, Е. В. Жук, П. И. Беспальчук

## МЕСТНАЯ ИНФИЛЬТРАЦИОННАЯ АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

Гонартроз – хроническое прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание коленного сустава, характеризующееся деструкцией суставного хряща, изменениями суставных поверхностей эпифизов костей и околосуставных мягких тканей. Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) является эффективным и часто единственным способом восстановления утраченной функции конечности, когда консервативное лечение или сохраняющие сустав оперативные вмешательства не дают результата. ТЭКС – это реконструктивное хирургическое вмешательство, заключающееся в замещении патологически измененных сочленяющихся суставных поверхностей бедренной и большеберцовой костей (в некоторых случаях и надколенника) на искусственные для ликвидации или уменьшения интенсивности болевого синдрома, восстановления подвижности в коленном суставе и опороспособности нижней конечности. Недовлетворенность качеством послеоперационного обезболивания при проведении (ТЭКС) требует поиска новых схем и методик лечения. В последние годы все более популярным становится использование местной инфильтрационной анестезии и блокады периферических нервов. Объект исследования – 138 пациентов (114 женщин и 24 мужчины) с эндопротезированием коленного сустава, находившихся на лечении в УЗ «6 ГКБ г. Минска» с 2019 по 2020 годы.

**Ключевые слова:** коленный сустав, эндопротезирование, анестезия, ропивакаин.

Mohammad Ali Alqatawneh, E. V. Zhuk, P. I. Besspalchuk

## LOCAL INFILTRATION ANESTHESIA IN TOTAL KNEE ENDOPROTHESIS

Gonarthrosis is a chronic progressive degenerative-dystrophic disease of the knee joint, characterized by destruction of the articular cartilage, changes in the articular surfaces of the epiphyses of the bones and periarticular soft tissues. Total knee arthroplasty (TKA) is an effective and often the only way to restore lost limb function when conservative treatment or joint-preserving surgery fails. TKA is a reconstructive surgical intervention that consists in replacing pathologically altered articular surfaces of the femur and tibia (in some cases, the patella) with artificial ones to eliminate or reduce the intensity of the pain syndrome, restore mobility in the knee joint and support ability of the lower limb. Dissatisfaction with the quality of postoperative pain relief (TKA) requires the search for new schemes and methods of treatment. In recent years, the use of local infiltration anesthesia and peripheral nerve blocks has become increasingly popular. The object of the study is 138 patients (114 women and 24 men) with knee arthroplasty who were treated at the 6th City Clinical Hospital of Minsk from 2019 to 2020.

**Key words:** knee joint, arthroplasty, anesthesia, ropivacaine.

Гонартроз – хроническое прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание коленного сустава, характеризующееся деструкцией суставного хряща, изменениями суставных поверхностей эпифизов костей и околосуставных мягких тканей.

Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) является эффективным и часто единственным

способом восстановления утраченной функции конечности, когда консервативное лечение или сохраняющие сустав оперативные вмешательства не дают результата. ТЭКС – это реконструктивное хирургическое вмешательство, заключающееся в замещении патологически измененных сочленяющихся суставных поверхностей бедренной и большеберцовой костей

(в некоторых случаях и надколенника) на искусственные для ликвидации или уменьшения интенсивности болевого синдрома, восстановления подвижности в коленном суставе и опороспособности нижней конечности.

Однако и оно не лишено недостатков, одним из которых является выраженный послеоперационный болевой синдром, препятствующий ранней функциональной реабилитации и быстрому восстановлению пациента. Проблема послеоперационной боли до сих пор остается значимой в хирургической ортопедии [1, 11]. Особенности иннервации коленного сустава и травматичность самого оперативного вмешательства сопровождаются выраженной ноцицептивной импульсацией, что приводит к развитию значительного болевого синдрома, трудно поддающегося коррекции, ограничивает раннюю активизацию пациентов и создает предпосылки к формированию хронической боли [6].

Послеоперационное обезболивание при ТЭКС было серьезной проблемой. Текущая литература по интраоперационной анальгезии показала, что достижение адекватного обезболивания способствует раннему восстановлению передвижений и реабилитации, сокращению продолжительности пребывания пациентов в стационаре и улучшению послеоперационных результатов [12].

Ропивакаин – амидный местный анестетик длительного действия, впервые полученный в виде чистого энантиомера. Он производит эффекты, подобные другим местным анестетикам, за счет обратимого ингибирования притока ионов натрия в нервные волокна. Ропивакаин менее липофил, чем бупивакаин, и с меньшей вероятностью проникает в крупные миелинизированные двигательные волокна, что приводит к относительно меньшей моторной блокаде. Таким образом, ропивакаин обладает большей степенью моторно-сенсорной дифференциации, что может быть полезно, когда моторная блокада нежелательна. Сни-

женная липофильность также связана с уменьшенным потенциалом токсичности центральной нервной системы и кардиотоксичности. Было доказано, что ропивакаин ингибирует агрегацию тромбоцитов в плазме [13]. Как и другие анестетики, ропивакаин обладает антибактериальной активностью, подавляя рост *Staphylococcus aureus* [2, 8], *Escherichia coli* [2] and *Pseudomonas aeruginosa* [8].

**Цель исследования:** изучить эффективность применения ропивакаина для местной инфильтрационной анестезии при эндопротезировании коленного сустава.

## Материал и методы

138 пациентов с гонартрозом, которым было выполнено первичное тотальное эндопротезирование коленного сустава, были распределены на две группы. В основную группу ( $n = 69$ ) вошли пациенты, которым интраоперационно проводилась местная инфильтрационная анестезия: блокада приводящего канала (БПК). В контрольную группу вошли пациенты ( $n = 69$ ), которым не проводилось никакой местной анестезии, а только системная мультимодальная анальгезия. Выраженность дооперационного болевого синдрома оценивалась по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до операции. Регистрировалась частота выраженной боли (см. таблицу 1).

Выраженность болевого синдрома до операции в покое составила в среднем 2,2 балла в основной группе и 1,9 баллов в контрольной группе,  $p < 0,05$ .

Таблица 1. Выраженность дооперационного болевого синдрома

| Показатель                          | Основная группа ( $n = 69$ ) | Контрольная группа ( $n = 69$ ) | $P$     |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------|
| ВАШ в покое, баллы до операции      | 2,2                          | 1,9                             | $<0,05$ |
| ВАШ при движении, баллы до операции | 5,1                          | 5                               | $<0,05$ |

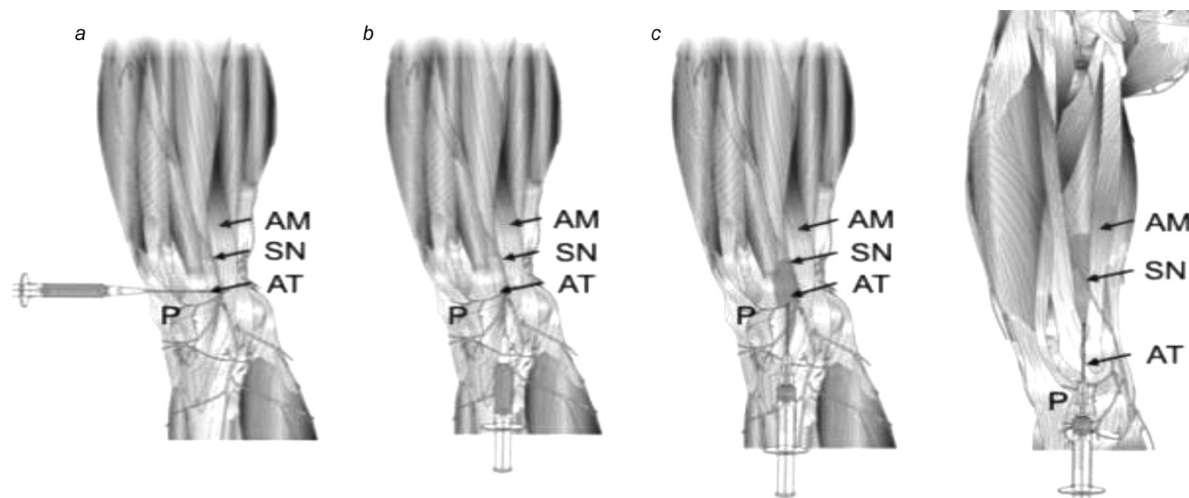


Рисунок 1. Анатомические ориентиры и техника БПК: а – иглу направляют прямо к приводящему бугорку, б – иглу поворачивают вверх на 90° перед введением анестетика с последующим распространением в приводящий канал (с и d). AM – сухожилие большой приводящей мышцы; AT – приводящий бугорок; P – надколенник; SN – подкожный нерв

До операции при движении (сгибание в коленном суставе) выраженность боли в группах статистически не отличалась (5,1 и 5 баллов соответственно,  $p < 0,05$ ).

ТЭКС проводилось под спинальной анестезией с использованием стандартного срединного разреза кожи и медиального парапателлярного доступа. Для снижения уровня кровопотери использовался пневматический жгут, наложенный на среднюю треть бедра, который ослабляли для контроля гемостаза после установки эндопротеза. Перед ушиванием раны выполнялась местная инфильтрационная анестезия (БПК).

Анатомические ориентиры важны для выполнения БПК: 1) приводящий бугорок, который располагался примерно на 20 мм дистальнее уровня верхнего края надколенника и на 10 мм краниальнее медиального надмыщелка; 2) сухожилие большой приводящей мышцы, дно приводящего канала, прикрепляющееся к приводящему бугорку, было толстым, круглым на вид и прочным, чтобы обеспечивать тактильную обратную связь.

Техника БПК, используемая в этом исследовании, включала введение 10-мл шприца с тупой иглой 22 G с ропивакаином 7,5 мг/мл, направленной на 15–20 градусов в коронарной плоскости по направлению к бугорку приводящей мышцы, до тех пор, пока не почувствуется сопротивление мощному сухожилию большой приводящей мышцы (см. рисунок 1).

### Результаты и обсуждение

Выраженность послеоперационного болевого синдрома оценивалась по 10-балльной ВАШ через 4–6 часов и в первые сутки после операции (см. таблицу 2). Регистрировалась частота выраженной боли и послеоперационного пребывания в больнице.

Через 4–6 часов и в первые сутки после операции боль при движении была статистически достоверно менее выражена в основной группе при сравнении с контрольной,  $p = 0,006$  и  $p = 0,007$ .

Блокада периферических нервов (БПН) обычно используется для облегчения послеоперационной боли при ТЭКС. БПН может значительно снизить потребление опиоидов и побочные эффекты, связанные с опиоидами. Это также способствует ранней мобилизации и сокращает продолжительность пребывания в больнице. Коленный сустав иннервируется несколькими нервами, в том числе бедренным нервом, седалищным нервом, запирающим нервом, подкожным нервом и латеральным кожным нервом бедра. Среди них бедренный нерв является важным в отношении обезболи-

вающего эффекта после ТЭКС. Следовательно, блокада бедренного нерва (ББН) является одним из наиболее часто используемых БПН и широко признан золотым стандартом для облегчения боли после ТЭКС. ББН не только обеспечивает отличное обезболивание после ТЭКС, но также снижает потребление опиоидов, длительность госпитализации и частоту возникновения тошноты и рвоты [3, 7]. Кроме того, ББН способствует длительному функциональному восстановлению у пациентов, перенесших ТЭКС [7]. Хотя ББН может обеспечить эффективную послеоперационную аналгезию, она также связана с некоторыми серьезными осложнениями. Он может повредить соседние крупные кровеносные сосуды и нервы [3] и уменьшить силу четырехглавой мышцы, что ограничивает разгибание колена и повышает риск падений после операции [4, 10]. Следовательно, БПК является альтернативным обезболивающим режимом для ББН [10].

Абдукторный канал расположен в средней трети бедра и проходит от вершины бедренного треугольника проксимально до приводящей щели дистально. БПК может блокировать подкожный нерв, который является самой большой чувствительной ветвью бедренного нерва к колену, сохраняя при этом основные двигательные ветви бедренного нерва. Таким образом, БПК может обеспечивать послеоперационное обезболивание так же эффективно, как и ББН, без снижения силы четырехглавой мышцы бедра, и этот метод становится все более популярным [10]. За исключением лучшей силы четырехглавой мышцы, пациенты с БПК лучше проходят раннюю реабилитацию и меньше пребывают в стационаре по сравнению с ББН [9, 17]. Предыдущее исследование также показало, что непрерывная БПК превосходила однократную блокаду с точки зрения контроля боли, но была одинаковой в отношении раннего функционального восстановления [15]. Тем не менее БПК все еще является недавно разработанным методом регионарной анестезии после ТЭКС, и необходимы более широкие исследования для дальнейшей оценки его применения в хирургии коленного сустава.

Было доказано, что периартикулярная инъекция местного анестетика, БПК под ультразвуковым контролем и анестезия, контролируемая пациентом, являются эффективными мерами для купирования послеоперационной боли, в то же время сохраняя двигательную функцию четырехглавой мышцы бедра после ТЭКС [14]. Таким образом, периартикулярные инъекции мест-

Таблица 2. Выраженность послеоперационного болевого синдрома

| Показатель                                | Основная группа (n = 69) | Контрольная группа (n = 69) | P     |
|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------|
| ВАШ в покое, 4–6 ч после операции         | 2                        | 2,4                         | >0,05 |
| ВАШ в покое, 1-й день после операции      | 1,8                      | 2,5                         | >0,05 |
| ВАШ при движении, 4–6 ч после операции    | 2                        | 4,2                         | 0,006 |
| ВАШ при движении, 1-й день после операции | 2                        | 4,4                         | 0,007 |

ных анестетиков, выполняемые хирургом, являются эффективным, быстрым и надежным методом обезболивания после ТЭКС [14].

Блокада одиночного периферического нерва позволяет избежать побочных эффектов, связанных с эпидуральной анальгезией, улучшить реабилитацию и сократить время пребывания в больнице [5, 16].

## Выводы

Введение местного анестетика в приводящий канал во время операции уменьшило послеоперационную боль и улучшило способность пациентов вставать и двигаться после операции.

Блокада приводящего канала обеспечивает более целенаправленное обезболивание без моторного блока, сохраняя при этом основные двигательные ветви бедренного нерва и двигательную функцию четырехглавой мышцы бедра, пациенты с БПК лучше проходят раннюю реабилитацию.

Снижение потребления опиоидов и связанные с опиоидами побочные эффекты являются важными факторами преимущества БПК.

## Литература

1. Шубняков, И. И. Оценка методов терапии послеоперационной боли при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава: результаты проекта «КВЕСТ» / И. И. Шубняков, А. А. Несинов, М. Ю. Гончаров, Д. Г. Плиев // Травматология и ортопедия России. – 2018. – № 24 (1). – С. 80–87.
2. Bătai, I. Bacterial growth in ropivacaine hydrochloride / I. Bătai, M. Kerényi, J. Falvai, G. Szabó // Anesth Analg. – 2002. – Vol. 94. – P. 729–31.
3. Chan, E. Y. Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery / E. Y. Chan, M. Fransen, D. A. Parker, P. N. Assam, N. Chua // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – № 13. – CD009941.
4. Charous, M. T. Continuous femoral nerve blocks: varying local anesthetic delivery method (bolus versus basal) to minimize quadriceps motor block while maintaining sensory block / M. T. Charous, S. J. Madison, P. J. Suresh [et al.] // Anesthesiology. – 2011. – Vol. 115. – P. 774–781.
5. Chelly, J. E. Continuous femoral blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty / J. E. Chelly, J. Greger, R. Gebhard, K. Coupe, T. A. Clyburn, R. Buckle, A. Criswell // J Arthroplasty. – 2001. – Vol. 16. – P. 436–445.
6. De Neumann, L. Search of the Perfect Balance: A Narrative Review of Analgesic Techniques for Total Knee Arthroplasty / L. De Neumann, A. Clairoux, V. Brulotte, C. J. McCartney // Current Anesthesiology Reports. – 2017. – Vol. 7(2). – P. 201–211.
7. Dixit, V. Effectiveness of continuous versus single injection femoral nerve block for total knee arthroplasty: a double blinded, randomized trial / V. Dixit, S. Fathima, S. M. Walsh [et al.] // Knee. – 2018. – Vol. 25. – P. 623–630.
8. Kampe, S. Ropivacaine 0.1 % with sufentanil 1 microg/mL inhibits in vitro growth of *Pseudomonas aeruginosa* and does not promote multiplication of *Staphylococcus aureus* / S. Kampe, C. Poetter, S. Buzello, H. M. Wenchel, M. Paul, P. Kiencke [et al.] // Anesth Analg. – 2003. – Vol. 97. – P. 409–11.
9. Karkhur, Y. A comparative analysis of femoral nerve block with adductor canal block following total knee arthroplasty: a systematic literature review / Y. Karkhur, R. Mahajan, A. Kakralia, A. P. Pandey, M. C. Kapoor // J Anaesthesiol Clin Pharmacol. – 2018. – Vol. 34. – P. 433–438.

10. Li, D. Analgesic efficacy and quadriceps strength of adductor canal block versus femoral nerve block following total knee arthroplasty / D. Li, G. G. Ma // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. – 2016. – Vol. 24. – P. 2614–2619.
11. Nicholls, J. L. Psychological treatments for the management of postsurgical pain: a systematic review of randomized controlled trials / J. L. Nicholls, M. A. Azam, L. C. Burns, M. Englesakis, A. M. Sutherland, A. Z. Weinrib, J. Katz, H. Clarke // Patient Relat Outcome Meas. – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 49–64.
12. Palmer, A. J. R. Acute pain management in total knee arthroplasty / A. J. R. Palmer, Carlos Rodríguez-Merchán E. // Total Knee Arthroplasty. – 2015. – Vol. 69.
13. Porter, J. The effects of ropivacaine hydrochloride on platelet function: An assessment using the platelet function analyser (PFA-100) / J. Porter, B. Crowe, M. Cahill, G. Shorten // Anaesthesia. – 2001. – Vol. 56. – P. 15–8.
14. Sadigursky, D. Local periarticular analgesia in total knee arthroplasty / D. Sadigursky, D. Pereira Simões, R. Araújo de Albuquerque, Silva M. Zórnio, R. Jamil Carneiro Fernandes, P. Oliveira Colavolpe // Acta Orthop Bras. – 2017. – Vol. 25. – P. 81.
15. Shah, N. A. Adductor canal blockade following total knee arthroplasty-continuous or single shot technique? Role in postoperative analgesia, ambulation ability and early functional recovery: a randomized controlled trial / N. A. Shah, N. P. Jain, K. A. Panchal // J Arthroplasty. – 2015. – Vol. 30. – P. 1476–1481.
16. Singelyn, F. J. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous femoral nerve sheath block on rehabilitation after unilateral total-hip arthroplasty / F. J. Singelyn, T. Ferrant, M. F. Malisse, D. Joris // Reg Anesth Pain Med. – 2005. – Vol. 30. – P. 452–457.
17. Tan, Z. A comparison of adductor canal block and femoral nerve block after total-knee arthroplasty regarding analgesic effect, effectiveness of early rehabilitation, and lateral knee pain relief in the early stage / Z. Tan, P. Kang, F. Pei, B. Shen, Z. Zhou, J. Yang // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97. – P. e13391.

## References

1. Shubnyakov, I. I. Ocenka metodov terapii posleoperacionnoj boli pri pervichnom endoprotezirovanii tazobedrennogo sustava: rezul'taty proekta «KVEST» / I. I. Shubnyakov, A. A. Nesinov, M. Yu. Goncharov, D. G. Pliev // Travmatologiya i ortopediya Rossii. – 2018. – № 24 (1). – S. 80–87.
2. Bătai, I. Bacterial growth in ropivacaine hydrochloride / I. Bătai, M. Kerényi, J. Falvai, G. Szabó // Anesth Analg. – 2002. – Vol. 94. – P. 729–31.
3. Chan, E. Y. Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery / E. Y. Chan, M. Fransen, D. A. Parker, P. N. Assam, N. Chua // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – № 13. – P. CD009941.
4. Charous, M. T. Continuous femoral nerve blocks: varying local anesthetic delivery method (bolus versus basal) to minimize quadriceps motor block while maintaining sensory block / M. T. Charous, S. J. Madison, P. J. Suresh [et al.] // Anesthesiology. – 2011. – Vol. 115. – P. 774–781.
5. Chelly, J. E. Continuous femoral blocks improve recovery and outcome of patients undergoing total knee arthroplasty / J. E. Chelly, J. Greger, R. Gebhard, K. Coupe, T. A. Clyburn, R. Buckle, A. Criswell // J Arthroplasty. – 2001. – Vol. 16. – P. 436–445.
6. De Neumann, L. Search of the Perfect Balance: A Narrative Review of Analgesic Techniques for Total Knee Arthroplasty / L. De Neumann, A. Clairoux, V. Brulotte, C. J. McCartney // Current Anesthesiology Reports. – 2017. – Vol. 7(2). – P. 201–211.
7. Dixit, V. Effectiveness of continuous versus single injection femoral nerve block for total knee arthroplasty: a double blinded, randomized trial / V. Dixit, S. Fathima, S. M. Walsh [et al.] // Knee. – 2018. – Vol. 25. – P. 623–630.
8. Kampe, S. Ropivacaine 0.1 % with sufentanil 1 microg/mL inhibits in vitro growth of *Pseudomonas aeruginosa* and does

not promote multiplication of *Staphylococcus aureus* / S. Kampe, C. Poetter, S. Buzello, H. M. Wenchel, M. Paul, P. Kiencke [et al.] // *Anesth Analg.* – 2003. – Vol. 97. – P. 409–11.

9. Karkhur, Y. A comparative analysis of femoral nerve block with adductor canal block following total knee arthroplasty: a systematic literature review / Y. Karkhur, R. Mahajan, A. Kakralia, A. P. Pandey, M. C. Kapoor // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 34. – P. 433–438.

10. Li, D. Analgesic efficacy and quadriceps strength of adductor canal block versus femoral nerve block following total knee arthroplasty / D. Li, G. G. Ma // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2016. – Vol. 24. – P. 2614–2619.

11. Nicholls, J. L. Psychological treatments for the management of postsurgical pain: a systematic review of randomized controlled trials / J. L. Nicholls, M. A. Azam, L. C. Burns, M. Englesakis, A. M. Sutherland, A. Z. Weinrib, J. Katz, H. Clarke // *Patient Relat Outcome Meas.* – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 49–64.

12. Palmer, A. J. R. Acute pain management in total knee arthroplasty / A. J. R. Palmer, E. Carlos Rodríguez-Merchán // *Total Knee Arthroplasty.* – 2015. – Vol. 69.

13. Porter, J. The effects of ropivacaine hydrochloride on platelet function: An assessment using the platelet function analyser (PFA-100) /

J. Porter, B. Crowe, M. Cahill, G. Shorten // *Anaesthesia.* – 2001. – Vol. 56. – P. 15–8.

14. Sadigursky, D. Local periarticular analgesia in total knee arthroplasty / D. Sadigursky, Pereira Simões D., R. Araújo de Albuquerque, Silva M. Zórnio, R. Jamil Carneiro Fernandes, P. Oliveira Colavolpe // *Acta Orthop Bras.* – 2017. – Vol. 25. – P. 81.

15. Shah, N. A. Adductor canal blockade following total knee arthroplasty-continuous or single shot technique? Role in postoperative analgesia, ambulation ability and early functional recovery: a randomized controlled trial / N. A. Shah, N. P. Jain, K. A. Panchal // *J Arthroplasty.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1476–1481.

16. Singelyn, F. J. Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous femoral nerve sheath block on rehabilitation after unilateral total-hip arthroplasty / F. J. Singelyn, T. Ferrant, M. F. Malisse, D. Joris // *Reg Anesth Pain Med.* – 2005. – Vol. 30. – P. 452–457.

17. Tan, Z. A comparison of adductor canal block and femoral nerve block after total-knee arthroplasty regarding analgesic effect, effectiveness of early rehabilitation, and lateral knee pain relief in the early stage / Z. Tan, P. Kang, F. Pei, B. Shen, Z. Zhou, J. Yang // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97. – P. e13391.

Поступила 28.01.2022 г.

В. Н. Сидоренко<sup>1</sup>, У. С. Гудкова<sup>2</sup>, А. В. Гудков<sup>2</sup>

## БЕРЕМЕННОСТЬ И ЭПИЛЕПСИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К НОЗОЛОГИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
УЗ «5-я городская клиническая больница»<sup>2</sup>

В статье рассмотрены основные подходы по наблюдению женщин, страдающих эпилепсией, акцентировано внимание на целесообразности планирования беременности, важности прегравидарной подготовки, включающую комплексное наблюдение врачей смежных специальностей, грамотный выбор противоэpileптической терапии и подбор эффективной дозировки препарата. По данным современных исследований перевод женщин на монотерапию с минимальной эффективной дозировкой, значительно снижает риск осложнений беременности и возникновения врожденных пороков развития плода.

Так же в статье указано, что при комплексном междисциплинарном подходе и соблюдении рекомендаций врачей, родоразрешение женщин с эпилепсией через естественные родовые пути не противопоказано, при компенсированном состоянии матери и плода.

В послеродовом периоде данной группе женщинам рекомендуется уделить должное внимание режиму сна и бодрствования, для предотвращения возникновения эпилептических приступов. В связи с чем дискуссионными остаются вопросы качества и гигиены сна в послеродовом периоде и влияние режима сна и бодрствования на течение эпилепсии, поэтому наши исследования в данных направлениях продолжаются.

**Ключевые слова:** беременность, эпилепсия, противоэpileптическая терапия, контрацепция, прегравидарная подготовка.

V. N. Sidorenko, U. S. Hudkova, A. V. Hudkov

## PREGNANCY AND EPILEPSY: A MODERN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO NOSOLOGY

The article discusses the main approaches to the observation of women with epilepsy, focuses on the feasibility of planning pregnancy, the importance of pregravid preparation, including the comprehensive observation of doctors of related specialties, the competent choice of antiepileptic therapy and the selection of an effective dosage of the drug. According to modern studies, transferring women to monotherapy with the minimum effective dosage significantly reduces the risk of pregnancy complications and the occurrence of congenital malformations of the fetus. The article also indicates that with a comprehensive interdisciplinary approach and adherence to the recommendations of doctors, delivery of women with epilepsy through the vaginal birth canal is not contraindicated, given the compensated condition of the mother and fetus. In the postpartum period, this group of women is recommended to pay due attention to the sleep and wakefulness regimen in order to prevent the occurrence of epileptic seizures. In this connection, the issues of quality and hygiene of sleep in the postpartum period and the influence of sleep and wakefulness on the course of epilepsy remain controversial, therefore our research in these areas continues.

**Key words:** pregnancy, epilepsy, antiepileptic therapy, contraception, pregravid preparation.

Эпилепсия (МКБ-10 G40) – хроническое заболевание головного мозга, характеризующиеся повторными, спонтанными приступами в виде нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных

функций, возникающих вследствие чрезмерных нейрональных разрядов в коре головного мозга [5].

Во всем мире эпилепсией страдает около 50 млн человек, из которых от 25 % до 40 % составляют женщины

ны репродуктивного возраста, при этом у 13 % женщин манифестация заболевания приходится на период беременности. В связи с чем проблемы репродуктивного здоровья женщин, страдающих эпилепсией, остаются открытыми и требуют дальнейшего углубленного изучения и особого подхода со стороны неврологов, акушеров-гинекологов, педиатров, генетиков и врачей смежных специальностей.

Практикующие врачи-акушер-гинекологи должны проводить постоянную, планомерную работу среди женщин с эпилепсией, учитывая возможное их материнство. Еще с пубертатного периода, в работе с данным пациентками вопросам контрацепции и беременности следует уделять повышенное внимание.

Проблема сохранения репродуктивного здоровья женщин, страдающих эпилепсией, включает индивидуальный подбор метода контрацепции, приемлемого для данной пациентки в зависимости от получаемой ею противосудорожной терапии (ПЭТ). В этом аспекте женщины, страдающие эпилепсией, представляют собой сложную группу для консультирования по вопросам предохранения от нежелательной беременности.

Из современных методов контрацепции пациенткам, получающим ПЭТ, может быть рекомендовано:

1) трансдермальная контрацептивная система «Евра» – пластырь, содержащий 600 мкг ЭЭ и 6 мг норэргестромина. В течение 24 часов система выделяет в кровь 150 мкг норэргестромина и 20 мкг ЭЭ, при этом влияние ПЭП – индукторов микросомальных ферментов печени выражено в меньшей степени по сравнению с пероральными формами;

2) влагалищная релизинг-система «НоваРинг» содержит 2,7 мг ЭЭ и 11,7 мг этоноргестрела, ежедневно выделяет 15 мкг ЭЭ и 120 мкг этоноргестрела. Интравагинальный метод контрацепции имеет те же преимущества, что и трансдермальный. Трансдермальный и интравагинальный пути введения могут уменьшать взаимодействие гормонов с ПЭП;

3) ВМС, в частности, внутриматочная гормональная релизинг-система «Мирена», может быть альтернативой для женщин, страдающих эпилепсией и принимающих энзиминдуцирующие ПЭП. Система имеет резервуар, содержащий 52 мг левоноргестрела со скоростью выделения до 20 мкг/сут. Левоноргестрел, выделяющийся из резервуара, попадает в полость матки, и через сеть капилляров эндометрия мигрирует в системный кровоток, однако доза его настолько мала, что вероятность системных реакций минимальна [1, 16];

4) хирургическая стерилизация может быть рекомендована женщинам с тяжелым течением эпилепсии, а также женщинам, выполнившим свой репродуктивный план [9].

Однако статистика показывает, что наиболее часто женщины с эпилепсией использовали барьерные ме-

тоды контрацепции, что является менее эффективным, в сравнении с вышеизложенными способами [2, 7].

Часто в своей работе врачи-акушер-гинекологи опасаются назначения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) пациенткам с эпилепсией, поскольку взаимодействие ПЭП с КОК может приводить к изменению фармакокинетики препаратов, что, с одной стороны, может провоцировать приступ, а с другой – приводить к наступлению нежелательной беременности. Кроме того, в инструкциях по применению КОК в перечне противопоказаний указана эпилепсия, а в соответствии с критериями приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ назначение низкодозированных КОК не рекомендуется в случае приема ПЭП – индукторов ферментов печени [9].

ПЭП – индукторы ферментов печени повышают уровень, при котором печень метаболизирует гормональные препараты. Это означает, что противозачаточные средства во время их приема совместно с такими противосудорожными препаратами будут быстрее выводиться из организма. Среди них: карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, примидон и топирамат. Данные препараты могут снижать эффективность противозачаточных средств, поэтому назначают КОК с содержанием эстрогена не менее 50 мкг, для компенсации более высокой скорости выведения гормона («Овидон», «Антеовин», «Ноновлон»).

Однако, разные типы противосудорожных средств по-разному взаимодействуют с гормональными препаратами. Например, вальпроат и фелбамат могут повышать уровень гормонов, что так же требует корректировки дозы КОК. Наконец, есть препараты, которые никак не влияют на концентрацию и метаболизм гормональных средств у женщины. Среди них габапентин, ламотриджин, левитирацетам, клобазам, клоназепам, этосуксепид, натрия вальпроат. Поэтому, при подборе метода контрацепции данной группе пациентов необходимо понимать всю сложность взаимодействия трех факторов: эпилептической системы головного мозга, противосудорожной терапии и эндокринной системы. Все эти факторы могут влиять друг на друга, в связи с чем необходимо рассмотреть следующие:

1) влияние гормонов на возбудимость нейронов, в том числе в структуре эпилептического очага;

2) влияние эпилептической системы головного мозга на обмен гормонов;

3) влияние противосудорожных препаратов на гормональный обмен.

Какие эндогенные гормоны и каким образом могут повлиять на возбудимость нейронов головного мозга? Одним из таких гормонов является прогестерон – предшественник ряда нейростероидов в головном мозге. В частности, он является предиктором аллопрегненолона, оказывающего аллостерическое модулирующее воздействие на рецепторы у-амино-

масляной кислоты (ГАМК) в мозге через специфический нейростероидный ГАМК-рецептор, что возможно является объяснением учащения приступов эпилепсии в перименструальный период, когда уровень прогестерона резко снижается. Тормозящее действие прогестерона на эпилептическую активность обусловлено повышением синтеза ГАМК и усилением ингибирования ГАМК-рецепторов [15].

Другим гормоном, оказывающим влияние на возбудимость нейронов, является дегидроэпиандростерон-сульфат (DHEAS) – метаболит DHEA. DHEAS производится из DHEA добавлением сульфатной группы при участии ферментов-сульфотрансфераз SULT1A1 и SULT1E1, также преобразующих эстрон в эстрон-сульфат. В сетчатой зоне коры надпочечников DHEAS образуется при участии SULT2A1, именно эта область надпочечников является самым обильным источником DHEAS в организме. Так же установлено влияние эстрогенов на нервную систему. В частности на скорость устной речи (многословие), улучшение памяти, координацию движений, замедление дисгенезий, а так же лечение депрессивных состояний [3, 13, 14, 19]. Действие эстрогенов проявляется по-разному у мужчин и женщин в результате дифференцировки мозга в ходе пре- и постнатального развития под влиянием половых гормонов [1]. Половые различия функций мозга проявляются также и в психопатологических состояниях. Например, депрессивные состояния, встречаются наиболее часто у женщин, а агрессивное поведение – у мужчин [20]. Разнообразие этих эффектов допускает возможность того, что лежащие за пределами гипоталамо-гипофизарной системы, области мозга также включаются в сферу воздействия половых гормонов, в частности эстрадиола, и причастны к регуляции репродуктивной и других систем организма. С высокой долей вероятности эстрогены влияют на различные зоны и глубины коры головного мозга, отвечающие за развитие и течение эпилепсии. Реализация действий эстрогенов осуществляется через рецепторные механизмы, так и через нейромедиаторные [11]. По этой причине в последние годы исследуются вопросы экспрессии внутриклеточных рецепторов в указанных областях мозга, а также анализируются альтернативные механизмы действия стероидов. Считается, что основным является геномный механизм, который проявляется на уровне ядра клетки, негеномный же оказывает свой эффект через мембрану клетки. Для реализации геномных эффектов в головном мозге имеются рецепторы двух типов – эстрадиоловый рецептор  $\alpha$  и эстрадиоловый рецептор  $\beta$ , которые обнаружены практически во всех структурах мозга. Нейропротекторные эффекты эстрогенов часто проявляются через негеномные механизмы – в основном за счет влияния на холинергические, катехоламинергические нейроны и серотонинергические пути различных мозговых структур, а также через глиаль-

ные клетки и гематоэнцефалический барьер. Ввиду широты влияния половых стероидов на различные нейрональные системы в сферу их действия вовлекаются такие системные реакции, как настроение и проявление умственных способностей.

Другим вектором взаимоотношений эпилепсии и гормонального статуса женщины является непосредственное действие эпилептического очага в головном мозге на эндокринную систему. Наиболее часто репродуктивные нарушения возникают у пациенток с височной эпилепсией, однако могут встречаться и при идиопатических генерализованных формах эпилепсии. Так при височной эпилепсии нарушения менструального цикла в виде аменореи, олигоменореи, удлинения или укорочения менструального цикла встречаются у 60 % женщин. Более 1/3 менструальных циклов у пациенток с фокальной эпилепсией могут быть ановуляторными. В этих циклах наблюдались учащение эпилептических приступов, с формированием порочного круга в виде дальнейшего нарушения репродуктивных функций. Говоря о нарушении гормонального статуса под действием эпилептической активности нейронов, следует сказать, что исходя из данной теории гормональные нарушения должны исчезать после купирования эпилептических приступов или исчезновения эпилептической активности на электроэнцефалограмме, но в большинстве случаев отмечается обратная связь, когда гормональные нарушения появляются или усугубляются после назначения противосудорожной терапии, что требует дальнейших исследований причин гормональных нарушений.

Третьим аспектом взаимодействия эпилепсии и эндокринной системы является возможность изменения концентрации половых гормонов в плазме, что может приводить к развитию репродуктивной дисфункции. Предполагается, что из всех противосудорожных препаратов вальпровая кислота наиболее часто вызывает репродуктивные нарушения, в результате ингибирования превращения тестостерона в эстроген или непосредственно через индукцию биосинтеза андрогенов в тека-клетках фолликулов яичников, поэтому при назначении противосудорожной терапии необходимо учитывать следующее:

- 1) возможность негативного влияния ПЭП на репродуктивную функцию женщин, течение беременности и родов;
- 2) возможность влияния гормональных изменений во время менструального цикла, в течение беременности и в период менопаузы на концентрацию ПЭП в крови, а, следовательно, и на эффективность лечения;
- 3) влияние ПЭП на гормональную контрацепцию, на метаболизм костной ткани, и повышение риска развития остеопороза;
- 4) возникновение отклонений психического статуса и изменений нейропсихологических функций, вы-

раженность которых зависит от длительности заболевания, наличия резистентности к терапии и воздействию ПЭП. Психические нарушения, характерные для эпилепсии, включают депрессию, психозы, тревожные расстройства, расстройства личности. Данные расстройства могут быть, как проявлением самого приступа, так и бессудорожного эпистатуса [4, 6, 8, 17].

Сложной проблемой дифференциальной диагностики эпилепсии являются психогенные неэпилептические приступы. Они клинически напоминают эпилептические приступы, но не сопровождаются эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Ошибочно, их расценивают как фармакорезистентные эпилептические приступы. Оценка нейропсихологических функций у пациентов с эпилепсией производится редко, только при выраженных расстройствах, нарушающих функционирование. Однако, объективизация этих нарушений крайне важна при уточнении диагноза и назначении адекватной терапии;

5) повышение риска возникновения гиперандрогении, ожирения и поликистоза яичников возрастает, если лечение вальпроатами начинается ранее 20-летнего возраста, особенно в пубертатном периоде;

6) увеличение массы тела, а также другие косметические побочные эффекты ПЭП: гирсутизм, гиперплазия десен, огрубение черт лица и алопеция, что может снижать комплаентность терапии и служить причиной отказа от приема препарата, особенно у девочек-подростков и молодых женщин. Поэтому, учитывая высокий риск развития побочных реакций при приеме ПЭП, для выбора противоэпилептической терапии необходимо установить этиологию заболевания, особенно это важно для пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, когда ПЭП не оказывают должного эффекта и возникает необходимость в рассмотрении других методов лечения (хирургия, кетогенная диета, кортикостероиды, противовирусные средства и др.). В связи с этим в 2017 году Комиссия по классификации и терминологии ILAE предложила новую классификацию эпилепсии, где важное место отводится этиологическому фактору. Выделяют структурную, генетическую, инфекционную, метаболическую, иммунную и неизвестную эпилепсии.

Под генетической понимают эпилепсию, когда причиной заболевания является генетическая мутация и/или наследственная отягощенность [18]. Если причинами эпилепсии являются инфекции, то следует говорить об инфекционной эпилепсии, например, церебральный токсоплазмоз, туберкулез и др. [18]. Метаболическая эпилепсия подразумевает наличие у пациента нарушений обмена, приводящим к возникновению эпилептических приступов, например, аминокислотурия, порфирия и др. Большинство метаболических эпилепсий являются еще и генетическими [18]. Причиной иммунной эпилепсии является выработка антител к внеклеточным либо внутриклеточным антигенам центральной

нервной системы, вызывая аутоиммунные энцефалиты [18].

Если же при комплексном обследовании не удалось установить причину припадков, то говорят о неуточненной этиологии эпилепсии. Удельный вес таких пациентов зависит от оснащенности центра, проводившего диагностику [18]. В связи с этим важно проведение досконального комплексного обследования в профильном стационаре для подбора корректного метода лечения и, как следствие, достижение стойкой ремиссии.

Так как превалирующим методом лечения эпилепсии является назначение ПЭП, а нейроэндокринные изменения, возникающие при применении препаратов, могут приводить к осложнениям течения беременности и родов, прегравидарная подготовка является важной составляющей благоприятного исхода беременности и осуществляется в тесном сотрудничестве пациентки и ее родственников, невролога, акушера-гинеколога, генетика, терапевта и должна проводиться со всеми женщинами, планирующими беременность, а также с женщинами группы резерва родов.

Основными задачами прегравидарной подготовки являются:

1) за 9–12 месяца до предполагаемой беременности достижение стойкой медикаментозной ремиссии основного заболевания, что является предиктором отсутствия припадков во время беременности (84–92 %) (уровень доказательности В) [10];

2) прием фолиевой кислоты для профилактики пороков развития.

Рекомендуется по 5 мг в день до зачатия и на протяжении первого триместра беременности (уровень доказательности В) и далее на протяжении всей беременности по 0,4 мг [10];

3) проведение максимально полного комплекса обследований, в соответствии с клиническими протоколами МЗ РБ по поводу основного заболевания (эпилепсия) [10];

4) генетическое консультирование для определения риска возникновения наследственных заболеваний и пороков развития, а также наследование эпилепсии у будущего ребенка. Отмечается, что при идиопатических формах эпилепсии вероятность наследования достигает 10 %, при симптоматических и криптогенных она несколько выше, чем в популяции (2–3 %). Если эпилепсией страдают оба родителя, вероятность наследования заболевания достигает 5–20 %;

5) информирование пациентки о возможных осложнениях беременности, риске врожденной патологии и вероятности наследования ребенком эпилепсии;

6) тщательный выбор ПЭП (уровень доказательности С), и если необходимо коррекция схемы лечения, желательно за 6 месяцев до наступления беременности [10].

Доказано, что применение фенитоина, вальпроата, карбамазепина, ламотриджина и фенobarбитала повышает риск развития врожденных пороков у плода (уровень доказательности – И). В частности, фенobarбитал может вызывать мегалобластную анемию, корригируемую приемом фолиевой кислоты и витамина B12, дефицит витамина D и остеопению, а фенитоин вызывать мегалобластную анемию, угнетение иммунитета, гипокальциемию, дефицит витамина D из-за ускорения его метаболизма в печени. При идиосинкразии возможна лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия. Прием карбамазепина в I триместре беременности наиболее опасен, так как высока вероятность развития агранулоцитоза, апластической анемии, гепатотоксического эффекта, тромбоцитопении. При осложнениях течения беременности на всем ее протяжении использование данного препарата считается также небезопасным из-за определенной несовместимости этого препарата с антикоагулянтами, антибиотиками, макролидами, кортикостероидами;

7) при необходимости приема ПЭП во время беременности, предпочтительно назначение монотерапии в минимально эффективной дозировке препарата. Для исключения значительных колебаний концентрации ПЭП в крови рекомендуется более частый, дробный прием, либо применение препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества [10].

При компенсированном состоянии беременной, регулярность визитов в женскую консультацию составляет: до 22 недель 1 раз в 4 недели, с 22 до 30 недель 1 раз в 2 недели, после 30 недель 1 раз в 7 дней, согласно протоколу МЗ РБ [10]. При наблюдающихся приступах обязательна консультация акушера-гинеколога и невролога. Выполнение электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и определение концентрации ПЭП при компенсированном течении эпилепсии выполняют 1 раз в 2 месяца, а при приступах – при каждом обращении беременной к неврологу [10].

Важным моментом в процессе акушерско-гинекологического наблюдения беременных, страдающих эпилепсией, является контроль концентрации в крови гормонов фетоплацентарного комплекса: плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола, кортизола и а-фетопротейна. Исследование последних целесообразно начинать с конца I триместра беременности и проводить в дальнейшем (кроме а-фетопротейна) не реже 1 раза в 3 месяца [10]. Определение уровня фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстриола, прогестерона, тестостерона необходимо проводить при манифестации эпилептических приступов в I триместре беременности. Так же при приеме противосудорожных средств возможно повышение уровня ферментов (лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, у-глутаматтранспептидазы и щелоч-

ной фосфатазы), поэтому целесообразно провести комплекс мероприятий, направленных на компенсацию функции печени. С этой целью можно использовать гепатопротекторы, например, эссенциальные фосфолипиды.

Необходимо определять концентрацию не связанного с белком ПЭП до беременности, для того чтобы установить его базовый уровень концентрации в сыворотке, как только стало известно, что женщина забеременела. Кроме того, концентрацию противосудорожных средств определяют в начале каждого триместра (4–5 неделя; 14–15 неделя; 28–29 неделя), на 35–36 неделе, когда имеется максимальный объем циркулирующей жидкости в организме и на последнем месяце беременности (39–40 неделя), а также при учащении приступов или появлении побочных эффектов препарата, и в течение 8-ми недель после родов (III) [10].

Динамическое ультразвуковое исследование плода (скрининг) следует проводить уже в сроке 11–12 недель трансвагинально (для исключения дефектов нервной трубки, в частности анэнцефалии, и решения вопроса, при необходимости, раннего прерывания беременности). Целевое ультразвуковое исследование плода проводят в сроке 18 недель, в этом случае дефекты нервной трубки будут исключены у 95 % плодов [10]. Так же для выявления врожденных пороков сердца показана эхокардиография плода в сроке 18–20 недель беременности. Это исследование позволяет обнаружить до 85 % врожденных пороков сердца.

Учитывая высокий риск развития фетоплацентарной недостаточности, начиная с 20-ти недель беременности, при ультразвуковом исследовании целесообразно проводить доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода [10].

Обязательным является консультация врача-генетика до 17-ти недель беременности. При наличии показаний дополнительно проводится биопсия хориона, амниоцентез с определением концентрации альфа-фетопротейна и уровня ацетилхолинэстеразы в амниотической жидкости.

С 26-й недели беременности показано проведение кардиотокографического исследования с объективной оценкой показателей моторики матки и состояния плода [10].

С 36-й недели гестации и до родов, женщинам, принимающим карбамазепин, дифенин, примидон, фенobarбитал, рекомендуется профилактически принимать «Викасол», для исключения геморрагическим осложнений.

Всем беременным с эпилепсией в сроке 38–39 недель проводится плановая госпитализация в стационар для составления плана родов [10]. Выбор способа родоразрешения у беременных женщин, страдающих

эпилепсией, осуществляется строго индивидуально, при проведении консилиума. Роды через естественные родовые пути допускается при отсутствии эпилептических припадков и акушерских противопоказаний. Показаниями к досрочному родоразрешению являются склонность к серийному течению припадков и эпилептический статус.

Медикаментозное ведение родов и их обезболивание при эпилепсии не отличаются от обычных. При выборе метода обезболивания предпочтение отдается эпидуральной анестезии. Возможно применение анестетиков центрального действия с низким эпилептогенным потенциалом. Не рекомендуется использование диссоциантных анестетиков – кетамина и его аналогов, а также галогенсодержащих ингаляционных анестетиков (галотана, севофлюрана, десфлюрана и др.) в связи с высоким риском развития эпилептического приступа в раннем послеродовом периоде. Одна из наиболее частых проблем послеродового периода женщин с эпилепсией – срыв ремиссии, поэтому настоятельно рекомендуется регулярно принимать ПЭП и соблюдать режим сна и бодрствования. Из-за снижения потребности в ПЭП после родов обуславливает возможность их передозировки, вплоть до развития интоксикации, поэтому необходимо вернуться к суточной дозе ПЭП, применявшейся до беременности (если суточная доза ПЭП во время беременности повышалась). При сохраняющихся парциальных припадках с роженицей должны постоянно находиться родственники.

Доказано, что отказ от грудного вскармливания совершенно не обоснован, так как во время беременности в кровь ребенка обычно попадает больше ПЭП, чем с молоком матери. Процент проникновения ПЭП в молоко матери зависит от сродства препарата к транспортным протеинам: у вальпроата («депакин хроно»/«хроносфера») он максимален и достигает 95–97 %, соответственно в материнское молоко проникает всего 3 % препарата. Однако, при развитии побочных реакций у новорожденного, следует избегать грудного вскармливания. Кормление грудью предпочтительнее осуществляют в положении лежа, во избежание случаев развития припадков и травматизации.

Таким образом, при соблюдении вышеизложенных рекомендаций, а также междисциплинарного подхода к нозологии достижима главная цель – отсутствие стигматизации женщин с эпилепсией, и как следствие улучшение их качества жизни, включающее в себя возможность создания семьи, рождение и воспитание здоровых детей. Однако в научных исследованиях по данной проблеме недостаточно информации, а порой она противоречива, в вопросах, касающихся оценке качеству сна и качеству жизни женщины, а также их нарушениях, поэтому наши исследования по указанным вопросам продолжаются. Безусловно,

решение их позволит нам сделать дополнительные рекомендации по прегравидарной подготовке, ведению родов и в целом по укреплению репродуктивного здоровья женщин, страдающих эпилепсией.

### Литература

1. Бабичев, В. Н. Нейроэндокринология пола. – М.: Наука, 1981.
2. Жидкова, И. А. Влияние эпилепсии и антиэпилептической терапии на репродуктивное здоровье женщины: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 290 с.
3. Илловайская, И. А. Материалы конференции «Актуальные проблемы нейроэндокринологии». – М., 2003.
4. Калинин, В. В., Железнова Е. В., Земляная А. А. Когнитивные нарушения при эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – С. 64–70.
5. Карлов, В. А. Судорожный эпилептический статус. – М.: МЕДпресс-информ, 2003.
6. Карлов, В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2010. – 717 с.
7. Кунькина, Ю. Б. Состояние репродуктивной системы женщин на фоне противосудорожной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 135 с.
8. Куташов, В. А., Куташова Л. А. Изменение психического статуса у больных эпилепсией // RMZH. – 2014. – С. 1153.
9. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции // ВОЗ. – 2004.
10. Прусакова, О. И., Занько С. Н. Ведение беременности у женщин, страдающих эпилепсией: Инструкция по применению. – 2008. – С. 4–14.
11. Розен, В. Б., Смирнов А. Н. Рецепторы и стероидные гормоны. – М.: МГУ, 1981.
12. Anneliese, M. Schwenkhausen, Stefan R. G. Stodieck. Which contraception for women with epilepsy? Seizure. – 2008. – № 17(2). – P. 145–50.
13. Arimatsu, Y., Hatanaka H. Estrogen treatment enhances survival of cultured fetal rat amygdala neurons in a defined medium // Dev Brain Res. – 1986. – Vol. 26. – P. 151–9.
14. Barrett-Connor, E., Kritzer-Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women // JAMA. – 1993. – Vol. 269. – P. 2637–41.
15. Bauer, J., Burr W., Elger C. E. Seizure occurrence during ovulatory and anovulatory cycles in patients with temporal lobe epilepsy: a prospective study // Eur J Neurol. – 1988. – Vol. 5(1). – P. 83–8.
16. Bounds, W., Guillebaud J. Observational series on women using the contraceptive Mirena concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs // J Fam Plann Reprod Health Care. – 2002. – Vol. 28. – P. 78–80.
17. Cavanna, A. E., Ali F., Rickards H. E., McCorry D. Behavioral and cognitive effects of antiepileptic drugs // Discov Med. Feb. – Vol. 9(45). – P. 138–44.
18. Ingrid, E. Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B. Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshe, Douglas R. Nordli, Emilio Perucca, Torbjorn Tomson, Samuel Wiebe, Yue-Hua Zhang, and Sameer M. Zuberi. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58(4). – P. 512–521.
19. Kimura, D. Sex differences in the brain // Sci Amer. – 1992. – Vol. 267. – P. 119–25.
20. McEwen, B. S., Alves S. E. Estrogen actions in the central nervous system // Endocr Rev. – 1999. – Vol. 20. – P. 279–307.

### References

1. Babichev, V. N. Nejroendokrinologiya pola. – M.: Nauka, 1981.
2. Zhidkova, I. A. Vliyaniye epilepsii i antiepilepticheskoy terapii na reproduktivnoye zdorov'e zhenshchiny: abstract of the dissertation ... doctors of medical Sciences. – M., 2010. – 290 s.

3. *Illovaetskaya, I. A.* Materialy konferencii "Aktual'nye problemy nejroendokrinologii". – M., 2003.
4. *Kalinin, V. V., Zheleznova E. V., Zemlyanaya A. A.* Kognitivnye narusheniya pri epilepsii // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. – 2006. – S. 64–70.
5. *Karlov, V. A.* Sudorozhnyj epilepticheskij status. – M.: MEDpress-inform, 2003.
6. *Karlov, V. A.* Epilepsiya u detej i vzroslyh, zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachej. – M.: Medicina, 2010. – 717 s.
7. *Kun'kina, Yu. B.* Sostoyanie reproduktivnoj sistemy zhenshchin na fone protivoepilepticheskoj terapii: abstract of the dissertation ... Candidate of medical Sciences. – M., 2010. – 135 s.
8. *Kutashov, V. A., Kutashova L. A.* Izmenenie psichicheskogo statusa u bol'nyh epilepsiej // RMZH. – 2014. – S. 1153.
9. *Medicinskie kriterii priemlemosti dlya ispol'zovaniya metodov kontracepcii* // VOZ. – 2004.
10. *Prusakova, O. I., Zan'ko S. N.* Vedenie beremennosti u zhenshchin, stradayushchih epilepsiej: Instrukciya po primeneniyu. – 2008. – S. 4–14.
11. *Rozen, V. B., Smirnov A. N.* Receptory i steroidnye gormony. – M.: MGU, 1981.
12. *Anneliese, M. Schwenkhagen, Stefan R. G. Stodieck.* Which contraception for women with epilepsy? Seizure. – 2008. – Vol. 17(2). – P. 145–50.
13. *Arimatsu, Y., Hatanaka H.* Estrogen treatment enhances survival of cultured fetal rat amygdala neurons in a defined medium // Dev Brain Res. – 1986. – Vol. 26. – P. 151–9.
14. *Barrett-Connor, E., Kritz-Silversten D.* Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women // JAMA. – 1993. – Vol. 269. – P. 2637–41.
15. *Bauer, J., Burr W., Elger C. E.* Seizure occurrence during ovulatory and anovulatory cycles in patients with temporal lobe epilepsy: a prospective study // Eur J Neurol. – 1988. – Vol. 5 (1). – P. 83–8.
16. *Bounds, W., Guillebaud J.* Observational series on women using the contraceptive Mirena concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs // J Fam Plann Reprod Health Care. – 2002. – Vol. 28. – P. 78–80.
17. *Cavanna, A. E., Ali F., Rickards H. E., McCorry D.* Behavioral and cognitive effects of antiepileptic drugs. Discov Med. Feb. – Vol. 9(45). – P. 138–44.
18. *Ingrid, E. Scheffer, samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B. Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshe, Douglas R. Nordli, Emilio Perucca, Torbjorn Tomson, Samuel Wiebe, Yue-Hua Zhang, and Sameer M. Zuberi.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58(4). – P. 512–521.
19. *Kimura, D.* Sex differences in the brain // Sci Amer. – 1992. – Vol. 267. – P. 119–25.
20. *McEwen, B. S., Alves S. E.* Estrogen actions in the central nervous system // Endocr Rev. – 1999. – Vol. 20. – P. 279–307.

Поступила 29.12.2021 г.

Н. В. Строгая, А. В. Сукало

## ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ И СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ЧАСТОТА, ПРИЧИНЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — одно из частых и самых инвалидизирующих ревматических заболеваний у детей. Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание с неизвестной этиологией, в основе которой лежит генетически обусловленное нарушение регуляции иммунитета. В последние годы взгляд на ЮИА и СКВ как на потенциально неизлечимые и прогностически неблагоприятные заболевания пересматривается. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики ЮИА, СКВ, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, разработкой нового класса базисных противовоспалительных препаратов и научными исследованиями в области генетики обоих заболеваний. Большое количество генов, ассоциированных с иммунными реакциями, могут в различной степени вызывать аутоиммунный ответ — ведущее патогенетическое звено обоих заболеваний. В статье представлены современные данные о возможном патогенезе, спектре клинических проявлений ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и системной красной волчанки (СКВ) у детей. Дана краткая характеристика патологоанатомических изменений при ЮИА и СКВ. Рассматриваются возможные факторы, в т. ч. генетические, влияющие на предрасположенность к заболеванию, процесс формирования поражения органов. Подробно освещены вопросы оценки активности заболеваний, оценки качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** ревматология, ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка, патогенез, HLA.

N. V. Strogaya, A. V. Sukalo

## JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN CHILDHOOD: FREQUENCY, CAUSES, CLASSIFICATION AND CLINICAL MANIFESTATION

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most common and most disabling rheumatic diseases in children. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease with unknown etiology, which is based on a genetically determined dysregulation of immunity. In recent years, the view of JIA and SLE as potentially incurable and prognostically unfavorable diseases has been revised. This is largely due to the expansion of the possibilities of early diagnosis of JIA, SLE, which allows starting active therapy at the onset of the disease, the development of a new class of basic anti-inflammatory drugs, and scientific research in the genetics of both diseases. A large number of genes associated with immune responses can, induce an autoimmune response — the leading pathogenetic link in both diseases. The article presents modern data on the possible pathogenesis, spectrum of clinical manifestations of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and systemic lupus erythematosus (SLE) in children. A brief description of the pathological changes in JIA and SLE is given. Possible factors are considered, incl. genetic, affecting the predisposition to the disease, the process of the formation of organ damage. The issues of assessing the activity of diseases, assessing the quality of life of patients are discussed in detail.

**Key words:** rheumatology, juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, pathogenesis, HLA.

**В** последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в лечении системных заболеваний соединительной ткани в детском возрасте. Они представляют группу хронических заболеваний, требующих пожизненной лекарственной терапии, часто приводящих к инвалидизации детского населения.

### **Ювенильный идиопатический артрит**

Наиболее частым заболеванием из этой группы является ревматоидный артрит. Впервые в 1946 году учеными J. A. Coss, R. H. Boots был предложен термин «ювенильный ревматоидный артрит», включающий в себя вариативность клинических проявлений заболевания в детском возрасте и существенные отличия от симптоматики ревматоидного артрита у взрослых.

В Европе ювенильный идиопатический артрит с конца 1970-х гг. включен в группу детского артрита, в основном по критериям, разработанным Wood в 1978 г., Европейской лиги против ревматизма (EULAR) под названием ювенильный хронический артрит (ЮХА, JCA). В США, с другой стороны, применялись критерии Американского колледжа ревматологии (ACR), разработанные Brewer et al. в 1977 г., и термин ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА, JRA) [1]. При этом оба термина и клинические формы ювенильного артрита схожи (системный, пауциартикулярный и олигоартикулярный варианты), но синонимами они являться не могут. Различие в классификации заключается в сроках минимальной продолжительности периода воспаления суставов (6 недель по критериям ACR, 3 месяца – EULAR), а также по включению спондилоартропатий по критериям EULAR [19]. В 1993 году для улучшения обмена международным опытом комитетом Международной лиги ассоциаций ревматологов (ILAR) была предложена новая классификация ювенильного ревматоидного артрита, включающая в себя концепции двух предыдущих классификаций – европейской и североамериканской. Термины ЮРА и ЮХА были устранены, а все хронические воспалительные заболевания суставов были объединены под термином ювенильный идиопатический артрит (ЮИА, JIA). Классификация ILAR зарекомендовала себя на международном уровне. Она стандартизирует терминологию ЮРА, что является обязательным условием для исследований по эпидемиологии, патогенезу и терапии на глобальном уровне.

Согласно критериям ILAR, диагноз ювенильный идиопатический артрит определяется как артрит одного или нескольких суставов, возникший в возрасте до 16 лет, длительностью не менее 6 недель, а также исключены все другие ревматические заболевания. Классификация ЮИА (ILAR, 1993):

1. Системный артрит.
2. Олигоартрит:
  - а) персистирующий олигоартрит;
  - б) распространившийся олигоартрит.

3. Полиартрит, негативный по ревматоидному фактору.
4. Полиартрит, позитивный по ревматоидному фактору.
5. Псориатический артрит.
6. Артрит, связанный с энтезитом.
7. Неклассифицированные артриты.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание суставов, имеющее неуклонно прогрессирующее течение [19]. ЮИА относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний у детей, которое в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации пациентов. В последние годы взгляд на ЮИА как на потенциально неизлечимое и прогностически неблагоприятное заболевание пересматривается. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики ЮИА, что позволяет начинать активную терапию в дебюте болезни, и разработкой нового класса базисных противовоспалительных препаратов. Это генно-инженерные биологические агенты, которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза ЮИА. Уникальный механизм и максимально избирательное действие на иммунную систему, высокая частота достижения ремиссии болезни, развитие быстрого ответа на терапию свидетельствуют о целесообразности продолжения исследования эффективности и безопасности биологических агентов у больных различными вариантами ювенильного артрита. Таким образом, ранняя диагностика и своевременное начало адекватной иммуносупрессивной и биологической терапии – еще до появления деструктивных изменений в суставах и инвалидизации пациента – позволяют изменить неблагоприятный прогноз этого заболевания, улучшить качество жизни пациентов. Преобладающее число ставших взрослыми пациентов имеют относительно благоприятный функциональный исход. Особого внимания требуют пациенты с системной и полиартикулярной вариантами, так как они имеют высокий риск развития деструктивных изменений в суставах с дальнейшим тяжелым нарушением функции.

ЮИА в детском возрасте регистрируется во всем мире. Распространенность в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6 %. Опубликованные показатели заболеваемости в Европе составляют от 3 (Франция, Danner et al., 2006) до 23 (Финляндия, Savolainen et al., 2003) на 100 000 детей [8, 11]. Согласно двум проведенным исследованиям уровень заболеваемости ЮИА в Германии составляет от 3,5 до 6,6 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет [12]. При этом отмечается недооценка заболевания в исследованиях. Отмечается увеличение количества детей с ЮИА и с сопутствующим сахарным диабетом или с другим аутоиммунным заболеванием (аутоиммунный тиреоидит, целиакия) [10].

Этиология ЮИА окончательно на данный момент не ясна. На риск развития заболевания оказывают влияние различные факторы: как генетические, так и факторы внешней среды. Так, по данным Prahald et al., вероятность развития ЮИА у братьев и сестер ребенка, страдающего данным заболеванием, в 15–30 выше, чем у населения в целом [16].

В настоящее время известно, что наличие в комплексе гистосовместимости определенных аллелей HLA I и HLA II классов предрасполагает к развитию ЮИА. Так, HLA A2, DPB1\*0201, DPB1\*08 способствуют развитию олигоартрита, в то же время HLA DRB1\*08 обуславливает развитие серонегативного полиартрита. В свою очередь, присутствие HLA B27 предрасполагает к развитию артрита с энтезитом, ювенильного спондилоартрита, HLA BRB1\*04 – к серопозитивному полиартриту [19]. Для этих генов также характерна ассоциация с риском развития других аутоиммунных заболеваний. Таким образом, можно предположить, что дети с ЮИА и их родственники (чаще по материнской линии) более других подвержены ряду аутоиммунных заболеваний. В развитии ЮИА играют роль цитокины: ИЛ-2, 4, 6, 10, фактор некроза опухоли-α. Считается, что ювенильный идиопатический артрит является полигенным заболеванием. Различие по формам ЮИА, клинической картине, проводимой терапии позволяет предположить, что каждая форма ювенильного идиопатического артрита имеет собственную генетическую основу.

Влияние внешних факторов в ante-, перинатальный периоды, в раннем возрасте может изменять характер незрелой иммунной системы, приводя к ее ослаблению или усилению. Не исключено влияние стрессовых, социально-экономических факторов. Так, по данным исследования, проведенного в Дании, риск развития ЮИА в 8 раз выше для единственного ребенка в полной семье, проживающего в городской среде, по сравнению с ребенком, имеющим братьев или сестер, проживающих с родителями в сельской местности [19]. Среди современных исследователей преобладает предположение о возможном влиянии солнечного света или дефиците витамина D в генезе развития ЮИА [19].

Патологические изменения возникают не только в суставах, но и в соединительной ткани других органов [2]. В околосуставной соединительной ткани в начале заболевания наблюдается мукоидное набухание, артериит, в последующем формируется фибриноидный некроз. В итоге на месте фибриноидного некроза образуется зрелая волокнистая соединительная ткань. В синовиальной оболочке сустава возникает синовит, который проходит три последующие стадии. В первой стадии ворсины суставного хряща отекают, в их строме наблюдается мукоидное и фибриноидное набухание, обнаруживаются макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, плазматические клетки, сино-

виальная оболочка также отекает, а в полости сустава скапливается мутная жидкость, содержащая рагоциты. Во вторую стадию происходит разрастание ворсинок, по краям суставных концов костей возникают участки грануляционной ткани, имея вид пласта (паннуса), она наплетается на суставной хрящ. В дальнейшем хрящ разрушается, костная поверхность эпифизов костей обнажается. Микроскопически выявляется фиброз синовиальной оболочки, очаги фибриноида, встречаются поля грануляционной ткани, состоящей из нейтрофилов, плазматических, лимфоцитов и макрофагов. В третью стадию формируется фиброзно-костный анкилоз. Висцеральные проявления ЮИА проявляются в виде васкулита и полисерозита, характерна гиперплазия лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, часто выявляется плазматическая трансформация лимфоидной ткани [2].

Клиническая картина ЮИА вариативна и зависит от количества пораженных суставов, наличия системных проявлений. Так, в системном варианте ЮИА выделяют два подварианта: системный вариант с олигоартритом и системный вариант с полиартритом. Общим для системных форм является наличие триады: лихорадка, сыпь и артрит [1]. Для системной формы с олигоартритом характерно острое начало с фебрильной лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, увеличением печени и селезенки, ограниченным суставным синдромом. Системный вариант с полиартритом характеризуется подострым началом с субфебрильной лихорадкой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, генерализованным суставным синдромом с дебюта заболевания.

Основным клиническим проявлением является суставной синдром. Он характеризуется болью, припухлостью, деформацией, ограничением движений, повышением температуры кожи над пораженным суставом. Чаще у детей поражаются крупные и средние суставы: коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные, реже – мелкие суставы кисти. Прогностически неблагоприятным является поражение тазобедренных суставов у детей [19].

Внесуставные проявления ЮИА проявляются лихорадкой, наличием сыпи, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, поражением внутренних органов, задержкой роста, развитием остеопороза, поражением глаз. Лихорадка может носить субфебрильный либо фебрильный характер. Сыпь рассматривается чаще как проявление системных вариантов ЮИА. Она может быть пятнистой, пятнисто-папулезной, может носить петехиальный характер. Наличие гепатоспленомегалии характерно для системных вариантов ЮИА. Характерно увеличение лимфатических узлов всех групп чаще при системных формах заболевания, реже при олигоартикулярных вариантах. Клинически лимфатические узлы мягко- или плотноэластичные, подвижные, безболезненные, неспающие с окружающими тканями.

В полиартикулярном варианте выделяют два подтипа: отрицательный по ревматоидному фактору (РФ-негативный) и положительный (РФ-позитивный). Для обоих вариантов характерно симметричное поражение мелких и крупных суставов конечностей, шейного отдела позвоночника. При РФ-негативном варианте имеется высокий риск развития увеита, заболевание дебютирует чаще в 3-летнем возрасте, в то же время РФ-позитивный вариант дебютирует в возрасте от 10 лет и старше, чаще у женского пола, характерно поражение мелких суставов кистей и стоп.

Олигоартикулярный (пауциартикулярный) вариант делится на три подтипа в зависимости от пола, возраста дебюта заболевания. Пауциартикулярный вариант, встречающийся преимущественно у девочек, дебютирует в возрасте 1–6 лет, с наличием антинуклеарного фактора (АНФ), РФ-негативный, отрицательный по HLAB27, характерен высокий риск развития иридоциклита.

Олигоартикулярный вариант, чаще поражающий мальчиков, является отрицательным по РФ, могут определяться АНФ, HLAB27. Время начала заболевания происходит в возрасте 8–12 лет и характеризуется агрессивным течением суставного синдрома с поражением крупных суставов, суставов пяточной области, стоп, поясничного отдела позвоночника, илеосакрального сочленения и нередко развитием иридоциклита.

Олигоартикулярный вариант, встречающийся у обоих полов, часто имеет доброкачественное течение, негативный по АНФ, РФ, HLA-B27.

Артрит с энтезитом, основным клиническим проявлением которого является сочетание артрита и энтезита, характеризуется болью в спине, носительством HLAB27. Характерен передний увеит, дебют у мужского пола после 8-летнего возраста, отягощенный семейный анамнез (наличие HLAB27-ассоциированных болезней у лиц первой и второй линии родства). Также для артрита с энтезитом характерно наличие воспалительного заболевания кишечника [1].

Основным клиническим проявлением ЮИА является артрит [16]. Для детского возраста наиболее характерно поражение крупных и средних суставов, в частности лучезапястные, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные, гораздо реже поражаются мелкие суставы кисти. Изменения в пораженном суставе характеризуются припухлостью, ограничением движений и деформацией, болью, локальным повышением температуры. Течение артрита неуклонно прогрессирующее с развитием деформаций и контрактур.

У детей с ЮИА можно выделить стадии анатомических и функциональных изменений, степень активности процесса [1]. Выделяется 4 анатомические стадии по Штейнброкеру: 1 стадия – эпифизарный остеопороз; 2 стадия – эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели; 3 стадия –

деструкция хряща и кости, подвывихи в суставах; 4 стадия – наличие фиброзного или костного анкилоза. Также выделяется 4 функциональных класса: 1 класс – сохранена функциональная способность суставов; 2 класс – ограничений функциональной активности суставов без ограничения к самообслуживанию; 3 класс – ограничений функциональной способности суставов с ограничением способности к самообслуживанию; 4 класс – самообслуживание невозможно. Помимо определения функциональных классов, важным является также определение качества жизни у пациентов с ЮИА [6]. Чтобы оценить субъективно качество жизни, измерить функциональную способность к самообслуживанию, были разработаны различные оценочные шкалы, например Juvenile Arthritis Functionality Scale (JAFS, Filocamo et al., 2007), Juvenile Arthritis Self-Report Index (JASI), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQI), Generic Core Scales (Varni et al., 2002), Pediatric Rheumatology Quality of Life Scale (PRQL, Filocamo et al., 2010) и другие. Наиболее часто используемым инструментом для измерения функциональной способности к самообслуживанию является оценка по анкете CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire). Она содержит 30 вопросов по 8 сферам повседневной жизни (уход за собой, одевание, еда, прогулки, активность). В каждой сфере деятельности пациент (либо родители) самостоятельно отвечает при помощи четырех категорий ответов: 0 – возможно без проблем; 1 – немного сложно; 2 – очень сложно; 3 – невозможно. Функциональный индекс является средним значением для 8 функциональных сфер жизни и может принимать значения от 0 (без ограничений) до 3 (максимум ограничений). Значения 0,125, 0,625 и 1,75 означают легкое, умеренно легкое и тяжелое ограничение функциональной активности [6].

На современном этапе активность заболевания можно определить при помощи шкалы JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score). Она позволяет оценивать текущую активность заболевания у отдельного пациента. Рассчитывается сумма четырех составляющих шкалы в зависимости от количества суставов и может иметь значения между 0–101, 0–57, 0–40 [7]. Используются предельные значения для характеристики определенной стадии заболевания. Так, предельное значение JADAS для неактивного заболевания имеет значение 1, для минимальной активности заболевания – 2 для олигоартрита или 3,8 для полиартрита.

Можно также оценить риск поражения суставных либо внесуставных структур. Для этого используется Juvenile Arthritis Damage Index (JADI) [18]. В настоящее время разработаны две версии: JADI-A для оценки повреждения суставов и JADI-E для оценки внесуставных повреждений. JADI-A позволяет оценить 36 суставов или суставных групп на наличие повреждений

по шкале от 1 до 2 баллов, максимальный балл составляет 72. JADI-E содержит 13 пунктов в 5 различных органах и системах, каждый пункт оценивается от 0 до 1 балла в зависимости от отсутствия либо наличия повреждений соответственно, исключение составляет поражение глаз, оно оценивается от 0 до 3 баллов (3 балла соответствует развитию слепоты). Максимальный общий балл составляет 17.

Целью терапии ЮИА является обеспечение сохранения максимальной возможной функциональности и качества жизни пациента. В терапии ЮИА используются различные группы препаратов: нестероидные противовоспалительные, глюкокортикостероиды (как системно, так и место- интрасуставно), базисные противоревматические препараты (метотрексат), генно-инженерные биологические препараты (этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб) [19].

### Системная красная волчанка

Другим частым заболеванием является системная красная волчанка (СКВ). Заболевание впервые научно описано в 1828 году, когда французский врач-дерматолог Biett описал кожные признаки СКВ. Спустя 45 лет другой врач-дерматолог Kaposhi отметил, что у некоторых пациентов, кроме кожных проявлений заболевания, имеются симптомы поражения и внутренних органов. В 1890 году английский врач W. Oslier обнаружил, что СКВ может протекать без поражения кожи. Возможность более точно подтвердить заболевание появилась только в 1948 году, после того как английский врач W. Hargraves обнаружил в крови LE-клетки, представляющие собой зрелые нейтрофилы, в цитоплазме которых при микроскопическом исследовании обнаруживаются круглые или овальные включения в виде гомогенных аморфных масс. Эти включения представляют собой осколки ядер других клеток. Это открытие имело важное значение: оно послужило поводом к изучению патогенеза заболевания. Доказательством аутоиммунной природы заболевания является тот факт, что в 1954 году в крови пациентов с СКВ были выявлены определенные антитела, которые действовали против собственных клеток организма.

Распространенность СКВ в Европе и Северной Америке составляет около 40 на 100 000 человек, в эту группу включены дети и взрослые. У женщин детородного возраста вероятность развития заболевания почти в 10 раз выше по сравнению с мужчинами [19].

Распространенность среди детей значительно меньше и составляет около 5–10 на 100 000. СКВ редко дебютирует у детей в дошкольном возрасте, подъем заболеваемости отмечается с возраста 8–9 лет, пик приходится на 14–25 лет. Согласно эпидемиологическому исследованию, проведенному в 1991 году в США, показатели распространенности в возрастной

группе 10–20 лет составляют 20 случаев на 100 000 среди американок африканского происхождения, 13 на 100 000 среди американок латиноамериканского происхождения. В Германии, по состоянию на 2010 год, зарегистрировано 8800 пациентов с СКВ, из них 2500 детей. Среднее время дебюта заболевания у пациентов – 12 лет, из них только 23 % – лица мужского пола [19].

СКВ – системное заболевание соединительной ткани, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение регуляции иммунной системы, прежде всего В-лимфоцитов, определяющее синтез специфических антител и иммунных комплексов к антигенам ядер собственных клеток организма с последующим развитием иммунного воспаления. Этиология СКВ по настоящее время остается неясной. Предполагается роль различных факторов. По данным Wakeland et al. имеются доказательства связи с СКВ трех семейств генов: HLA, системы комплемента и семейства рецепторов FCγ [20]. О влиянии наследственного фактора свидетельствует высокая частота развития СКВ в семьях больных: носительство HLA-DR2 или HLA-DR3 повышает риск развития СКВ в 2–3 раза, а наличие гаплотипов HLA-A1, B8, DR3 определяет 10-кратное повышение риска развития СКВ у представителей европеоидной расы. Давно известна предрасположенность к СКВ при дефиците факторов системы комплемента. Дефицит C2 часто связан с возникновением СКВ, а редкий дефицит C1q сопровождается тяжелым, агрессивным течением СКВ. Функция рецепторов FCγ заключается в связывании антител IgG и иммунных комплексов и последующем их удалении. Предположительно наличие аллелей FCγRIIa и FCγRIIIa связано с развитием СКВ [14]. Имеется ассоциация СКВ с генами, которые обнаруживаются и при других ревматических заболеваниях (например, STAT4 и PTPN22, играющие роль в развитии ревматоидного артрита). По результатам последних исследований обнаружены новые гены, а также их комбинации, которые имеют связь с развитием СКВ, это NIP1, PRDM1, JAZF1, TLR7, FCGR3B. Помимо этого, число копий гена TLR7 играет роль в дебюте заболевания в детском возрасте [9].

Высока роль эпигенетических факторов. Регулирование экспрессии генов достигается за счет связывания факторов транскрипции с ДНК и последующего метилирования ДНК и модификации белков гистонов. По данным Ballestar et al. имеется гипометилирование некоторых генов, которые играют роль в патогенезе СКВ (ITGAL, CD40LG, CD70, PPP2CA) [4].

Большое количество генов, ассоциированных с иммунными реакциями, могут в различной степени вызывать аутоиммунный ответ – ведущее патогенетическое звено заболевания. Данные гены относятся к разным группам. Одна группа генов кодирует белки, участвующие в апоптозе, например, Fas-белок, Bcl-2.

Другая группа генов кодирует белки и цитокины сигнальной передачи – интерферон- $\alpha$ , ИЛ-2, CD22. Третья группа представлена генами, участвующими в формировании аутоиммунитета. Она включает белки, которые устраняют иммунные комплексы или антитела к ядерным белкам собственных клеток. К этой группе относятся факторы системы комплемента, рецепторы Fc $\gamma$  [14].

Таким образом, можно предположить, что в основе развития СКВ лежат многочисленные генетические нарушения.

Среди факторов, играющих роль в развитии СКВ, кроме генетических причин, следует отметить гормональную составляющую (активность заболевания повышается во время беременности и в послеродовом периоде), избыточную инсоляцию (изменяет антигенные свойства ДНК клеток кожи, высвобождает интерлейкины (ИЛ) 1, 3, 6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), способствуя развитию локального воспаления). Имеется ряд теорий о возможной роли некоторых вирусов в развитии аутоиммунного процесса [17].

При СКВ нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам в дальнейшем приводит к развитию аутоиммунного воспаления с продукцией аутоантител В-клетками, в первую очередь к хроматину ДНК (нуклеосоме), его отдельным компонентам, нативной ДНК и гистонам. Согласно исследованию М. Odendahl (2000), В-клетки при СКВ, которые продуцируют антитела против ядерных клеток, клонально размножаются, в то же время В-клетки, которые не контактировали с антигенами собственных клеток, уменьшаются, стимулируется передача сигнала через рецепторы В-клеток, как при Т-клеточно-зависимом иммунном ответе [15]. Прослеживается корреляция активности заболевания с количеством В-клеток, продуцирующих аутоантитела. В дальнейшем происходит иммунная реакция, приводящая к потере иммунологической толерантности.

Следует отметить, что патологоанатомические изменения при СКВ разнообразны [1]. Первично происходит изменение сосудов микроциркуляторного русла с возникновением артериолитов, капилляритов, венулитов. Далее васкулит вызывает вторичные изменения – от формирования фибриноида до некроза. Наиболее яркие и выраженные изменения развиваются в рыхлой соединительной ткани (подкожной, суставной, межмышечной) и в стенках сосудов. А. В. Струков выделил 5 групп изменений при СКВ. К 1 группе относятся некротические и дистрофические изменения в соединительной ткани, особенностью является высокое содержание ядерного белка и хроматина в фибриноиде. Вторая группа характеризуется межклеточным воспалением всех органов, в том числе и нервной системы, с вовлечением в процесс микроциркуляторного русла и формированием капилляритов, артериолитов, венулитов. Клиническим проявлением данной группы изме-

нений является полисерозит. К третьей группе относятся склеротические изменения – исход изменений первой и второй групп. Микроскопически выявляется характерный признак СКВ – периартериальный «луковичный» некроз в селезенке. Четвертую группу изменений составляют очаги скопления лимфоцитов, плазматических клеток в селезенке, лимфатических узлах, костном мозге. Микроскопически светло окрашенные ядерные тельца (т. н. гематоксилиновые тельца) относятся к пятой группе изменений. Появление ядерных телец связано с гибелью клеток. В дальнейшем происходит фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами и образуются характерные для СКВ волчаночные клетки. Данные клетки могут быть обнаружены в стенке сосудов, лимфатических узлах, костном мозге, селезенке.

Согласно данным, полученным S. M. Benseler, B. Bader-Meunier, T. Lee, клинические проявления СКВ у детей могут быть разнообразны и поражать любой орган [3, 5, 13]:

- а) астенический синдром, дефицит массы тела, 80–90 %;
- б) поражение кожи и слизистых оболочек, 70–90 % (в 30–40 % случаев наблюдается повышенная светочувствительность);
- с) поражение опорно-двигательной и мышечной систем, 60–80 %;
- д) формирование нефрита, 50–80 %;
- е) гипертермический синдром, 50–70 %;
- ф) изменения в периферической крови, 50–70 %;
- г) гепатоспленомегалия 30–40 %;
- h) поражение желудочно-кишечного тракта, ~30 %;
- и) поражение ЦНС, 20–40 %;
- j) поражение легких, 20–40 %;
- к) поражение сердца, 10–30 %.

Среди поражений кожи и слизистых оболочек выделяют [5, 13]:

- а) сыпь по типу «бабочки», 30–50 %;
- б) очаговая или диффузная алопеция, 10–40 %;
- с) афтозный стоматит, 10–30 %;
- д) васкулит, капиллярит, 10–25 %;
- е) симптом Рейно, 10–15 %;
- ф) дискоидная экзантема, 5–10 %;
- г) околоногтевая эритема, ~10 %.

В клинической практике широко используется классификация СКВ под редакцией В. А. Насоновой [1]. В классификации учитываются характер течения заболевания и его активность. В зависимости от начала заболевания, наличия генерализации процесса, клинической картины, прогрессирования заболевания выделяют следующие характеры течения:

- острый, характеризуется острым началом, генерализацией процесса с полисиндромной клинической картиной, часто неблагоприятным исходом;
- подострый, начало постепенное, характерна поздняя генерализация, волнообразное течение и более благоприятный прогноз;

– первично-хронический, начало моносиндромное, поздняя генерализация с малосимптомной клинической картиной, благоприятный прогноз.

Диагностические критерии СКВ основаны на пересмотренных критериях классификации Американского колледжа ревматологии (ACR) 1997 г. [19]. Обычно диагноз СКВ требует 4 из 11 критериев, включая один клинический критерий и один иммунологический или наличие люпус-нефрита с наличием антинуклеарных антител (ANA) или антител к двухцепочечной ДНК (анти-dsДНК).

Выделяют три степени активности: 1 (низкую), 2 (умеренную) и 3 (высокую) [3]. При активности 1 (низкой) степени общее состояние не нарушено, нет изменений в лабораторных показателях, клинически выявляется кожный и суставной синдромы. При 2 (умеренной) степени активности выявляется субфебрильная лихорадка, имеются признаки поражения различных органов, наблюдаются полиартралгии либо полиартрит, дерматит, нефрит без нефротического синдрома, миокардит. Характерно умеренное повышение СОЭ до 25–45 мм/ч, определяются АНФ, АТ к ДНК, ЦИК, LE-клетки в умеренных титрах. При 3 (высокой) степени активности отмечается фебрильная лихорадка, поражение внутренних органов, ЦНС, кожи, слизистых оболочек, опорно-двигательного аппарата. Характерны выраженные изменения лабораторных показателей.

Для определения тактики терапии пациента, оценки активности заболевания используются балльные шкалы SELENA-SLEDAI (Selena Modification – Systemic Lupus Erythematosus Disease Index Activity) [19]. Проводится оценка выраженности клинических показателей у пациента в течение 10 дней, предшествующих осмотру, интерпретируется суммарный балл согласно классификации степени активности СКВ:

а) очень высокая активность – IV (20 баллов и выше);

б) высокая активность – (11–19 баллов);

с) умеренная активность – (6–10 баллов);

д) минимальная активность – (1–5 баллов);

е) отсутствие активности – 0 баллов.

Основные цели терапии СКВ – снижение активности процесса, достижение ремиссии у пациента. В терапии СКВ применяются различные группы иммуносупрессивных препаратов: глюкокортикостероиды, циклоспорин А, азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, гидроксихлорохин [1].

## Литература

1. Самсыгина, Г. А., Щербак М. Ю. Кардиология и ревматология детского возраста. – М.: ИД Медпрактика-М, 2004. – 744 с.
2. Струков, А. И., Серов В. В. Патологическая анатомия: учебник. 5-е изд. – М.: Литтера, 2010. – 880 с., ил.
3. Bader-Meunier, B., Armengaud J. B., Haddad E. et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus:

a French multicenter study // J Pediatr. – 2005. – Vol. 146. – P. 648.

4. Ballestar, E., Esteller M., Richardson B. C. The epigenetic face of systemic lupus erythematosus // J Immunol. – 2006. – Vol. 176. – P. 7143–7147.

5. Benseler, S. M., Silverman E. D. Systemic lupus erythematosus // Ped Clin North Am. – 2005. – Vol. 52. – P. 443–467.

6. Consolaro, A., Braccioli G., Ruperto N. et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: Defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score // Arthritis Rheum. – Vol. 64, № 7. – P. 2366–2374.

7. Consolaro, A., Ruperto N., Bazzo A. et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Rheum (Arthritis Care Res). – 2009. – Vol. 61, № 5. – P. 658–666.

8. Danner, S., Sordet C., Terzic J. et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France // J Rheumatol. – 2006. – Vol. 33, № 7. – P. 1377–1381.

9. Garcia-Ortiz, H., Velázquez-Cruz R., Espinosa-Rosales F. et al. Association of TLR7 copy number variation with susceptibility to childhood-onset systemic lupus erythematosus in Mexican population // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 1861–1865.

10. Hermann, G., Thon A., Mönkemöller K. et al. Comorbidity of type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis // J Pediatr. – 2015. – Vol. 166, № 4. – P. 930–935.

11. Kaipiainen-Seppänen, O., Savolainen A. Changes in the incidence of juvenile rheumatoid arthritis in Finland // Rheumatology (Oxford). – 2001. – Vol. 40(8). P. 928–932.

12. Koskull, S., Truckenbrodt H., Holle R. et al. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: A prospective study // Ann Rheum Dis. – 2001. – Vol. 60. – P. 940–945.

13. Lee, T., von Scheven E., Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents // Curr Opin Rheumatol. – 2001. – Vol. 13. – P. 415–421.

14. Niederer, H. A., Clatworthy M. R., Willcocks L. C. et al. FcγRIIb, FcγRIIb, and systemic lupus erythematosus // Ann N Y Acad Sci. – 2010. – Vol. 1183. – P. 69–88.

15. Odendahl, M., Jacobi A., Hansen A. et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus // J Immunol. – 2000. – Vol. 165. – P. 5970–5979.

16. Prahalad, S. A., Glass D. N. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis // Pediatr Rheumatol Online J. – 2008. – Vol. 21. – P. 6–11.

17. Rozenblyum, E. V., Levy D. M., Allen U. et al. Cytomegalovirus in pediatric systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical manifestations // Lupus. – 2015. – Vol. 24. – P. 730.

18. Viola, S., Felici E., Magni-Manzoni S. et al. Development and validation of a clinical index assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis // Arthritis & Rheumatism. – 2005. – Vol. 42, № 7. – P. 2092–2102.

19. Wagner, N., Denneker G. Pädiatrische Rheumatologie. 2 Auflage. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014. – P. 564.

20. Wakeland, E. K., Liu K., Graham R. R. et al. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus // Immunity. – 2001. – Vol. 15. – P. 397–408.

## References

1. Samsygina, G. A., Shcherbakova M. Yu. Pediatric cardiology and rheumatology. – M.: ID Medpraktika-M, 2004. – 744 p.
2. Strukov, A. I., Serov V. V. Pathological anatomy: textbook. 5th edition. – M.: Litter, 2010. – 880 p., ill.
3. Bader-Meunier, B., Armengaud J. B., Haddad E. et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study // J Pediatr. – 2005. – Vol. 146. – P. 648.
4. Ballestar, E., Esteller M., Richardson B. C. The epigenetic face of systemic lupus erythematosus // J Immunol. – 2006. – Vol. 176. – P. 7143–7147.

5. Benseleer, S. M, Silverman E. D. Systemic lupus erythematosus // *Ped Clin North Am.* – 2005. – Vol. 52. – P. 443–467.
6. Consolaro, A., Bracciolini G., Ruperto N. et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: Defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score // *Arthritis Rheum.* – Vol. 64, № 7. – P. 2366–2374.
7. Consolaro, A., Ruperto N., Bazzo A. et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* – 2009. – Vol. 61, № 5. – P. 658–666.
8. Danner, S., Sordet C., Terzic J. et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France // *J Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33, № 7. – P. 1377–1381.
9. García-Ortiz, H., Velázquez-Cruz R., Espinosa-Rosales F. et al. Association of TLR7 copy number variation with susceptibility to childhood-onset systemic lupus erythematosus in Mexican population // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1861–1865.
10. Hermann, G., Thon A., Mönkemöller K. et al. Comorbidity of type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis // *J Pediatr.* – 2015. – Vol. 166, № 4. – P. 930–935.
11. Kaipiainen-Seppänen, O., Savolainen A. Changes in the incidence of juvenile rheumatoid arthritis in Finland // *Rheumatology (Oxford).* – 2001. – Vol. 40(8). P. 928–932.
12. Koskull, S., Truckenbrodt H., Holle R. et al. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: A prospective study // *Ann Rheum Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 940–945.
13. Lee, T., von Scheven E., Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents // *Curr Opin Rheumatol.* – 2001. – Vol. 13. – P. 415–421.
14. Niederer, H. A., Clatworthy M. R., Willcocks L. C. et al. FcγRIIb, FcγRIIb, and systemic lupus erythematosus // *Ann N Y Acad Sci.* – 2010. – Vol. 1183. – P. 69–88.
15. Odendahl, M., Jacobi A., Hansen A. et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus // *J Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 5970–5979.
16. Prahalad, S. A., Glass D. N. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2008. – Vol. 21. – P. 6–11.
17. Rozenblyum, E. V., Levy D. M., Allen U. et al. Cytomegalovirus in pediatric systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical manifestations // *Lupus.* – 2015. – Vol. 24. – P. 730.
18. Viola, S., Felici E., Magni-Manzoni S. et al. Development and validation of a clinical index assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis & Rheumatism.* – 2005. – Vol. 42, № 7. – P. 2092–2102.
19. Wagner, N., Denneker G. *Pädiatrische Rheumatologie.* 2 Auflage. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014. – P. 564.
20. Wakeland, E. K., Liu K., Graham R. R. et al. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus // *Immunity.* – 2001. – Vol. 15. – P. 397–408.

Поступила 29.11.2021 г.

А. И. Алешкевич<sup>1</sup>, Н. А. Мартусевич<sup>1</sup>, Т. В. Бондарь<sup>2</sup>

## ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РАННИХ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ СТАДИЙ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,  
УЗ «Минская областная клиническая больница»<sup>2</sup>

*В статье представлены результаты клинических исследований пациентов с остеоартрозом коленного сустава на ранних (0–1) рентгенологических стадиях. В качестве значимых факторов риска возникновения остеоартроза установлены избыточная масса тела и ожирение, которые были выявлены почти у половины пациентов. Среди факторов, способных оказать влияние на развитие заболевания, большой удельный вес имели наследственность по раннему остеоартрозу и поперечное плоскостопие, из клинических проявлений – кратковременные эпизоды боли при перегрузке суставов, дискомфорт при спуске/подъеме по лестнице, а также различные комбинации симптомов: скованность в начале движения с болью в положении «на корточках».*

**Ключевые слова:** остеоартроз, остеоартрит, ОА, коленный сустав, рентгенография, факторы риска ОА.

A. I. Aleshkevich, N. A. Martusevich, T. V. Bondar

## RISK FACTORS AND FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF EARLY X-RAY STAGES OF KNEE OSTEOARTHRITIS

*The article presents the results of clinical studies of patients with osteoarthritis of the knee joint at early radiological stages. Overweight and obesity were identified as significant risk factors for the development of osteoarthritis, which were identified in almost half of the patients. Among the factors capable of influencing the development of the disease, heredity for early osteoarthritis and transverse flat feet were significant. The most frequent clinical manifestations were short-term episodes of pain with overload of joints, discomfort when going down / upstairs, as well as various combinations of symptoms: stiffness at the beginning of movement with pain in the “squatting position”.*

**Key words:** osteoarthritis, OA, knee joint, X-ray diagnosis, risk factors for OA.

Остеоартроз (остеоартрит, ОА) – прогрессирующее заболевание суставов, основными проявлениями которого являются боль, отек, скованность, нарушение функции и др. [10, 12]. В настоящее время ОА рассматривается как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, имеющих сходные биологические, морфологические и клинические исходы, в основе развития и прогрессирования которого лежит поражение всех компонентов сустава, прежде всего суставного хряща, а также субхондральной кости, связок, капсулы, синовиальной мембраны и периапарткулярных мышц [3, 8, 9].

Из всех групп суставов при ОА наиболее часто поражаются коленные суставы, что составляет около 10 % населения старше 55 лет, среди них у 25 % развиваются выраженные нарушения функциональной активности. Высокая инвалидизация пациентов с ОА

коленных суставов является причиной того, что частота артропластических операций среди пациентов старше 65 лет в Европе составляет 0,5–0,7 на 1000 населения [2, 7, 14]. Таким образом, ОА представляет важную социально-экономическую проблему.

Причина неэффективности лечебных мероприятий данного заболевания часто связана с несвоевременным, поздним обращением пациентов к врачу, когда уже развивается стойкий болевой синдром и имеются четко определяемые рентгенологические признаки ОА. В этой ситуации остановить или хотя бы замедлить прогрессирование заболевания зачастую не представляется возможным. С этих позиций важное значение имеет диагностика патологического процесса на начальной стадии (0–1 рентгенологической стадии). Поэтому длительно сохраняющиеся неприятные ощущения в области сустава (не только боль,

но и чувство скованности, тугоподвижности, нестабильности) должны вызвать настороженность в плане возможности развития раннего остеоартроза.

Рентгенография до настоящего времени играет основную роль в диагностике ОА коленного сустава. Это связано с доступностью данного метода, простотой исследования, экономичностью и сложившимися общеизвестными критериями диагностики [1, 11].

С другой стороны, рентгенографический метод исследования не является достаточно чувствительным для выявления ранней стадии остеоартрита, в связи с чем у некоторых пациентов, не имеющих соответствующих рентгенологических изменений, появившийся болевой синдром нередко вызывает диагностические трудности. Напротив, при наличии у пациентов только рентгенологических признаков дегенеративно-дистрофических изменений суставных тканей без каких-либо анамнестических и клинических проявлений формулировать диагноз ОА не корректно, поскольку обычно возрастные изменения в хрящевой и костной ткани могут характеризоваться аналогичной рентгенологической картиной.

В связи с этим рядом исследователей было предложено объединить клинические проявления заболевания с данными инструментальных методов диагностики, в первую очередь с результатами рентгенографии, для последующего анализа на предмет выявления остеоартроза [4–6].

В свою очередь, данный подход имел бы более весомое значение для ранней диагностики заболевания путем создания групп риска пациентов по раннему ОА с учетом определенных факторов риска и знания особенностей клинических проявлений ранних стадий заболевания.

**Целью** нашего исследования было выявление наиболее значимых факторов риска развития остеоартроза коленного сустава, способных оказать влияние на развитие заболевания, и установление наиболее частых клинических проявлений ранних (0–1) рентгенологических стадий остеоартроза.

## Материал и методы

Для формирования группы исследования было проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 120 пациентов в возрасте 30–60 лет.

Критериями включения было наличие у пациентов клиничко-анамнестических характеристик, соответствующих предварительным критериям рОА (Alberto Migliore, 2017), которые были разработаны для амбулаторно-поликлинического звена оказания терапевтической помощи. У лиц старше 30–35 лет оценивалось наличие следующих жалоб:

- один-три эпизода боли в коленных суставах в год;
- дискомфорт/боль при спуске/подъеме по лестнице;
- дискомфорт при стоянии на коленях;

– скованность в суставах при продолжительном сидении;

– и рентгенологическая картина, соответствующая 0–1 стадиям по классификации Kellgren-Lawrens [11].

Критериями исключения явились следующие факторы: наличие в анамнезе травм коленных суставов сроком менее 6 месяцев; 2 и выше рентгенологические стадии гонартроза, выявленные при рентгенографии коленных суставов; отсутствие возможности динамического наблюдения.

При изучении анамнеза заболевания, жалоб, проведении объективного осмотра и выполнении рентгенографического исследования из исследования были 53 пациента. У 64,2 % ( $n = 34$ ) была обнаружена развернутая стадия гонартроза, соответствующая 2–3 рентгенологическим стадиям; в 11,3 % ( $n = 6$ ) при тщательном сборе анамнеза выявлена травма суставов, сроком менее 6 месяцев и в 24,5 % ( $n = 13$ ) пациенты не имели возможности динамического наблюдения.

В итоге в группу исследования (основную группу) вошли 67 пациентов, имеющих клинические проявления ОА, 0–1 рентгенологическую стадию гонартроза и изменения при ультразвуковом исследовании суставов и/или магнитно-резонансном исследовании.

Группу контроля составили 30 условно здоровых лиц, средний возраст пациентов группы контроля на момент включения в исследование составил  $40,2 \pm 6,3$  лет, в основной группе –  $41,5 \pm 8,6$  лет, что подтверждает факт значительного омоложения остеоартрита в последние годы. В исследовании преобладали лица женского пола: их удельный вес в основной группе составил 67,2 % ( $n = 45$ ); доля лиц мужского пола составила 32,8 % ( $n = 22$ ). Контрольная группа по половым и возрастным характеристикам соответствовала исследуемой группе.

Основные характеристики групп исследования и контроля представлены в таблице 1.

Таблица 1. Половозрастная характеристика пациентов группы исследования и контроля

| Показатель         | Группа исследования ( $n = 67$ ) | Группа контроля ( $n = 30$ ) |
|--------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Возраст, лет       | $41,5 \pm 8,6$                   | $40,2 \pm 6,3$               |
| Пол, м/ж, (абс), % | 22/45 (32,8/67,2)                | 10/20 (34/66)                |

Всем пациентам группы исследования и контроля проводилось клиническое обследование с изучением характера жалоб, анамнеза развития заболевания, наследственного анамнеза, анамнеза жизни; выполнялось объективное обследование с исследованием артрологического статуса. Оценка боли по ВАШ, опросники и шкалы WOMAC, KOC не применялись с учетом низкого уровня болевого синдрома и отсутствия нарушения функции коленного сустава.

При сборе анамнеза уточняли наличие сопутствующих заболеваний/состояний, вредных привычек, ко-

торые повышали вероятность развития ОА в группах с наличием невыраженного болевого синдрома. К ним относились: курение; отягощенная по ОА наследственность; артериальная гипертензия; сахарный диабет; остеоартроз других суставов, избыточная масса тела или ожирение, травма коленного сустава в анамнезе (>6 мес. назад). Дополнительное клиническое обследование включало уточнение наличия/отсутствия особенностей костно-суставной системы, имеющих отношение к риску развития ОА: асимметричность длины нижних конечностей; наличие гипермобильности с ретрофлексией более 15 градусов; поперечное плоскостопие, Х-образная / О-образная конфигурация нижних конечностей.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного пакета STATISTICA 10.0 с использованием методов описательной и непараметрической статистики.

### Результаты проведенного исследования

Результаты анализа частоты встречаемости сопутствующих заболеваний и состояний, а также факторов, способных оказать влияние на развитие раннего ОА у пациентов с ранней стадией заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 2. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний, состояний и факторов риска развития раннего ОА

| Показатель                                      | Группа исследования (n = 67) | Группа контроля (n = 30) |
|-------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| ИМТ менее 25 кг/м <sup>2</sup> , % (абс)        | 50,7 (34)                    | 53,3 (16)                |
| ИМТ 25–30 кг/м <sup>2</sup> , % (абс)           | 25,3 (17)                    | 30,0 (9)                 |
| ИМТ более 30 кг/м <sup>2</sup> , % (абс)        | 23,8 (16)                    | 16,7 (5)                 |
| Артериальная гипертензия, % (абс)               | 11,9 (8)                     | 3,3 (1)                  |
| Сахарный диабет, % (абс)                        | 2,9 (2)                      | 0                        |
| Наследственность по раннему ОА, % (абс)         | 31,3 (21)                    | 13,3 (4)                 |
| Разная длина нижних конечностей, % (абс)        | 1,5 (1)                      | 0                        |
| Гипермобильность, % (абс)                       | 8,9 (6)                      | 10,0 (3)                 |
| Хруст в суставах, % (абс)                       | 17,9 (12)                    | 30,0 (9)                 |
| Поперечное плоскостопие, % (абс)                | 29,8 (20)                    | 20,0 (6)                 |
| Х-образная/О-образная конфигурация ног, % (абс) | 10,4 (7)                     | 0                        |

Избыточная масса тела и ожирение являются значимыми факторами риска развития остеоартроза коленных суставов. В группе исследования нормальная масса тела была выявлена у 50,7 % пациентов, избыточная масса тела – у 23,3 %; ожирение – у 23,9 % пациентов, т. е. воздействие значимых факторов риска развития ОА (избыточная масса тела и ожирение) было выявлено практически у половины пациентов.

Среди исследуемых факторов, способных оказать влияние на развитие заболевания, значимый удельный вес составили: наследственность по раннему остеоартриту (31,3 %), поперечное плоскостопие (29,8 %).

Гипермобильность, хруст в суставах, Х- и О-образная деформация конечностей, сахарный диабет, артериальная гипертензия, разная длина конечностей, встречались в значительно меньшем проценте случаев.

Ранняя стадия ОА проявляется стертой клинической симптоматикой. Нами был проведен анализ клинических проявлений раннего ОА. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Основные клинические проявления раннего ОА

| Показатель                                             | Группа исследования (n = 67) |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|
| Боль в суставе при отсутствии недавней травмы, % (абс) | 68,7 (46)                    |
| Скованность в начале движения, % (абс)                 | 31,3 (21)                    |
| Дискомфорт при спуске/подъеме по лестнице, % (абс)     | 67,1 (45)                    |
| Боль в положении «на корточках», % (абс)               | 64,2 (43)                    |
| Усиление боли при нагрузке, % (абс)                    | 65,7 (44)                    |

Следует отметить, что характерные для развернутой стадии классические симптомы, включающие стартовую боль, боль при спуске по лестнице, после перегрузки сустава, отмечались не у всех пациентов.

Скованность в начале движения отсутствовала в 68,7 % случаев; такой характерный для ОА симптом, как боль при спуске по лестнице не выявлялся у 32,9 % пациентов; боль не усиливалась при перегрузке суставов в 34,3 % случаев.

Таким образом, клинические проявления раннего ОА носят стертый характер, не соответствуют клиническим проявлениям развернутой стадии болезни. Наиболее значимыми являются кратковременные эпизоды боли при перегрузке суставов (65,7 %), дискомфорт при спуске/подъеме по лестнице (67,1 %), а также различные комбинации симптомов: скованности в начале движения совместно с болью в положении «на корточках». Следует отметить, что интенсивность боли, дискомфорта не выражены, вследствие чего пациент редко самостоятельно обращается с вышеуказанными жалобами за врачебной помощью. Выявление данных симптомов необходимо осуществлять целенаправленно в группах лиц, с факторами риска развития заболевания в возрасте 35 и более лет.

### Выводы

1. Избыточная масса тела и ожирение являются значимыми факторами риска развития раннего ОА коленных суставов: в группе исследования избыточная масса тела была определена у 23,3 %; ожирение – у 23,9 % пациентов, всего 47,2 %, т. е. избыточная масса тела и ожирение были выявлены практически у половины пациентов.

2. Среди факторов, способных оказать влияние на развитие заболевания, значительный удельный вес имели наследственность по раннему ОА – 31,3 %, поперечное плоскостопие – 29,8 %.

3. Гипермобильность, хруст в суставах, Х и О-образная деформация конечностей, сахарный диабет, артериальная гипертензия, разная длина конечностей (ассиметрия) встречались в значительно меньшем проценте случаев в исследуемой группе, т. е. данные факторы оказались менее значимыми в развитии раннего ОА коленного сустава.

4. Клинические проявления раннего ОА носят стертый характер, не соответствуют клиническим проявлениям развернутой стадии болезни. Наиболее значимыми являются кратковременные эпизоды боли при перегрузке суставов (65,7 %), дискомфорт при спуске/подъеме по лестнице (67,1 %), а также различные комбинации симптомов: скованности в начале движения совместно с болью в положении «на корточках».

## Литература

1. Алешкевич, А. И. Особенности рентгеновской и ультразвуковой семиотики при начальных стадиях остеоартроза коленного сустава / А. И. Алешкевич, Н. А. Мартусевич, Т. В. Бондарь // Медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 42–47.
2. Беневоленская, Л. И. Эпидемиология ревматических болезней / Л. И. Беневоленская, М. М. Бржезовский. – М., 2012. – 237 с.
3. Берглезов, М. А. Остеоартроз (этиология, патогенез) / М. А. Берглезов, Т. М. Андреева // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2006. – № 4. – С. 79–86.
4. Каратеев, А. Е. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы / А. Е. Каратеев, А. М. Лила // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (1). – С. 70–81.
5. Михайлов, А. Н. Некоторые аспекты этиопатогенеза и клинко-рентгенологической диагностики остеоартроза / А. Н. Михайлов, А. И. Алешкевич // Вести Национальной академии наук. – 2003. – № 1. – С. 5–11.
6. Петров, А. В. Клинико-сонографическая оценка активности у больных остеоартрозом коленных суставов на фоне терапии / А. В. Петров, А. А. Заяева // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (6). – С. 602–606.
7. Сеть, кадры организаций здравоохранения и заболеваемость населения в Республике Беларусь, 2016: стат. бюл. / Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – Минск, 2017. – 52 с.
8. Сорока, Н. Ф. Эпидемиология и факторы риска остеоартроза / Н. Ф. Сорока // Здравоохранение. – 2009. – № 11. – С. 34–38.
9. Чичасова, Н. В. Проблема боли при остеоартрозе / Н. В. Чичасова // Лечащий врач. – 2007. – № 2. – С. 50–56.
10. Goldring, M. B. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis / M. B. Goldring, S. R. Goldring // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1192. – P. 230–237.
11. Kellgren, J. H. Radiological assessment of osteoarthritis / J. H. Kellgren, J. S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. – 1957. – Vol. 16. – P. 496–501.
12. Sellam, J. Osteoarthritis: Pathogenesis, Clinical Aspects and Diagnosis, EULAR Compendium on Rheumatic Diseases / J. Sellam,

G. Herrero-Beaumont, F. Berenbaum // BMJ Publishing Group LTD., Italy. – 2009. – P. 444–463.

13. Zaitseva, E. M. Pathogenesis of osteoarthritis and substantiation of the use of strontium ranelate / E. M. Zaitseva, L. I. Alekseeva, E. L. Nasonov // Rheumatology Science and Practice. – 2013. – № 51 (6). – С. 696–702.

14. Years lived in with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A. D. Flaxman, M. Naghavi [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 2163–2196.

## References

1. Aleshkevich, A. I. Osobennosti rentgenovskoy i ul'trazvukovoy semiotiki pri nachal'nykh stadiyakh osteoartroza kolennogo sustava / A. I. Aleshkevich, N. A. Martusevich, T. V. Bondar' // Meditsinskiy zhurnal. – 2019. – № 2. – S. 42–47.
2. Benevolenskaya, L. I. Epidemiologiya revmaticheskikh bolezney / L. I. Benevolenskaya, M. M. Brzhezovskiy. – M., 2012. – 237 s.
3. Berglezov, M. A. Osteoartroz (etiologiya, patogenez) / M. A. Berglezov, T. M. Andreyeva // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova. – 2006. – № 4. – S. 79–86.
4. Karateyev, A. E. Osteoartrit: sovremennaya klinicheskaya kontseptsiya i nekotoryye perspektivnyye terapevticheskiye podkhody / A. Ye. Karateyev, A. M. Lila // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2018. – № 56 (1). – S. 70–81.
5. Mikhaylov, A. N. Nekotoryye aspekty etiopatogeneza i kliniko-rentgenologicheskoy diagnostiki osteoartroza / A. N. Mikhaylov, A. I. Aleshkevich // Vesti of the National Academy of Sciences. – 2003. – № 1. – S. 5–11.
6. Petrov, A. V. Kliniko-sonograficheskaya otsenka aktivnosti u bol'nykh osteoartrozom kolennykh sustavov na fone terapii / A. V. Petrov, A. A. Zayayeva // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2015. – № 53 (6). – S. 602–606.
7. Set', kadry organizatsiy zdoravookhraneniya i zabolevayemost' naseleniya v Respublike Belarus', 2016: stat. byul. / Natsional'nyy statisticheskiy komitet Respubliki Belarus'. – Minsk, 2017. – 52 s.
8. Soroka, N. F. Epidemiologiya i faktory riska osteoartroza / N. F. Soroka // Zdravookhraneniye. – 2009. – № 11. – S. 34–38.
9. Chichasova, N. V. Problema boli pri osteoartroze / N. V. Chichasova // Lechashchiy vrach. – 2007. – № 2. – S. 50–56.
10. Goldring, M. B. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis / M. B. Goldring, S. R. Goldring // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1192. – P. 230–237.
11. Kellgren, J. H. Radiological assessment of osteoarthritis / J. H. Kellgren, J. S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. – 1957. – Vol. 16. – P. 496–501.
12. Sellam, J. Osteoarthritis: Pathogenesis, Clinical Aspects and Diagnosis, EULAR Compendium on Rheumatic Diseases / J. Sellam, G. Herrero-Beaumont, F. Berenbaum // BMJ Publishing Group LTD., Italy. – 2009. – P. 444–463.
13. Zaitseva, E. M. Pathogenesis of osteoarthritis and substantiation of the use of strontium ranelate / E. M. Zaitseva, L. I. Alekseeva, E. L. Nasonov // Rheumatology Science and Practice. – 2013. – № 51 (6). – С. 696–702.
14. Years lived in with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A. D. Flaxman, M. Naghavi et al. // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 2163–2196.

Поступила 18.11.2021 г.

С. В. Арабей, А. В. Гиндюк

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ РАБОТНИКОВ, ЗАНЯТЫХ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В статье представлены результаты анализа заболеваемости с временной утратой трудоспособности (далее – ВУТ) круглогодичных работников, занятых при производстве противоопухолевых средств.*

*Цель:* изучить динамику и структуру заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников, занятых при производстве противоопухолевых лекарственных средств.

*Материалы и методы.* Для изучения заболеваемости с ВУТ за период с 2015 года по 2019 год сформированы две группы работников (экспонированная – 486 круглогодичных человеко-лет и неэкспонированная – 1458 круглогодичных человеко-лет). Материалом исследования послужили данные 3497 листов учета временной нетрудоспособности за изучаемый период.

*Выводы.* По результатам анализа показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности в экспонированной группе в динамике за изучаемый период обнаружена тенденция к увеличению числа болеющих лиц. Уровень заболеваемости у работающих экспонированной группы оценён как ниже среднего. Установлено, что ведущее место в структуре заболеваемости с ВУТ работников занимают болезни органов дыхания, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, травмы и отравления. Выявлены статистически значимые различия показателей заболеваемости у работников сравниваемых групп по половому признаку, а также установлены возрастные группировки с максимальными и минимальными значениями показателей временной нетрудоспособности.

**Ключевые слова:** условия труда, заболеваемость с временной утратой трудоспособности, противоопухолевые лекарственные средства.

S. V. Arabei, A. V. Hindziuk

## MORBIDITY WITH TEMPORARY DISABILITY OF WORKERS EMPLOYED IN THE PRODUCTION OF ANTITUMOR DRUGS

*The article presents the results of the analysis of the incidence of temporary disability (hereinafter – TD) of year-round workers employed in the production of anticancer drugs.*

*Objectives:* to study the dynamics and structure of morbidity with temporary disability of workers employed in the production of antitumor drugs.

*Materials and methods.* For the study of the incidence with TD for the period from 2015 to 2019, two groups of workers were formed (exposed – 486 year-round person-years and unexposed – 1458 year-round person-years). The material for the study was the data of 3497 sheets of temporary disability for the period under study.

*Conclusion:* According to the results of the analysis of indicators of morbidity with temporary disability in the exposed group in dynamics for the studied period, a tendency to an increase in the number of sick people was found. The level of morbidity among the workers of the exposed group was assessed as below average. It has been established that the leading place in the structure of morbidity with temporary disability of workers is occupied by diseases of the respiratory system, diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, trauma and poisoning. Statistically significant differences in morbidity rates among workers of the compared groups by gender were revealed, and age groups with maximum and minimum values of temporary disability indicators were established.

**Key words.** Working conditions, morbidity with temporary disability, antitumor drugs.

Производство основных фармацевтических продуктов и препаратов является одной из наиболее высокотехнологичных отраслей национальной экономики. Удельный вес данного промышленного производства в общей структуре составляет 1,1 %, а численность работников производства основных фармацевтических продуктов и фармацевтических препаратов в 2020 году составила 11 100 человек [1].

В настоящее время все большее внимание уделяется многоэтапному изучению состояния здоровья работающего населения, предполагающее изучение влияния на него конкретных факторов производственной среды и трудового процесса, с целью создания благоприятных условий жизнедеятельности, минимизации воздействия вредных факторов производственной среды, сохранения и укрепления физического и психического здоровья работников, а также для разработки и реализации мероприятий, направленных на снижение профессиональной и профессионально обусловленной заболеваемости [2–4].

**Цель исследования** – изучить динамику и структуру заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников, занятых при производстве противоопухолевых лекарственных средств.

#### Материал и методы

На основе данных 3497 листов учета временной нетрудоспособности за период с 2015 года по 2019 год выполнен анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности (далее – ВУТ) работников, занятых при производстве противоопухолевых лекарственных средств.

Изучение заболеваемости с ВУТ осуществлялось на двух сформированных группах работников (экспонированная и неэкспонированная). Экспонированная группа (486 круглогодичных человеко-лет) состояла из работников, непосредственно занятых при производстве противоопухолевых средств (аппаратчик широкого профиля химико-фармацевтических препаратов, аппаратчик химводоочистки, дозировщик медицинских препаратов, машинист сублимационной установки и др.). Неэкспонированная (1458 круглогодичных человеко-лет) включала работников отделов заводоуправления, не подвергающихся в результате своей профессиональной деятельности воздействию факторов производственной среды.

Таблица 1. Показатели заболеваемости с ВУТ работников, занятых при производстве противоопухолевых лекарственных средств, за 2015–2019 гг. (на 100 круглогодичных работников)

| Год  | Неэкспонированная группа, $M \pm m$ |             |               | Экспонированная группа, $M \pm m$ |              |                |
|------|-------------------------------------|-------------|---------------|-----------------------------------|--------------|----------------|
|      | б. лица                             | случаи      | дни           | б. лица                           | случаи       | дни            |
| 2015 | 37,7 ± 2,89                         | 62,6 ± 4,72 | 448,4 ± 53,50 | 40,0 ± 5,31                       | 80,0 ± 9,70  | 756,5 ± 164,10 |
| 2016 | 36,5 ± 2,81                         | 59,7 ± 4,51 | 437,5 ± 51,12 | 34,5 ± 6,24                       | 51,7 ± 9,44  | 379,3 ± 99,61  |
| 2017 | 35,2 ± 2,69                         | 62,5 ± 4,46 | 466,0 ± 52,52 | 42,1 ± 4,10                       | 84,8 ± 7,65* | 684,1 ± 113,63 |
| 2018 | 38,7 ± 2,96                         | 72,3 ± 5,17 | 621,4 ± 75,49 | 45,8 ± 4,15                       | 89,6 ± 7,89  | 866,7 ± 144,44 |
| 2019 | 37,9 ± 2,81                         | 65,1 ± 4,67 | 536,2 ± 62,13 | 50,0 ± 6,80                       | 77,8 ± 12,00 | 557,4 ± 151,71 |

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с неэкспонированной группой при  $p < 0,05$ .

Анализ заболеваемости с ВУТ осуществлен в соответствии с МУ № 112-99/11-99 «Углубленный анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности» [5].

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с использованием пакета статистических программ Microsoft Office Excel 2016, Statistica 10. Исходные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин с доверительными интервалами [95 %-ный ДИ]. Различия считали статистически значимыми при 95 % ( $p < 0,05$ ) определении вероятности.

#### Результаты и обсуждение

В ходе исследования, направленного на изучение заболеваемости с ВУТ у работников, занятых при производстве противоопухолевых лекарственных средств, за период с 2015 года по 2019 год установлено, что значение показателя числа случаев временной нетрудоспособности (далее – ВН) составило 80,7 (95 %-ный ДИ 72,67–88,64) случаев ВН, что в соответствии со шкалой оценки показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности Е. Л. Ноткина оценивается как «средний», а показатель числа календарных дней ВН оценивается как «ниже среднего» и составил 700,4 (95 %-ный ДИ 575,87–824,96) календарных дней ВН (таблица 1).

Детальный погодовой анализ случаев и дней ВН отразил следующую динамику: в 2016 году по сравнению с уровнем 2015 года отмечено статистически значимое снижение числа случаев ВН на 35,4 % ( $t = 2,09$ ,  $p < 0,05$ ) и числа дней ВН на 49,9 % ( $t = 1,97$ ,  $p < 0,05$ ). В 2017 году произошёл статистически значимый скачок на 64 % ( $t = 2,72$ ,  $p < 0,05$ ) числа случаев ВН и на 80,4 % ( $t = 2,02$ ,  $p < 0,05$ ) числа дней ВН. Максимальный показатель числа дней и случаев ВН регистрировался в 2018 году (866,7 (95 %-ный ДИ 583,56–1149,78) дней и 89,6 (95 %-ный ДИ 74,12–105,04) случаев), вследствие увеличения показателей на 26,7 % и 5,7 % соответственно по сравнению с предыдущим годом. В 2019 году произошло снижение на 35,7 % числа календарных дней ВН и на 13,2 % числа случаев ВН (рисунок 1).

Анализ временной нетрудоспособности в неэкспонированной группе по годам выявил снижение на 4,6 % числа случаев ВН в 2016 году по сравнению с 2015 годом.



Рисунок 1. Динамика числа случаев временной нетрудоспособности в исследуемых группах за 2015–2019 гг.

В последующие два года наблюдался подъем числа случаев на 4,7 % и на 15,7 %. В 2019 году произошло снижение числа случаев на 10,0 % по сравнению с показателем 2018 года.

Расчет интегрального коэффициента Розенфельда, учитывающего и случаи ВН и дни, установил, что статистически значимых различий между значением данного показателя у экспонируемой группы (Кинт – 237,7) и среднегодового показателя по Республике Беларусь (Кинт – 215,7) не выявлено. Уровень заболеваемости с ВУТ работников неэкспонируемой группы по данному критерию оценен как ниже среднего. При этом сравнение интегральных показателей экспонируемой (Кинт – 237,7) и неэкспонируемой (Кинт – 179,3) групп показало, что данный показатель у экспонируемой группы был статистически значимо выше по сравнению с неэкспонируемой ( $t = 2,97$ ,  $p < 0,01$ ). Уровень заболеваемости с ВУТ работников неэкспонируемой группы оценен как низкий.

Анализ заболеваемости с ВУТ в группах сравнения в зависимости от пола работников показал, что у женщин экспонируемой группы число календарных дней ВН статистически значимо выше на 28,5 % ( $t = 1,98$ ,  $p < 0,01$ ), чем у женщин из неэкспонируемой группы.

У мужчин, входящих в состав экспонируемой группы, все показатели ВН статистически значимо выше по отношению к группе сравнения: число болеющих лиц выше на 42,3 % ( $t = 2,31$ ,  $p < 0,05$ ), число случаев ВН на 71,1 % ( $t = 3,60$ ,  $p < 0,01$ ), а число календарных дней ВН на 90,5 % ( $t = 2,31$ ,  $p < 0,01$ ). Сравнительный анализ заболеваемости по полу в экспонируемой группе позволил установить, что у мужчин число случаев и календарных дней ВН выше, чем у женщин (таблица 2).

В таблице 3 представлены показатели заболеваемости с ВУТ у работников экспонируемой группы в зависимости от возраста, в соответствии с которыми установлено, что максимальные значения показателей ВН (число случаев и дней ВН) регистрировались у работников возрастной категории «30–39 лет». У этой же категории отмечаются статистически значимые отличия по сравнению с неэкспонируемой группой: число болеющих лиц выше в 1,4 раза ( $t = 2,30$ ,  $p < 0,05$ ), число случаев ВН в 1,7 раза ( $t = 3,90$ ,  $p < 0,001$ ), количество календарных дней ВН в 2,0 раза ( $t = 2,60$ ,  $p < 0,05$ ). Далее, по убывающей в зависимости от числа случаев ВН, расположились возрастные категории «50 и более лет», «40–49 лет» и «менее 30 лет».

Таблица 2. Заболеваемость с ВУТ работников, занятых при производстве противоопухолевых лекарственных средств, в зависимости от пола за 2015–2019 гг. (на 100 круглогодичных работников),  $M \pm m$ 

| Группы сравнения  | Мужчины      |               |                 | Женщины     |             |                |
|-------------------|--------------|---------------|-----------------|-------------|-------------|----------------|
|                   | б. лица      | случаи        | дни             | б. лица     | случаи      | дни            |
| Неэкспонированная | 30,0 ± 2,55  | 50,5 ± 3,95   | 431,6 ± 48,03   | 39,0 ± 1,45 | 69,3 ± 2,47 | 519,6 ± 30,85  |
| Экспонированная   | 42,7 ± 4,87* | 86,4 ± 9,16** | 822,3 ± 162,05* | 42,8 ± 2,53 | 79,1 ± 4,54 | 667,6 ± 68,23* |

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с неэкспонированной группой при  $p < 0,05$ ; \*\* – статистически значимые различия по сравнению с неэкспонированной группой  $p < 0,01$ .

Таблица 3. Заболеваемость с ВУТ работников, занятых при производстве противоопухолевых лекарственных средств, в зависимости от возраста за 2015–2019 гг. (на 100 круглогодичных работников),  $M \pm m$ 

| Группы сравнения  | Показатель | Возраст, лет   |                 |                |                |
|-------------------|------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
|                   |            | <30            | 30–39           | 40–49          | >50            |
| Неэкспонированная | б. лица    | 42,5 ± 3,50    | 32,3 ± 2,05     | 36,8 ± 2,83    | 40,9 ± 2,33    |
|                   | случаи     | 68,0 ± 5,83    | 57,1 ± 3,31     | 64,6 ± 4,71    | 70,9 ± 3,98    |
|                   | дни        | 409,0 ± 57,84  | 399,8 ± 35,07   | 581,1 ± 68,13  | 604,9 ± 57,22  |
| Экспонированная   | б. лица    | 36,6 ± 4,55    | 44,1 ± 4,71*    | 45,3 ± 4,60    | 45,8 ± 4,18    |
|                   | случаи     | 67,9 ± 7,78    | 95,5 ± 9,28**   | 78,6 ± 8,20    | 83,1 ± 7,65    |
|                   | дни        | 574,1 ± 108,50 | 809,9 ± 153,75* | 747,9 ± 138,28 | 695,1 ± 116,66 |

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с неэкспонированной группой при  $p < 0,05$ ; \*\* – статистически значимые различия по сравнению с неэкспонированной группой  $p < 0,001$ .

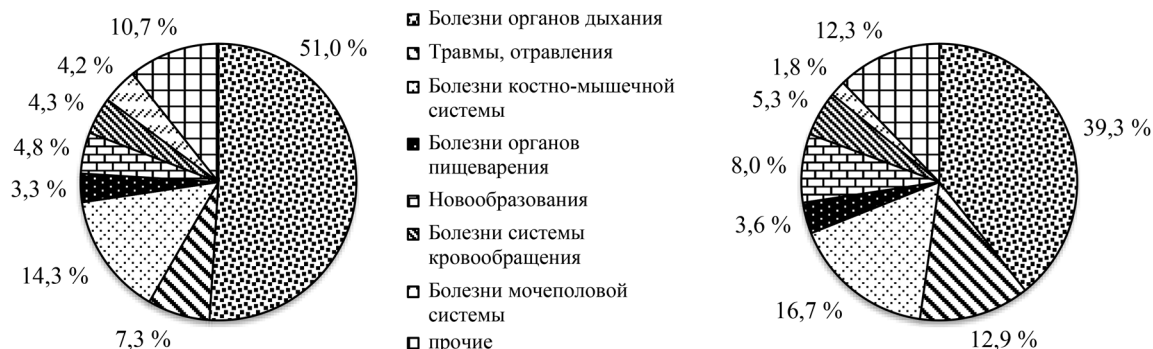


Рисунок 2. Структура случаев (слева) и календарных дней (справа) временной нетрудоспособности в экспонированной группе за 2015–2019 гг. %

В общую структуру заболеваемости с ВУТ у работающих, занятых при производстве противоопухолевых средств, наибольший вклад вносили болезни органов дыхания (51,0 % по случаям и 39,3 % по календарным дням). Основу данной патологии составили острые респираторные инфекции, на долю которых приходится 57,4 % по случаям и 92,6 % по календарным дням, а также другие болезни верхних дыхательных путей (36,2 % по случаям и 5,7 % по дням) (рисунок 2).

На втором месте по показателям болезней расположились болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, удельный вклад которых в общую структуру составил 14,3 % по случаям ВН и 16,7 % по дням ВН. Данный класс заболеваний определяется неврологическими проявлениями поясничного и грудного остеохондроза (69,0 % по случаям и 61,6 % по календарным дням) и неврологическими проявлениями шейного остеохондроза (16,1 % по случаям и 19,5 % по календарным дням). Расчет показателей относительного риска и этиологической доли отразил высокую степень производственной обусловленности болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (ОРмц 2,48 [1,63; 3,76], ЭДмц 59,65 %).

Третье ранговое место пришлось на травмы и отравления (7,3 % по случаям и 12,9 % по календарным дням), преимущественно за счет изолированных переломов и вывихов верхних и нижних конечностей (54,3 % по случаям и 76,9 % по дням), а также изолированных травм мягких тканей верхних и нижних конечностей (30,4 % по случаям и 16,7 % по дням).

Новообразования заняли четвертое место в структуре заболеваемости с удельным весом данной патологии 4,8 % по случаям и 8,0 % по календарным дням. Пятое место – болезни системы кровообращения как по числу случаев ВН (4,3 %), так и по количеству дней ВН (5,3 %). Болезни мочеполовой системы заняли шестое место по числу случаев (4,2 %) и десятое – по календарным дням (1,8 %) (шестое место по количеству календарных дней (3,7 %) пришлось на болезни глаза и его придаточного аппарата). Седьмое ранговое место в структуре заболеваемости, как по случаям, так и по дням, заняли болезни пищеварительной системы (3,3 % и 3,6 % соответственно).

## Выводы

1. Уровень заболеваемости у работников экспонируемой и неэкспонируемой групп за 2015–2019 гг. по значению интегрального коэффициента Розенфельда оценивается как ниже среднего и низкий соответственно.

2. Сравнительный анализ заболеваемости по полу в экспонируемой группе позволил установить, что у мужчин число случаев и календарных дней ВН выше, чем у женщин. При этом у женщин экспонируемой группы число календарных дней ВН статистически значимо выше на 28,5 %, чем у женщин из неэкспонируемой. У мужчин, входящих в состав экспонируемой группы, число болеющих лиц статистически значимо выше на 42,3 % по отношению к группе сравнения, число случаев ВН статистически значимо на 71,1 %, а число календарных дней ВН статистически значимо выше на 90,5 %.

3. Максимальные значения показателей ВН (число случаев и дней ВН) отмечены у работников возрастной категории «30–39 лет». Далее, по убывающей в зависимости от числа случаев ВН, расположились возрастные категории «50 и более лет», «40–49 лет» и «менее 30 лет». Выявлены статистически значимые различия показателей заболеваемости с ВУТ у работников категории «30–39 лет» по сравнению с неэкспонируемой группой: число болеющих лиц выше в 1,4 раза, число случаев ВН – в 1,7 раза, количество календарных дней ВН – в 2,0 раза.

4. Заболеваемость с ВУТ работников, занятых при производстве противоопухолевых лекарственных средств, формируется преимущественно за счет болезней органов дыхания (51,0 % по случаям ВН и 39,3 % по календарным дням ВН), болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (14,3 % по случаям и 16,7 % по дням), травм и отравлений (7,3 % по случаям и 12,9 % по календарным дням).

Полученные результаты исследований и литературные данные по изучаемой проблеме обосновывают необходимость разработки мер профилактики неблагоприятного воздействия факторов производственной среды на здоровье работников, занятых при производстве противоопухолевых средств.

### Литература

1. Численность, заработная плата работников, затраты организаций Республики Беларусь на рабочую силу в 2020 году // Статистический бюллетень. – Минск: Национальный статистический комитет Республики Беларусь, 2021. – 40 с.
2. Евдокимов, В. И. Проблемы инновационных исследований в гигиене / В. И. Евдокимов, В. И. Попов, А. Н. Рут // Гигиена и санитария. – 2015. – № 9. – С. 5–8.
3. Абильтарова, Э. Н. Культура безопасности как один из методов профилактики производственного травматизма // Строительство и техногенная безопасность. – 2018. – № 13 (65). – С. 169–176.
4. Башняк, С. Е. Определение основных направлений охраны труда на предприятии / С. Е. Башняк, В. В. Новиков, И. И. Тесленко // Чрезвычайные ситуации: промышленная и экологическая безопасность. – 2019. – № 2 (38). – С. 19–23.
5. Углубленный анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности работающих: метод. указания / утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, 30 нояб. 1999 г., № 112-9911 // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии. – Минск: Респ. центр гигиены и эпидемиологии, Науч.-исслед. ин-т санитарии и гигиены, 2001. – Т. 8. – С. 79–100.

### References

1. Chislennost', zarabotnaya plata rabotnikov, zatraty organizacij Respubliki Belarus' na rabochuyu silu v 2020 godu // Statisticheskiy byulleten'. – Minsk: Nacional'nyj statisticheskiy komitet Respubliki Belarus'. – 2021. – 40 s.
2. Evdokimov, V. I. Problemy innovacionnyh issledovanij v gigiene / V. I. Evdokimov, V. I. Popov, A. N. Rut // Gigiena i sanitariya. – 2015. – № 9. – S. 5–8.
3. Abil'tarova, E. N. Kul'tura bezopasnosti kak odin iz metodov profilaktiki proizvodstvennogo travmatizma // Stroitel'stvo i tekhnogennaya bezopasnost'. – 2018. – № 13 (65). – S. 169–176.
4. Bashnyak, S. E. Opredelenie osnovnyh napravlenij ohrany truda na predpriyatii / S. E. Bashnyak, V. V. Novikov, I. I. Teslenko // Chrezvychajnye situacii: promyshlennaya i ekologicheskaya bezopasnost'. – 2019. – № 2 (38). – S. 19–23.
5. Uglublennyj analiz zaboлеваemosti s vremennoj utratoj trudospособnosti rabotayushchih: metod. ukazaniya / utv. M-vom zdравоохранeniya Resp. Belarus', 30 novemb. 1999 g., № 112-9911 // Sbornik oficial'nyh dokumentov po medicine truda i proizvodstvennoj sanitarii. – Minsk: Resp. centr gigieny i epidemiologii, Nauch.-issled. in-t sanitarii i gigieny, 2001. – T. 8. – S. 79–100.

Поступила 21.01.2022 г.

О. С. Белугина, О. А. Скугаревский, Н. З. Яговдик, И. Н. Белугина

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПСОРИАЗА: ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТЕКСТ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Псориаз является наиболее распространенным хроническим кожным воспалительным заболеванием. Стресс принято считать одной из причин возникновения и рецидива данной патологии. Субъективное восприятие стресса и индивидуальная способность справляться со стрессом тесно связана с возможностью личности понимать чувства и эмоции (свои и окружающих), способами совладания со стрессом, механизмами психологических защит, стрессоустойчивостью и особенностями исполнительских функций (когнитивной гибкостью).*

*Цель. Изучить степень выраженности психологических и нейропсихологических параметров относительно клинических проявлений псориаза.*

*Материалы и методы. Нами обследовано 67 пациентов с псориазом. Среди методов исследования были выбраны: анамнестический метод, визуально-аналоговая шкала интенсивности зуда, психологические методы (опросник Дж. Маера, П. Сэловея и Д. Карузо, опросник Плутчика-Келлермана-Контэ, опросник Холмса-Раге, опросник способов совладающего поведения по Лазарусу, опросник соматизированных расстройств) и нейропсихологический метод (компьютерная версия Висконсинского теста сортировки карточек).*

*Результаты. Низкий показатель эмоционального интеллекта, использование дезадаптивных копинг-стратегий, примитивных механизмов психологических защит, соматизация, низкая сопротивляемость стрессу и нарушение исполнительских функций увеличивают шансы развития более тяжелой клинической картины у пациентов с псориазом.*

*Заключение. Полученные данные говорят о важности мультидисциплинарного подхода к лечению псориаза (дерматолог, психолог или психотерапевт). Командный подход, возможно, сможет помочь усовершенствовать стратегии раннего вмешательства с целью профилактики, повышения эффективности лечения и предотвращения рецидивов у пациентов с псориазом.*

**Ключевые слова:** Псориаз, клиническая картина, эмоциональный интеллект, копинг-стратегии, механизмы психологической защиты, стрессоустойчивость, соматизация, исполнительские функции, когнитивная гибкость.

O. S. Belugina, O. A. Skugarevsky, N. Z. Jagovdik, I. N. Belugina

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF PSORIASIS: PSYCHOLOGICAL CONSTRUCT

*Psoriasis is the most common chronic inflammatory skin disease. Stress is considered to be one of the causes of this pathology. The subjective perception of stress and the individual's ability to cope with stress are closely related to the person's ability to understand feelings and emotions, coping strategies, psychological defense mechanisms, stress resistance and executive functions (cognitive flexibility).*

*Objective. To study the severity of psychological and neuropsychological parameters in relation to the clinical manifestations of psoriasis.*

*Materials and methods. 67 patients with psoriasis were enrolled in the study. Research methods: anamnesis, Visual Analogue Scale (for itch intensity), The Mayer–Salovey–Caruso Emotional Intelligence Test, Life Style Index, Social Readjustment Rating Scale, The Ways of Coping Checklist, Screening for Somatoform Symptoms and computer version of the Wisconsin Card Sorting Test.*

*Results. Low emotional intelligence, maladaptive coping strategies, primitive psychological defense mechanisms, somatization, low stress resistance and impaired executive functions are increasing the chances of developing a more severe clinical picture in patients with psoriasis.*

*Conclusions. The research findings are indicating the importance of a multidisciplinary treatment approach to psoriasis (dermatologist, psychologist or psychotherapist). Perhaps, team approach can*

*be useful on the early intervention strategies, for treatment improvement and relapse prevention in patients with psoriasis.*

**Key words:** *Psoriasis, clinical manifestation, emotional intelligence, coping-strategies, psychological defense mechanisms, stress resistance, somatization, executive functions, cognitive flexibility.*

**П**сориаз (Psoriasis) – кожная патология, характеризующаяся симметричными папулезными высыпаниями на кожном покрове, слизистых оболочках, придатках кожи и суставах. В некоторых случаях псориаз сопровождается умеренным зудом в области высыпаний (Молочков, 2007). Распространенность псориаза в общей популяции: 0,75–2 % (Сосновский А. Т. и соавт., 2001). Среди данной группы пациентов заболевание ассоциировано с стрессовым событием от 31 до 80 % случаев (Молочков, 2007).

Реакция на стресс обусловлена не только условиями, которые он создает, но и индивидуальной способностью преодолевать стресс: эмоциональным интеллектом (способность идентифицировать и выражать свои чувства; понимать эмоции и намерения свои и окружающих) [1]; механизмами психологической защиты (поведение, связанное со снижением тревожности в стрессовой ситуации); копинг-стратегиями (способность совладать с негативными эмоциями) [2] и исполнительскими функциями (процессы, позволяющие реагировать на тот или иной стимул в ситуации стресса) [6].

У пациентов с псориазом присутствуют сложности с эмоциональной осведомленностью. Также эти пациенты могут использовать малоэффективные (примитивные) механизмы психологических защит и дезадаптивные копинг-стратегии [2]. Помимо этого, есть исследования, подтверждающие нарушения исполнительских функций у пациентов с психосоматической патологией [10]. Таким образом, изучение ассоциированности психологических и нейропсихологических показателей с клиническими проявлениями псориаза представляет большой интерес для современной психодерматологии.

### Цель исследования

Изучить степень выраженности психологических и нейропсихологических параметров относительно клинических проявлений псориаза.

### Материалы и методы

Для участия в одномоментном поперечном исследовании были отобраны 67 пациентов с псориазом (37 (55 %) мужчин и 30 (45 %) женщин) в период обострения, которые находились на лечении в УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» города Минска (переименован в сентябре, 2021: УЗ «Минский городской клинический центр дерматовенерологии») в промежуток с 2018 по 2020 год. Средний возраст в исследуемой группе составил 32,6 лет ( $\pm 9,61$ ).

1. Сила зуда изучалась при помощи «Визуально-аналоговой шкалы», «ВАШ» (“Visual Analog Scale”, VAS). Эта методика представляет собой непрерывную шкалу

в виде горизонтальной линии, на которой нужно отметить степень интенсивности зуда от 0 до 10.

2. Эмоциональный интеллект изучался при помощи опросника Дж. Маера, П. Сэловея и Д. Карузо (“The Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test”, “MSCEIT 2.0”). MSCEIT 2.0 состоит из вербальных заданий, фотографий лиц людей, пейзажей и абстрактных форм при помощи которых изучаются домены эмоционального интеллекта: опытный (способность переживать и классифицировать эмоции) и стратегический (умение рассуждать об эмоциях и использовать эмоции в процессе социального взаимодействия) [4].

3. Механизмы психологической защиты изучались при помощи опросника Плутчика-Келлермана-Конте «Индекс жизненного стиля» (“Life Style Index”, LSI). Опросник состоит из утверждений, которые описывают поведение, реакции и чувства людей в различных ситуациях. Испытуемому в процессе исследования следует согласиться или нет с данными утверждениями. Благодаря данной методике можно выявить механизмы психологической защиты: вытеснение (бессознательное забывание), отрицание (непринятие реальности), регрессия (детская реакция на стресс: плач или обиды), проекция (приписывание своих чувств другому объекту), компенсация (стремление преодолеть недостатки в существующей или иной сфере), замещение (смещение негатива на эмоционально более «слабый» объект), рационализация (стремление оправдать неприятную ситуацию), гиперкомпенсация (форма компенсации при которой человек преуспевает в сфере, где имеется дефект, а также начинает доминировать в ней) и общую напряженность механизмов психологической защиты [5].

4. Уровень стрессоустойчивости и социальной адаптации изучался при помощи опросника Холмса-Пейджа (“The Holmes and Rahe Stress Inventory” или “Social Readjustment Rating Scale”, SRRS). В данном опроснике описаны ситуации, которые могут быть причиной стресса в течение последнего года у испытуемого. Большая сопротивляемость стрессу (менее 150 баллов) характеризуется очень высокой стрессоустойчивостью [8].

5. Копинг-стратегии совладения со стрессом изучались при помощи опросника «Способы совладающего поведения» по Лазарусу (“The Ways of Coping Checklist”, R. S. Lazarus). Данная методика представлена списком утверждений и степенями согласия с ними. Опросник помогает изучить степень выраженности копинг-стратегий: конфронтация (усиление активности для изменения сложившейся ситуации), дистанцирование (сознательное отстранение от проблемы), самоконтроль (контроль над собственными действиями), поиск социальной под-

держки (поиск помощи от окружающих), принятие ответственности (признание проблемы), бегство-избегание (уход от проблемы), планирование решения проблемы (стремление разобраться и решить проблему) и положительная переоценка (сохранение оптимизма) [3].

6. Соматизация изучалась при помощи Опросника соматизированных расстройств ("Screening for Somatic Symptoms", SOMS-2). В этом опроснике представлен список различных соматических жалоб. Испытуемому следует выбрать симптомы, которые его беспокоили течение 2-х последних лет или на данный момент [7].

7. Исполнительские функции изучались при помощи компьютерной версии Висконсинского теста сортировки карточек ("Wisconsin Card Sorting Test", WCST). В процессе исследования испытуемому предъявляются 4 «базовые» карточки и 5-я «опорная» карточка, которая может быть сходна по одному из параметров (категорий) с одной из 4-х карточек: цвет, форма или количество объектов. Участнику исследования следует сопоставить карточки и определить критерий, по которому «опорная» и одна из «базовых» карточек являются сходными. Критерии, по которым «опорная» карточка может быть сходна с одной из «базовых», меняются периодически в процессе выполнения теста.

Параметры для оценки результатов теста: Trials Administered – общее количество предъявляемых карточек (меньшее количество говорит о лучшем результате); Categories Completed – число законченных категорий (большее количество говорит о лучшем результате); Perseverative Errors – персеверативные ошибки. Отражают обстоятельность мышления; Nonperseverative Errors – неперсеверативные ошибки. Ошибки в рамках одной категории; Total Correct – общее количество правильных ответов; Total Errors – общее количество неправильных ответов; Failure to Maintain Set – неспособность удерживать счет. Отражает способность следовать правилам; Distraction Errors – ошибка, возникающая при нарушениях фиксации внимания. Возникает при случайной сортировке карточек; Trial to Complete 1st Category – количество карточек, пройденных тестируемым для завершения первой категории. Связано с способностью обучаться и с сообразительностью [9].

Обработка данных проводилась при помощи статистической платформы Jamovi, версии 1.2.22 для macOS. Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Исходные клинические проявления кожной патологии оценивались методом описательной статистики. Оценка ассоциированности параметров проводилась при помощи таблиц сопряженности:  $\chi^2$  квадрат критерия (The Chi-Square Test of Association) и отношения шансов (ОШ) при достоверности 95 % (ДИ). Для анализа частот в таблице сопряженности, если ожидаемые частоты в ячейках таблицы были  $<5$ , был использован Точный теста Фишера (Fishers exact test). Статистически достоверными считались различия на уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена характеристика клинических проявлений у пациентов с псориазом.

С учетом характера распределения данных для категоризации параметров на «высокую» и «низкую» интенсивность для дистанцирования был выбран 66 перцентиль (%), использование эмоций в решении проблемы было категоризировано по 80 %, принятие ответственности – 80 %, соматизация – 38 %, общая напряженность механизмов психологических защит – 25 %, понимание и анализ эмоций – 35 %, стрессоустойчивость – 65 %, рационализация – 60 %. Общее количество правильных ответов было категоризировано на «большое» и «малое» количество по 61 %. Для категоризации параметров на «длительно» и «не длительно» для длительности заболевания был выбран 60 %, а для последней ремиссии – 60 %. Скорость разрешения процесса была категоризирована на «быстро» и «медленно» по 63 %.

По медиане на «высокую» и «низкую» интенсивность были категоризированы: интенсивность зуда, бегство-избегание, гиперкомпенсация, проекция, отрицание, проекция. Количество госпитализаций было категоризировано на «малое» и «большое».

Прогрессирование заболевания было категоризировано на «быстро» (дни) и «медленно» (недели); поражение суставов, поражение половых органов и складок, поражение открытых участков тела, поражение волосистой части головы, поражение лица, наличие дежурных бляшек были категоризированы, как «есть» и «нет».

Результаты исследования говорят о том, что нарушение эмоциональной осведомленности ассоциировано с сильной интенсивностью зуда и более короткой последней ремиссией.

Использование дезадаптивных копинг стратегий увеличивает шансы в структуре клинических проявлений заболевания более высокой интенсивности зуда, быстрого прогрессирования заболевания, большего количества госпитализаций и поражения половых органов и складок.

Использование примитивных механизмов психологической защиты ассоциировано с большим количеством госпитализаций, поражением суставов, поражением половых органов и складок, поражением открытых участков тела и лица. Сильная напряженность механизмов психологических защит ассоциирована с более длительным течением заболевания, возможно, так как защиты работают «на износ» и не справляются со стрессом [4].

Напряженность механизмов соматизации была ассоциирована с длительным течением заболевания, медленной скоростью разрешения заболевания и наличием дежурных бляшек. Низкая стрессоустойчивость увеличивает шансы поражения суставов.

Нарушение исполнительских функций увеличивает шансы поражения волосистой части головы.

В таблице 2 представлен вклад степени выраженности нейropsychологических и психологических параметров в клинические проявления псориаза.

Таблица 1. Характеристика клинических проявлений у пациентов с псориазом

| Параметр                                                |                                       | Всего, n = 67<br>(53,2 %) | Мужчины, n = 37<br>(55 %) | Женщины, n = 30<br>(45 %) |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Наследственность, кожная патология n (%)                | Да                                    | 22 (33 %)                 | 10 (45 %)                 | 12 (55 %)                 |
|                                                         | Нет                                   | 45 (67 %)                 | 27 (60 %)                 | 18 (40 %)                 |
| Сроки прогрессирования n (%)                            | Быстро                                | 18 (27 %)                 | 8 (44 %)                  | 10 (56 %)                 |
|                                                         | Медленно                              | 49 (73 %)                 | 29 (59 %)                 | 20 (41 %)                 |
| Давность поражения (годы) Ме (25–75 %)                  |                                       | 10 (4,5–15 %)             | 9 (5–15 %)                | 11,5 (3,5–19 %)           |
| Количество обострений Ме (25–75 %)                      |                                       | 5 (3–10 %)                | 5 (2–10 %)                | 5 (3–10 %)                |
| Общее количество госпитализаций Ме (25–75 %)            |                                       | 3 (1–4 %)                 | 3 (1–5 %)                 | 2 (1–4 %)                 |
| Количество госпитализаций за последний год Ме (25–75 %) |                                       | 1 (1–1 %)                 | 1 (1–1 %)                 | 1 (1–1 %)                 |
| Сроки последней ремиссии (месяцы) Ме (25–75 %)          |                                       | 3 (0–6,5 %)               | 1 (0–5 %)                 | 3 (0–11 %)                |
| Наличие дежурных бляшек n (%)                           | Да                                    | 42 (63 %)                 | 22 (52 %)                 | 20 (48 %)                 |
|                                                         | Нет                                   | 25 (37 %)                 | 15 (60 %)                 | 10 (40 %)                 |
| Причины обострения n (%)                                | Стресс                                | 62 (93 %)                 | 34 (52 %)                 | 28 (48 %)                 |
|                                                         | Другое                                | 5 (7 %)                   | 3 (60 %)                  | 2 (40 %)                  |
| Поражение половых органов и складок n (%)               | Да                                    | 14 (21 %)                 | 5 (35 %)                  | 9 (65 %)                  |
|                                                         | Нет                                   | 53 (79 %)                 | 32 (60 %)                 | 21 (40 %)                 |
| Поражение ногтей n (%)                                  | Да                                    | 17 (25 %)                 | 11 (64 %)                 | 6 (36 %)                  |
|                                                         | Нет                                   | 50 (75 %)                 | 26 (52 %)                 | 24 (48 %)                 |
| Поражение суставов n (%)                                | Да                                    | 15 (22 %)                 | 6 (40 %)                  | 9 (60 %)                  |
|                                                         | Нет                                   | 52 (78 %)                 | 31 (60 %)                 | 21 (40 %)                 |
| Интенсивность зуда Ме (25–75 %)                         |                                       | 5 (3–7 %)                 | 4 (1–7 %)                 | 5,5 (4–7 %)               |
| Избавляется от зуда n (%)                               | Расчесывает до появления кровотечения | 33 (49 %)                 | 17 (51 %)                 | 16 (49 %)                 |
|                                                         | Другое                                | 34 (51 %)                 | 20 (58 %)                 | 14 (42 %)                 |
| Улучшение процесса высыпания (дни) Ме (25–75 %)         |                                       | 4 (3–7 %)                 | 4 (3–10 %)                | 4 (3–7 %)                 |
| Сезонность                                              | Да                                    | 53 (79 %)                 | 30 (56 %)                 | 23 (44 %)                 |
|                                                         | Нет                                   | 14 (21 %)                 | 7 (50 %)                  | 7 (50 %)                  |
| Аллергологический анамнез                               | Да                                    | 9 (13 %)                  | 4 (44 %)                  | 5 (56 %)                  |
|                                                         | Нет                                   | 58 (87 %)                 | 33 (56 %)                 | 25 (44 %)                 |
| Поражение волосистой части головы                       | Да                                    | 12 (20 %)                 | 5 (14 %)                  | 7 (29 %)                  |
|                                                         | Нет                                   | 47 (80 %)                 | 30 (86 %)                 | 17 (71 %)                 |
| Поражение открытых участков тела                        | Да                                    | 55 (93 %)                 | 32 (91 %)                 | 23 (96 %)                 |
|                                                         | Нет                                   | 4 (7 %)                   | 3 (9 %)                   | 1 (4 %)                   |
| Высыпания на лице                                       | Да                                    | 31 (53 %)                 | 15 (43 %)                 | 16 (67 %)                 |
|                                                         | Нет                                   | 28 (47 %)                 | 20 (57 %)                 | 8 (33 %)                  |

Таблица 2. Вклад степени выраженности психологических и нейропсихологических параметров в клинические проявления псориаза (методики: MSCEIT v. 2.0, LSI, SRRS, Опросник Лазаруса, SOMS-2 и WCST)

| Методика          | Показатель и его значение                                      | ОШ (±95 % ДИ)       | Статистическая значимость значений | Клиническая характеристика псориаза             |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Опросник Лазаруса | Дистанцирование $\geq 10$                                      | 4,12 (1,34–12,7)    | $\chi^2 = 6,46$ ;<br>$p = 0,011$   | Сильная интенсивность зуда ( $\geq 5$ )         |
| MSCEIT v. 2.0     | Использование эмоций в решении проблемы $\leq 0,47$            | 3,815 (1,092–13,33) | $p = 0,036$                        |                                                 |
| Опросник Лазаруса | Дистанцирование $\geq 5$                                       | 5,54 (1,143–20,160) | $p = 0,032$                        | Быстрое прогрессирование заболевания            |
|                   | Принятие ответственности $\geq 9$                              | 4,32 (1,0–18,5)     | $\chi^2 = 4,31$ ;<br>$p = 0,038$   | Большое количество госпитализаций $\geq 3$      |
| LSI               | Бегство-избегание $\geq 11$                                    | 3,02 (1,1–8,32)     | $\chi^2 = 4,7$ ;<br>$p = 0,031$    |                                                 |
| SOMS-2            | Соматизация $\geq 5$                                           | 5,25 (1,74–15,2)    | $\chi^2 = 9,30$ ;<br>$p = 0,002$   | Длительное течение заболевания (годы) $\geq 10$ |
| LSI               | Общая напряженность механизмов психологических защит $\geq 25$ | 3,96 (1,14–13,7)    | $\chi^2 = 5,06$ ;<br>$p = 0,024$   |                                                 |
| MSCEIT v. 2.0     | Понимание и анализ эмоций $\leq 0,425$                         | 3,14 (1,05–9,45)    | $p = 0,037$                        | Последняя ремиссия (месяцы) $\leq 3$            |
| SOMS-2            | Соматизация $\geq 7$                                           | 4,1 (1,4–12)        | $\chi^2 = 6,97$ ;<br>$p = 0,008$   | Скорость разрешения процесса (дни) $\geq 6$     |

| Методика          | Показатель и его значение                                | ОШ (±95 % ДИ)         | Статистическая значимость значений | Клиническая характеристика псориаза         |
|-------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|
| LSI               | Гиперкомпенсация ≥29                                     | 5,194 (1,4457–18,664) | $p = 0,012$                        | Поражение суставов                          |
| SRRS              | Стрессоустойчивость ≥245                                 | 3,70 (1,12–12,2)      | $p = 0,027$                        |                                             |
| Опросник Лазаруса | Дистанцирование ≥8                                       | 4,43 (1,11–17,72)     | $p = 0,035$                        | Поражение половых органов и половых складок |
| LSI               | Проекция ≥42                                             | 5,17 (1,289–20,71)    | $p = 0,020$                        |                                             |
|                   | Отрицание ≥42                                            | 4,12 (1,140–14,92)    | $p = 0,031$                        |                                             |
|                   | Общая напряженность механизмов психологических защит ≥30 | 5,36 (1,09–26,30)     | $p = 0,039$                        |                                             |
|                   | Рационализация ≤50                                       | 6,13 (1,019–36,9)     | $p = 0,048$                        | Поражение открытых участков тела            |
| WCST              | Общее количество правильных ответов ≤75                  | 5,91 (1,527–2,9)      | $p = 0,01$                         | Поражение волосистой части головы           |
| LSI               | Проекция ≥42                                             | 4,958 (1,626–15,2)    | $\chi^2 = 8,52$ ;<br>$p = 0,004$   | Поражение лица                              |
|                   | Общая напряженность механизмов психологических защит ≥30 | 3,60 (1,136–11,41)    | $\chi^2 = 5,01$ ;<br>$p = 0,025$   |                                             |
| SOMS-2            | Соматизация ≥7                                           | 4,8 (1,43–12,2)       | $p = 0,007$                        | Дежурные бляшки                             |

## Выводы

1. Психологические параметры (сниженный эмоциональный интеллект, использование дезадаптивных копинг-стратегий, примитивных механизмов психологических защит, соматизация и низкая стрессоустойчивость) и нейропсихологические параметры (нарушение исполнительских функций) тесно ассоциированы с более тяжелой клинической картиной псориаза.

2. Одним из оптимальных подходов к лечению псориаза может считаться командный подход: дерматолог, психолог или психотерапевт.

Результаты работы говорят о важности использования оценки психологических и нейропсихологических параметров в клинической практике с целью своевременного психологического вмешательства и возможной превенции рецидивов, а также тяжелого течения псориаза.

## Литература

1. Белугина, О. С. Алекситимия как один из факторов риска развития кожной патологии при субъективном переживании стресса / О. С. Белугина, О. А. Скугаревский // Медицинский журнал. – 2017. – № 2(60). – С. 4–9.
2. Белугина, О. С., Психосоматическая концепция псориаза и atopического дерматита: затруднения в эмоциональной осведомленности, пороговая сопротивляемость стрессу и дезадаптивный копинг / О. С. Белугина, О. А. Скугаревский // Журнал имени Ганнушкина П. Б.: Психиатрия и психофармакотерапия. – 2020. – № 5(22). – С. 32–35.
3. Битюцкая, Е. В. Опросник Способов Копинга: Методическое пособие / Е. В. Битюцкая. – 2015. – 80 с.
4. Сергиенко, Е. А. Эмоциональный интеллект: русскоязычная адаптация теста Мэйера-Сэловея-Карузо (MSCEIT V2.0) / Е. А. Сергиенко, И. И. Ветрова // Психологические исследования. – 2014.
5. Cramer, P. Understanding defense mechanisms / P. Cramer // Psychodyn. Psychiatry. – 2015.
6. Clancy, B. Educating executive function / B. Clancy // Cognitive science. – 2017. – № 8(1-2).

7. Hiller, W. Assessment of somatoform disorders: a review of strategies and instruments / W. Hiller, A. Janca // Acta Neuropsychiatrica. – 2003. – № 4(15). – P. 167–179.

8. Holmes, H. H. The Social Reajustment Scale / H. H. Holmes, R. H. Rahe // J. of Psychosom. Res. – 1967.

9. Nyhus, E. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update / E. Nyhus, F. Barceló // Brain and Cogn. – 2009. – Vol. 71, № 3. – P. 437–451.

10. Triverdi, J. K. Cognitive deficits in psychiatric disorders: current status / J. K. Triverdi // Indian J Psychiatry. – 2006. – № 48(1). – P. 10–20.

## References

1. Belugina, O. S., Aleksitimiya kak odin iz faktorov riska razvitiya kozhnoy patologii pri sub'ektivnom perezhivanii stressa / O. S. Belugina, O. A. Skugarevskij // Medicinskij zhurnal. – 2017. – № 2(60). – S. 4–9.
2. Belugina, O. S., Psihosomaticheskaya koncepciya psoriaza i atopicheskogo dermatita: zatrudneniya v emocional'noj osvedomlennosti, porogovaya soprotivlyaemost' stressu i dezadaptivnyj koping / O. S. Belugina, O. A. Skugarevskij // Zhurnal imeni Gannushkina P. B.: Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2020. – № 5(22). – S. 32–35.
3. Bityuckaya, E. V. Oprosnik Sposobov Kopinga: Metodicheskoe Posobie / E. V. Bityuckaya. – 2015. – 80 s.
4. Sergienko, E. A. Emocional'nyj intellekt: russkoyazychnaya adaptaciya testa Mejera-Seloveya-Karuzo (MSCEIT V2.0) / E. A. Sergienko, I. I. Vetrova // Psihologicheskie issledovaniya. – 2014.
5. Cramer, P. Understanding defense mechanisms / P. Cramer // Psychodyn. Psychiatry. – 2015.
6. Clancy, B. Educating executive function / B. Clancy // Cognitive science. – 2017. – № 8(1-2).
7. Hiller, W. Assessment of somatoform disorders: a review of strategies and instruments / W. Hiller, A. Janca // Acta Neuropsychiatrica. – 2003. – № 4(15). – P. 167–179.
8. Holmes, H. H. The Social Reajustment Scale / H. H. Holmes, R. H. Rahe // J. of Psychosom. Res. – 1967.
9. Nyhus, E. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update / E. Nyhus, F. Barceló // Brain and Sogn. – 2009. – Vol. 71, № 3. – P. 437–451.
10. Triverdi, J. K. Cognitive deficits in psychiatric disorders: current status / J. K. Triverdi // Indian J Psychiatry. – 2006. – № 48(1). – P. 10–20.

Поступила 21.01.2022 г.

М. С. Бутра<sup>1</sup>, А. Р. Сакович<sup>2</sup>

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТРАХЕОСТОМИИ У КОВИД-19 ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко»<sup>1</sup>  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>

В настоящее время продолжается дискуссия о сроках и методах проведения трахеостомии у пациентов, инфицированных Ковид-19 и нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Объектом исследования стали 182 пациента с Ковид-19, находившихся на искусственной вентиляции легких. На начальном этапе выполнения трахеостомий у Ковид-19 инфицированных пациентов имели место осложнения в виде интра- и послеоперационных кровотечений (диффузных) на фоне продолжающегося титрования гепарина (12 случаев из 26, — 46,1 %). В 75,8 % случаев трахеостомия была выполнена в срок от 3 до 14 дней нахождения на ИВЛ, в 24,2 % случаев — в сроки более 14 суток нахождения на ИВЛ. Показания к трахеостомии, включая сроки и способ ее выполнения, у пациентов с Ковид-19, находящихся на ИВЛ, должны учитывать клинико-лабораторные показатели тяжести состояния и вероятность благоприятного прогноза, наличие ресурсов безопасности для медработников, участвующих в проведении операции и ведении послеоперационного периода, а также возможности постоянного динамического наблюдения за пациентом.

**Ключевые слова:** Ковид-19, искусственная вентиляция легких, интубация, трахеостомия, кровотечение.

M. S. Butra, A. R. Sakovich

## MODERN ASPECTS OF TRACHEOSTOMY IN COVID-19 INFECTED PATIENTS

Currently, there is ongoing discussion about the timing and methods of tracheostomy in patients infected with Covid-19 and in need of artificial lung ventilation. The object of the study was 182 patients with Covid-19 who were on artificial lung ventilation. At the initial stage of tracheostomy, Covid-19 infected patients had complications in the form of intra- and postoperative bleeding (diffuse) against the background of continued titration of heparin (12 cases out of 26, — 46.1 %). In 75.8 % of cases, tracheostomy was performed within 3 to 14 days of being on artificial lung ventilation, in 24.2 % of cases — within 14 days of being on artificial lung ventilation. Indications for tracheostomy, including the timing and method of its implementation, in patients with Covid-19 who are on artificial lung ventilation should take into account the clinical and laboratory indicators of the severity of the condition and the likelihood of a favorable prognosis, the availability of safety resources for health workers involved in the operation and management of the postoperative period, as well as the possibility of constant dynamic monitoring of the patient.

**Key words:** covid-19, artificial lung ventilation, intubation, tracheostomy, bleeding.

В настоящее время продолжается дискуссия о сроках и методах проведения трахеостомии у пациентов, инфицированных Ковид-19 и нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Согласно имеющихся на сегодняшний день статистических данных, в среднем около 25 % из числа

госпитализированных пациентов, инфицированных Ковид-19 нуждается в лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации (ОИТР). Из числа этих пациентов 70 % нуждаются в проведении ИВЛ. Установлено, что средняя длительность пребывания на ИВЛ при инфицировании Ковид-19 значительно больше, чем при классическом остром респиратор-

ном дистресс-синдроме. По данным рекомендаций рабочей группы Комитета по безопасности дыхательных путей системы здравоохранения Пенсильванского университета [1] показания к трахеостомии у Ковид-19 инфицированных пациентов являются: период интубации более 21 дня у пациентов, имеющий хороший прогноз для выздоровления. Трахеостомия до 21 дня интубации может быть выполнена только у пациентов, объективно нуждающихся в повышенной санации трахеобронхиального дерева или высоком уровне седации. Существует и другая точка зрения: F. Mattioli с соавторами [2] опубликовали свои рекомендации о сроках трахеостомии у пациентов, инфицированных Ковид-19, согласно которым трахеостомию следует выполнять в течении 7–14 дней от начала ИВЛ, что, по мнению авторов, позволит избежать потенциальных повреждений трахеи и других осложнений, так как способствует уменьшению длительности пребывания пациентов, инфицированных Ковид-19, на ИВЛ, а следовательно и в ОИТР. Часть клиницистов продолжают настаивать на нецелесообразности трахеостомии как таковой при ведении данной категории пациентов, исходя из опыта ведения тяжелых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом во время эпидемии 2003 года [3]. Согласно данным исследований, проведенных в США [1], только 8–13 % пациентов, инфицированных Ковид-19, поступивших в ОИТР и нуждающихся в ИВЛ, перенесли трахеостомию. В Испании аналогичная категория пациентов составила 16,4 % [4].

### Цель исследования

Обобщение и анализ ситуаций, потребовавших наложения трахеостомы пациентам, инфицированным Ковид-19, и формулирование рекомендаций для проведения данной операции.

### Материал и методы

Объектом исследования стали 182 Ковид-19 инфицированных пациента (РНК Ковид-19 была обнаружена у всех пациентов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)). Всем этим пациентам проводилась ИВЛ в ОИТР городских клинических больниц г. Минска с июня 2020 г. по июнь 2021 г. Соотношение мужчин и женщин составило 44 % и 56 % соответственно. Большинство пациентов находились в возрастном диапазоне 58–65 лет.

### Результаты и обсуждение

Всем 182 пациентам было выполнено хирургическое вмешательство, – трахеостомия над/подгортным доступом, в т. ч. 98 % операций – непосред-

ственно на койке в ОИТР и только 2 % – в операционной. Выполнение операции наложения трахеостомы непосредственно в ОИТР (при наличии условий) позволяет избежать транспортировки пациента и повторного подключения и отключения вентиляционных контуров. На начальном этапе выполнения трахеостомий у Ковид-19 инфицированных пациентов имели место осложнения в виде интра- и послеоперационных кровотечений (диффузных) на фоне продолжающегося титрования гепарина (12 случаев из 26, что составило 46,1 %), после чего было принято решение о необходимости прекращения титрования гепарина не менее, чем за 4 часа до предполагаемого времени хирургического вмешательства (трахеостомии). Согласно имеющимся литературным данным, при проведении трахеостомии у «вентилируемых» пациентов, инфицированных Ковид-19, частота осложнений составила 14,2 %, причем 52 % из этих осложнений составили кровотечения [5]. В свою очередь, 69 % кровотечений были из тканей в области трахеостомы и устранялись хирургическим путем [6]. Наличие осложнений в виде кровотечений по ходу выполнения трахеостомии и в послеоперационном периоде связывают с длительным применением в лечении этой группы пациентов значительных доз антикоагулянтов наряду с ограничением или невозможностью коррекции доз и способа введения данных препаратов.

Анализ полученных данных по критерию сроков наложения трахеостомы показал, что в 75,8 % случаев (138 из 182 пациентов; 138/182) трахеостомия была выполнена в срок от 3 до 14 дней нахождения на ИВЛ, в 24,2 % случаев (44/182) – в сроки более 14 суток нахождения на ИВЛ.

Несмотря на существующую неопределенность относительно значения трахеостомии в контексте длительности проведения ИВЛ у пациентов, инфицированных Ковид-19, данная операция имеет следующие преимущества: облегчение проведения ИВЛ; облегчение санации трахеобронхиального дерева; возможность более качественной санации «надманжеточного пространства» верхних дыхательных путей от содержимого полости рта и носа; предотвращение аспирации желудочного содержимого; «разделение» микрофлоры верхних и нижних дыхательных путей; уменьшение так называемого «мертвого пространства»; облегчение транспортировки пациента; уменьшение риска постинтубационных осложнений. Вместе с тем, трахеостомия относится к аэрозоль-генерирующему вмешательству, во время проведения которого возрастает риск инфицирования вирусом Ковид-19 медицинского персонала. Для минимизации образования аэрозоля рекомен-

довано минимальное использование диатермии при проведении трахеостомии, ограничение применения аспираторов во время операции. В настоящее время информация о том, что пациенты с Ковид-19 после наложения трахеостомы более длительное время инфекционноопасны, продолжает анализироваться. Наряду с исследованиями, в которых определяли концентрацию вируса Ковид-19 в трахее (материал для исследования брали через трахеостому), – и установили, что вирус обнаруживается в нижних дыхательных путях в то время, когда он отсутствует в рото- и носоглотке у данного пациента (отрицательный результат ПЦР), опубликованы данные [7] вирусологической оценки пациентов с Ковид-19, которые доказывают, что сероконверсия в начале второй недели инфицирования сопровождается устойчивым снижением вирусной нагрузки. Таким образом, информация о том, что наложение трахеостомы в сроки до 14 суток ИВЛ совпадает с максимальной концентрацией вируса именно в трахее не является однозначной и не является основанием для отсрочки наложения трахеостомы Ковид-инфицированным пациентам, находящимся на ИВЛ.

Несмотря на противоречивые сведения о риске выделения вируса Ковид-19, ведение вентилируемых Ковид-19 инфицированных пациентов после наложения трахеостомы предполагает минимализацию аэрозоль-генерирующих манипуляций (в идеале замена трахеотомической трубки должна быть отложена до того момента, когда пациент не будет считаться инфекционным).

Согласно данным ряда исследований [1, 3, 4, 6] пациентам с Ковид-19 в большинстве случаев была выполнена стандартная трахеостомия. При данном способе раздутая манжетка трахеотомической трубки, через которую может осуществляется вентиляция с поддержкой давлением, обеспечивает замкнутую систему для контролируемого отлучения от респираторной поддержки, а приостановка вентиляции с положительным давлением во время введения трахеотомической трубки минимизирует распространение аэрозоля. По данным проведенного нами исследования в 97,8 % (178/182) случаев операция наложения трахеостомы выполнялась без применения коагулятора, – также с целью минимализации образования аэрозоля.

Вопрос о сроках наложения трахеостомы у Ковид-19 инфицированных пациентов, находящихся на ИВЛ, остается спорным. В отличие от метаанализа [6], в котором не было выявлено различий в смертности между ранней и поздней трахеостомией (позднее 14 дней после интубации), совмест-

ное исследование, проведенное в Великобритании Федерацией специализированных хирургических ассоциаций (FSSA) совместно с Британской ассоциацией челюстно-лицевых хирургов (BAOMS) и ENT UK обнаружило, что трахеостомия в течении семи дней после интубации ухудшала общее состояние пациента и его прогноз [8]. В контексте приведенной выше информации и опираясь на собственные данные, как вариант, при установлении показаний к наложению трахеостомы у Ковид-19-инфицированных пациентов предлагается учитывать факторы повышенного риска выполнения трахеостомии (риск кровотечения, тяжесть состояния пациента по клинико-лабораторным показателям и прогноз, назначенные лекарственные средства), чтобы при проведении по сути планового хирургического вмешательства (наложения трахеостомы) не усугубить общее состояние пациента и не ухудшить прогноз. Соответственно, следует признать обоснованной отсрочку трахеостомии пациентам с Ковид-19, находящимся на ИВЛ, если риск вмешательства и послеоперационного периода превышают ожидаемую пользу для пациента. В таких случаях предлагается сделать акцент на необходимости более тщательной санации дыхательных путей у интубированных пациентов. И в качестве альтернативы классической трахеостомии более широко выполнять чрескожную пункционно-дилатационную методику как более щадящую. Закljučая этот проблемный раздел, отметим, что концептуально необходимо определить более конкретные («жесткие») показания к наложению трахеостомы Ковид-19-инфицированным пациентам и четкие критерии, когда трахеостомия должна быть отсрочена или не показана вообще.

### Выводы

1. По данным проведенного исследования трахеостомия пациентам с Ковид-19 была выполнена в 76 % случаев в сроки от 3 до 14 дней интубации и проведения ИВЛ.

2. Показания к трахеостомии, включая сроки и способ ее выполнения, у пациентов с Ковид-19, находящихся на ИВЛ, должны учитывать клинико-лабораторные показатели тяжести состояния и вероятность благоприятного прогноза, наличие ресурсов безопасности для медработников, участвующих в проведении операции и ведении послеоперационного периода, а также возможности постоянного динамического наблюдения за пациентом.

3. Принципиально важным условием для проведения операции трахеостомии у пациентов с Ковид-19 является прерывание титрования гепарина за 4 часа до вмешательства.

## Литература

1. *Tiffany, N. Chao.* Tracheotomy in ventilated patients with covid-19 / N. Tiffany [et al.] // *Annals of Surgery.* – 2020.
2. *Mattioli, F.* Tracheostomy in the COVID-19 pandemic / F. Mattioli [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2020.
3. *McGrath, A.* Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance / A. McGrath [et al.] // *The Lancet. Respiratory medicine.* – 2020. – Vol. 8(7). – P. 717–725.
4. *Martin-Villares, C.* Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID - 19 patients: a national cohort study in Spain / C. Martin-Villares [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2021.
5. *Aviles-Jurando, F. X.* Timing, Complications, and Safety of Tracheotomy in Critically Ill Patients With COVID-19 / F. X. Aviles-Jurando [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2020.
6. *Ferro, A.* Systematic review and meta-analysis of tracheostomy outcomes in COVID-19 patients / A. Ferro [et al.] // *Oral Maxillofac Surgery.* – 2021.
7. *Wolfer, R.* Virological assessment of hospitalized patients with covid-19 / R. Wolfer [et al.] // *Nature.* – 2020.
8. *COVIDTrach collaborative.* COVIDTrach: a prospective cohort study of mechanically ventilated patients with COVID-19 undergoing tracheostomy in the UK COVIDTrach collaborative / COVIDTrach collaborative // *Surg Interv Health Technol.* – 2021.

## References

1. *Tiffany, N. Chao.* Tracheotomy in ventilated patients with covid-19 / N. Tiffany [et al.] // *Annals of Surgery.* – 2020.
2. *Mattioli, F.* Tracheostomy in the COVID-19 pandemic / F. Mattioli [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2020.
3. *McGrath, A.* Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance / A. McGrath [et al.] // *The Lancet. Respiratory medicine.* – 2020. – Vol. 8(7). – P. 717–725.
4. *Martin-Villares, C.* Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID - 19 patients: a national cohort study in Spain / C. Martin-Villares [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2021.
5. *Aviles-Jurando, F. X.* Timing, Complications, and Safety of Tracheotomy in Critically Ill Patients With COVID-19 / F. X. Aviles-Jurando [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2020.
6. *Ferro, A.* Systematic review and meta-analysis of tracheostomy outcomes in COVID-19 patients / A. Ferro [et al.] // *Oral Maxillofac Surgery.* – 2021.
7. *Wolfer, R.* Virological assessment of hospitalized patients with covid-19 / R. Wolfer [et al.] // *Nature.* – 2020.
8. *COVIDTrach collaborative.* COVIDTrach: a prospective cohort study of mechanically ventilated patients with COVID-19 undergoing tracheostomy in the UK COVIDTrach collaborative / COVIDTrach collaborative // *Surg Interv Health Technol.* – 2021.

Поступила 21.12.2021 г.

И. А. Верес<sup>1</sup>, О. А. Пересада<sup>1</sup>, В. П. Сокол<sup>1</sup>,  
Т. В. Зновец<sup>2</sup>, Т. М. Юрага<sup>1</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У РОДИЛЬНИЦ С ПОСЛЕРОДОВОЙ СУБИНВОЛЮЦИЕЙ МАТКИ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>1</sup>  
УЗ «З ГКБ имени Е. В. Клунова»<sup>2</sup>

Проведено комплексное обследование и лечение 77 пациенток с субинволюцией матки после родов, 29 из которых получали электромагнитную стимуляцию от аппарата «СЕТА» (курс 5 ежедневных процедур), 28 пациенток группы сравнения получали стандартную утеротоническую терапию (внутримышечное введение 5 МЕ окситоцина 2 раза в сутки в течение 5 дней).

Результаты клинической эффективности сравниваемых методов лечения впервые оценивали по данным тонусометрии матки при проведении гистерографии с применением аппарата SMART Ф 9.

В результате проведенных исследований установлено, что под влиянием СЕТА в стимулирующем режиме, направленного на повышение сократительной способности миометрия, у родильниц наблюдается значимое уменьшение размера полости матки, повышение тонуса миометрия по данным тонусометрии. Установлено, что под влиянием электромагнитной стимуляции снижается частота осложненного течения послеродового периода с развитием гипотонического послеродового эндометрита в сравнении с группой пациенток, получавших утеротоники.

**Ключевые слова:** субинволюция матки, электромагнитная стимуляция, СЕТА.

I. A. Veres, O. A. Peresada, V. P. Sokol, T. V. Znovets, T. M. Yuraga

## THE APPLICATION OF ELECTROMAGNETIC STIMULATION IN PARTNERS WITH POSTPARTUM SUBINVOLUTION OF THE UTERUS

A comprehensive examination and treatment of 77 patients with uterine subinvolution after childbirth was carried out, 29 of which received electromagnetic stimulation from the CETA device (a course of 5 daily procedures), 28 patients of the comparison group received standard uterotonic therapy (intramuscular injection of 5 IU of oxytocin 2 times a day in within 5 days).

The results of the clinical efficacy of the compared methods of treatment were evaluated for the first time according to the data of uterine tonusometry during hysterography using the SMART F 9 device.

As a result of the studies, it was found that under the influence of CETA in a stimulating mode, aimed at increasing the contractile ability of the myometrium, in puerperas there is a significant decrease in the size of the uterine cavity, an increase in the tone of the myometrium according to tonusometry and an increase in the tone of the uterine arteries. It has been established that under the influence of electromagnetic stimulation, the frequency of complicated course of the postpartum period with the development of hypotonic postpartum endometritis decreases in comparison with the group of patients who received uterotonics. The favorable effect of magnetic stimulation on the tone of the uterine arteries was evidenced by a significantly more significant increase in the Doppler parameters of the uterine arteries, reflecting an increase in peripheral resistance and a decrease in the risk of bleeding, compared with patients who received only drug therapy.

**Key words:** subinvolution of the uterus, electromagnetic stimulation, CETA.

Нарушение темпов инволюции матки в послеродовом периоде создает угрозу развития послеродового гипотонического эндометрита (ГПЭ) [1]. Важным прогностическим признаком в манифестации ГПЭ является послеродовая субинволюция матки, которая характеризуется снижением сократительной функции и тонуса матки, нарушением процессов ее обратного развития, накоплением в гипотонически-застойной полости патологического содержимого, что способствует развитию воспалительного процесса. В структуре послеродовых осложнений доля субинволюции матки составляет 33 %, при этом доказано, что субинволюция и эндометрит являются одной из причин гипотонических маточных кровотечений [1, 6, 7]. Назначение утеротонической лекарственной терапии не всегда эффективно. Большую роль в лечении неинфекционной патологии органов таза играют физиотерапевтические методы. Поэтому внедрение неинвазивных немедикаментозных методов воздействия на сократительную способность матки весьма актуально.

Наиболее перспективными и развивающимися методами физиотерапии являются различные виды магнитотерапии. Для магнитотерапии используют постоянные и переменные, низкоинтенсивные и высокоинтенсивные, низкочастотные и высокочастотные магнитные поля. Разное по характеристикам магнитное поле оказывает различное воздействие на органы и ткани. Согласно данным многочисленных исследований, импульсные магнитные поля являются наиболее активными в биологическом отношении, а чувствительность тканей организма к ним самая высокая. Импульсное магнитное воздействие приводит к более выраженным физиологическим и лечебным изменениям, чем постоянное магнитное поле [3, 4]. Для постоянного магнитного поля в большей степени характерны трофический, сосудорасширяющий, иммуномодулирующий эффекты, в то время как импульсное (переменное) магнитное поле имеет нейромодулирующий, противовоспалительный, противоотечный, анальгетический эффекты.

Инновационная технология электромагнитного воздействия от аппарата СЕТА была разработана и зарегистрирована в Республике Беларусь в 2007 году. Показания для использования электромагнитной стимуляции расширились и к настоящему времени включают заболевания и травматические повреждения периферической, опорно-двигательной и мочеполовой системы [4]. Лечебный эффект импульсного магнитного поля в основном связан с действием электромагнитной индукции, которая по закону Фарадея численно равна отношению изменения магнитного потока к времени этого изменения. Возникающие индукционные электрические токи вызывают деполяризацию клеточных мембран, ускорение высвобождения ацетилхолина из везикул, что приводит к активации сократительных механизмов миоцитов.

**Цель исследования** – научное обоснование применения электромагнитной стимуляции аппарата СЕТА в профилактике развития гипотонического послеродового эндометрита у пациенток с субинволюцией матки после родов.

#### Материал и методы

Проведено комплексное обследование и лечение 77 пациенток в возрасте от 22 до 38 лет с субинволюцией матки после родов в 3-й ГКБ имени Е. В. Клунова г. Минска в период с 2021 по 2022 гг., находившихся в физиологическом послеродовом отделении и отделении послеродовых осложнений. Субинволюция матки у обследуемых женщин была диагностирована на 2–3-и сутки после родов. ГПЭ у родильниц диагностировали на 6–8-е сутки послеродового периода.

Все родильницы, включенные в исследование, были разделены на три группы: 1-я группа (основная) – 29 пациенток, которые наряду с утеротонической терапией получали импульсную индукционную магнитотерапию от аппарата «СЕТА» (производитель ООО «Технология и медицина 2030») (курс 5 ежедневных процедур), 2-я группа (сравнения) – 28 пациенток, которые получали стандартную утеротоническую терапию (внутримышечное введение 5 МЕ окситоцина 2 раза в сутки в течение 5 дней). Контрольную группу составили 20 женщин с неосложненным течением послеродового периода (средний возраст  $24,2 \pm 2,3$  г.). Женщинам основной группы проводили электромагнитную стимуляцию от аппарата СЕТА с индукцией 0,6 Тесла. Для выполнения процедуры большой индуктор располагали на низ живота в области проекции матки, длительность процедуры составляла 10 минут.

Пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту. У родильниц собирали сведения о перенесенных экстрагенитальных и гинекологических заболеваниях, течении беременности по триместрам, особенностях родов и динамике послеродового периода. Изучение послеродового периода включало анализ жалоб, термометрию тела, изменение характера лохий и показателей общего анализа крови (лейкоцитоз, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)). Забор крови у всех родильниц проводили на 2-й день после родов. Определяли содержание высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в сыворотке крови иммунотурбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Beckman Coulter AU480» (США) реагентами фирмы «Spinreact» (Испания). Для выявления эндогенной интоксикации рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф-Калифа. Для исследования клинической эффективности препарата проведены исследования клинических показателей и ультразвукографических данных.

Результаты клинической эффективности сравниваемых методов лечения впервые оценивали по дан-

ным тонусометрии матки при проведении гистерографии с применением аппарата СМАРТ Ф 9. Аппарат широко используется акушер-гинекологами для записи тонуса матки и ее сократительной функции в родах. Нами впервые применен СМАРТ Ф 9 для записи тонуса и маточных сокращений в послеродовом периоде.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза всем роженицам проводили по трансабдоминальной и трансвагинальной методике на аппарате «SonoAse 8000» с частотой датчика 3,5 и 5 мГц на 2–3-е сутки послеродового периода с целью выявления субинволюции матки и после терапии. Измеряли продольный, поперечный и переднезадний размер тела матки. Для оценки состояния полости матки использовали переднезадний размер, измеренный в сагиттальной плоскости. Полученные результаты сравнивали с параметрами рожениц контрольной группы. С помощью доплерометрии оценивали характер кровотока в маточных артериях и рассчитывали индекс резистентности (ИР):  $ИР = (C-D)/C$ , где  $C$  – максимальная скорость кровотока в фазу систолы,  $D$  – конечная диастолическая скорость.

Критериями восстановления сократительной способности матки после родов и отсутствия воспалительных осложнений считали отсутствие клинической симптоматики, воспаления в общеклиническом анализе крови и мазке на флору, нормализации качества и количества микрофлоры при бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала, нормализацию размеров матки и ее полости по данным УЗИ, повышение доплерометрических индексов при проведении цветного дуплексного сканирования кровотока и тонуса матки по данным гистерограммы.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 12.6. Проверку числовых значений на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Переменные, имеющие нормальное распределение, выражали как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $Mean \pm Sd$ ), анализ между группами проводили с помощью  $t$ -критерия и однофакторного дисперсионного анализа. Характер связи между явлениями оценивали путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Достоверными считались различия между сравниваемыми группами при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При анализе медико-социальных характеристик групп наблюдения не выявлены статистически значимые различия по возрасту, частоте соматической и гинекологической патологии. Установлено, что первобеременными в основной группе было 20 (68,9 %) и 21 (75 %) – в группе сравнения, анемия беременных диагностирована у 15 (51,7 %) и 14 (50 %) соответ-

ственно, оперативные роды в виде вакуум-экстракции плода или акушерских щипцов имели место у 3 (10,3 %) рожениц основной группы и 2 (7,2 %) группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Анализ течения родов у рожениц основной и сравниваемой групп показал, что слабость родовой деятельности наблюдалась в 22 (75,8 %) и 16 (75 %) случаев соответственно.

Большинство рожениц основной группы (26 человек – 89,6 %) и 25 (89 %) группы сравнения жаловались на умеренные кровянистые выделения (без запаха) и боли внизу живота отмечали все роженицы (100 %). Важно отметить, что ни одна из пациенток не отмечала повышения температуры тела. В 100 % случаев до начала терапии диагностирована незначительная гипотония матки и ее чувствительность при пальпации, а также раскрытие шейки матки.

Для рожениц основной группы и сравниваемой было характерно незначительное увеличение количества лейкоцитов –  $8,22 \pm 0,34 \times 10^9/\text{л}$  и  $8,77 \pm 0,56 \times 10^9/\text{л}$ , соответственно против  $5,64 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$  в контрольной группе ( $p < 0,043$  и  $p < 0,044$  соответственно), а также недостоверное повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов –  $3,35 \pm 0,22 \%$  и  $3,32 \pm 0,14 \%$  соответственно против  $2,91 \pm 0,42 \%$  ( $p > 0,05$ ). Значения ЛИИ, СОЭ достоверно не отличались от показателей здоровых рожениц ( $1,22 \pm 0,04$  ед. и  $1,23 \pm 0,06$  ед. соответственно против  $1,04 \pm 0,02$  ед. и  $18,2 \pm 2,34$  мм/ч и  $18,77 \pm 2,76$  мм/ч соответственно против  $16,6 \pm 2,32$  мм/ч), ( $p > 0,05$ ).

Сравнительный анализ размера полости матки во всех группах исследования показал значимое превышение контрольного уровня в 2,8 раза ( $p = 0,012$ ) (табл. 1).

Процедуры электромагнитной стимуляции роженицы переносили хорошо. Выраженный противоболевой эффект магнитной стимуляции у пациенток основной группы заключался в ликвидации болевого синдрома у всех рожениц. Усиление оттока лохий по окончании процедуры способствовало нормализации выделений в конце терапии.

После терапии при ультразвуковом исследовании у рожениц основной группы наблюдалось уменьшение продольного размера матки и ее полости (табл. 1): установлено достоверное уменьшение размера полости матки на 6-е сутки послеродового периода в 2,2 раза в сравнении с группой пациенток без СЕТА ( $9,4 \pm 0,5$  и  $4,2 \pm 0,2$  мм соответственно;  $p_1 = 0,021$ ). Отмечено уменьшение размера полости матки в основной группе в 3,7 раза по сравнению с исходными данными ( $4,2 \pm 0,2$  и  $15,6 \pm 0,4$  мм соответственно;  $p = 0,001$ ).

На 6-е сутки наблюдения величина полости матки в группе сравнения значимо отличалась от контрольных значений ( $9,4 \pm 0,5$  и  $4,5 \pm 0,3$  мм соответственно;  $p = 0,022$ ), что убедительно отражает выраженный риск развития ГПЭ у данных рожениц. Продольный размер матки после лечения в основной группе не имел

Таблица 1. Параметры УЗИ матки у родильниц всех групп в динамике (Mean  $\pm$  Sd)

| Показатель            | Контрольная группа (n = 20) |               | Основная группа (n = 29)                           |                                                   | Группа сравнения (n = 28)     |                               |
|-----------------------|-----------------------------|---------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                       | 3-е сутки                   | 6-е сутки     | 2-3-е сутки                                        | 6-е сутки                                         | 2-3-е сутки                   | 6-е сутки                     |
| Продольный размер, см | 10,1 $\pm$ 1,2              | 7,5 $\pm$ 1,2 | 12,7 $\pm$ 1,4<br>$p = 0,046$<br>$p_1 - \text{HЗ}$ | 8,0 $\pm$ 1,3<br>$p - \text{HЗ}$<br>$p_1 = 0,036$ | 12,6 $\pm$ 1,2<br>$p = 0,045$ | 11,4 $\pm$ 1,2<br>$p = 0,036$ |
| Полость матки, мм     | 5,5 $\pm$ 0,2               | 4,5 $\pm$ 0,3 | 15,6 $\pm$ 0,4<br>$p = 0,012$<br>$p_1 - \text{HЗ}$ | 4,2 $\pm$ 0,2<br>$p - \text{HЗ}$<br>$p_1 = 0,021$ | 15,4 $\pm$ 0,3<br>$p = 0,013$ | 9,4 $\pm$ 0,5<br>$p = 0,022$  |

Примечание.  $p$  – статистически значимая разница между данными основной и сравниваемой групп и контрольной группы;  $p_1$  – статистически значимая разница между данными основной группы и группы сравнения в соответствующие сроки наблюдения; HЗ – различия между группами статистически незначимы.

достоверных отличий от параметров контрольной группы. Под влиянием комплексного лечения на 6-е сутки в основной группе биометрическими маркерами адекватной инволюции матки по сравнению с группой традиционной терапии явилась положительная динамика продольного (8,0  $\pm$  1,3 и 10,4  $\pm$  1,2 см соответственно;  $p_1 = 0,036$ ) размера тела матки. В то время как продольный размер матки у пациенток группы сравнения в эти сроки наблюдения оставался выше контрольных значений (11,4  $\pm$  1,2 и 7,5  $\pm$  1,2 см соответственно;  $p = 0,036$ ). Таким образом, динамика уменьшения продольного размера матки и ее полости у родильниц, получавших традиционное лечение, была менее выраженной.

Установлено снижение значения ИР в правой и левой маточных артериях в сравнении с контрольными уровнями соответственно до 0,48  $\pm$  0,04 и 0,48  $\pm$  0,03 у.е. в основной группе ( $p = 0,034$  и  $p = 0,034$  соответственно), до 0,47  $\pm$  0,02 и 0,46  $\pm$  0,02 у.е. в группе сравнения ( $p = 0,032$  и  $p = 0,031$  соответственно). Следовательно, субинволюция матки, формирующаяся в результате снижения сократительной функции миометрия, сопровождается морфологическими изменениями стенки маточных сосудов, что обуславливает снижение тонуса сосудов и отражается падением значений индекса резистентности. Л. Ф. Можейко и М. С. Вербицкой выявлено достоверное снижение индекса резистентности маточного кровотока в правой и левой маточной артериях у родильниц с послеродовым эндометритом по сравнению с интенсивностью кровотока при нормальном течении послеродового периода [5].

В результате проведенных исследований установлено, что магнитная стимуляция способствует восстановлению темпов инволюции матки, о чем свидетельствует купирование клинических проявлений и достоверно более значимая динамика эхографических параметров у пациентов, получавших локальные воздействия, по сравнению с группой сравнения.

Клинические результаты эффективности магнитной стимуляции подтверждали данные тонусометрии матки, проведенные на аппарате СМАРТ Ф 9. Так, до процедуры тонус в среднем по группе составлял 6,3  $\pm$  0,5 мм рт. ст. (рис. 1), после электромагнитной

стимуляции этот показатель составил 13,2  $\pm$  0,6 мм рт. ст. ( $p = 0,023$ ) (рис. 2). Снижение тонуса миометрия сопровождается сниженной контрактильной способностью матки и формированием патологически расширенной внутриматочной полости с застойным содержимым.

Анализ встречаемости послеродовых осложнений на фоне лечения в двух группах продемонстрировал у пациенток основной группы, получавших комплексное лечение с использованием СЕТА, снижение частоты возникновения ГПЭ в 4,2 раза ( $z = 2,11$ ; 95 % ДИ,  $p < 0,001$ ), составивших 3,4 % случаев против 14,3 % в группе сравнения.

Так, на 7-е сутки после родов у 4 из 28 (14,3 %) родильниц группы сравнения и у одной из 29 (3,4 %) пациенток основной группы диагностировали ГПЭ на фоне воспалительных изменений крови, что обусловило проведение дополнительной терапии в виде кюретажа полости матки, назначения антибиотиков и, как следствие, удлинение продолжительности пребывания в стационаре до 8 суток после родов. Остальные родильницы были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии, по данным катамнеза послеродовых осложнений у них не выявлено.

При переводе в отделение послеродовых осложнений основными симптомами у пациенток группы сравнения явились повышение температуры тела, выраженные боли тянущего характера в нижних отделах живота и патологический характер лохий. Данные бimanуального исследования отражали увеличение всех размеров матки и ее гипотонию умеренной или выраженной степени с болезненностью при пальпации, наличием умеренных или выраженных кровянистых выделений из половых путей, раскрытием канала шейки матки. Результаты УЗИ подтвердили диагноз ГПЭ с клинической манифестацией (увеличение размеров матки, патологическое расширение полости до 23,4  $\pm$  1,2 мм с наличием неоднородных включений). Данные общего анализа крови свидетельствовали о наличии острой стадии воспалительного процесса (лейкоцитоз более  $12 \times 10^9/\text{л}$ , количество палочкоядерных нейтрофилов более 11 %, ускорение СОЭ более 40 мм/ч). С целью ликвидации застойно-воспалительных процессов в полости матки вследствие ее гипотонии родильницам выполняли выскабливание

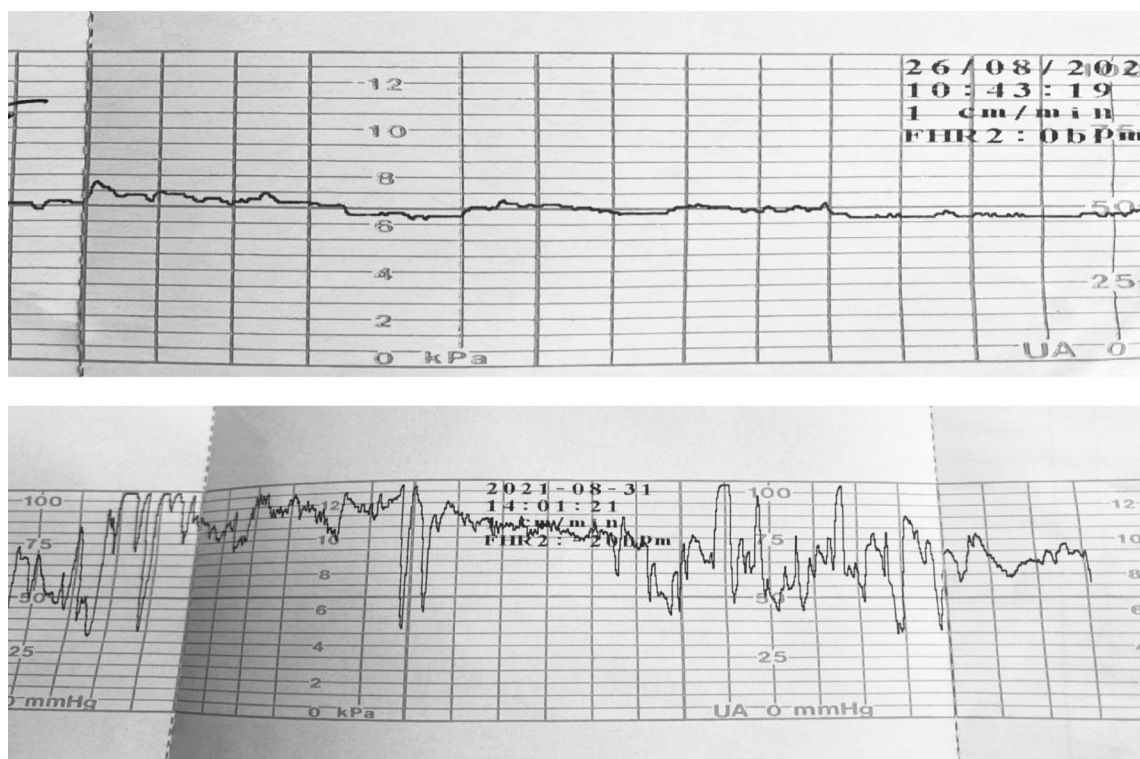


Рис. 1–2. Тонус миометрия у рожениц основной группы до и после терапии

полости матки при внутривенном капельном введении гентамицина 240 мг через 24 часа и метронидазола 100 мг через 8 часов в течение 7 дней. Во всех случаях при патоморфологическом исследовании соскоба были выявлены признаки эндометрита. Таким образом, основными причинами заболевания явились нарушение сократительной функции миометрия с формированием патологической полости и развитие воспалительного процесса.

О благоприятном влиянии магнитной стимуляции на тонус маточных артерий свидетельствует достоверно более значимое увеличение доплерометрических показателей маточных артерий, отражающих возрастание периферического сопротивления и снижение риска кровотечения, по сравнению с пациентками, получавшими только медикаментозную терапию.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей между тонусом матки и размером полости матки у рожениц основной группы до и после лечения, что представлено на рисунках 3 и 4.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей между тонусом матки и тонусом маточных артерий у рожениц основной группы до и после лечения, что представлено на рисунках 5 и 6.

Выявлена сильная обратная зависимость между тонусом матки и размером маточной полости (коэффициент корреляции  $r = -0,9751$ ;  $p < 0,001$ ; 95 % доверительный интервал) у пациенток до лечения. После лечения установлена выраженная обратная взаимосвязь между тонусом матки и размером маточной полости (коэффициент корреляции  $r = -0,9619$ ;  $p < 0,001$ ;

95 % доверительный интервал) у пациенток основной группы. В группе сравнения проведение корреляционного анализа не выявило достоверных взаимосвязей. Полученные результаты свидетельствуют о тесном сопряжении процессов формирования гипотонической полости у рожениц с субинволюцией с тонусом матки, а также позволяют при терапевтическом воздействии на один из механизмов патологического процесса непосредственно оказывать влияние на сопряженные с ним патогенетические звенья. Следовательно, степень расширения полости матки при ее субинволюции ассоциирована с гипотонией матки и снижением ее сократительной функции, что отражает их роль в патогенезе заболевания.

До начала терапии выявлено снижение индекса резистентности маточных артерий до  $0,47 \pm 0,02$  у. е. ( $p = 0,022$ ) в сильной прямой ассоциативной взаимосвязи с размером полости матки (коэффициент корреляции  $r = 0,93712$ ;  $p = 0,001$ ; 95 % доверительный интервал). Под влиянием электромагнитной стимуляции аппаратом СЕТА выявлено увеличение индекса резистентности маточных артерий до  $0,72 \pm 0,33$  у. е. ( $p = 0,036$ ) в сильной прямой ассоциативной взаимосвязи с размером полости матки (коэффициент корреляции  $r = 0,87272$ ;  $p = 0,001$ ; 95 % доверительный интервал). В группе сравнения проведение корреляционного анализа не выявило достоверных взаимосвязей.

Основные вопросы физических основ магнитной стимуляции периферических нервов, безопасности ее использования, а также преимуществ метода изложены

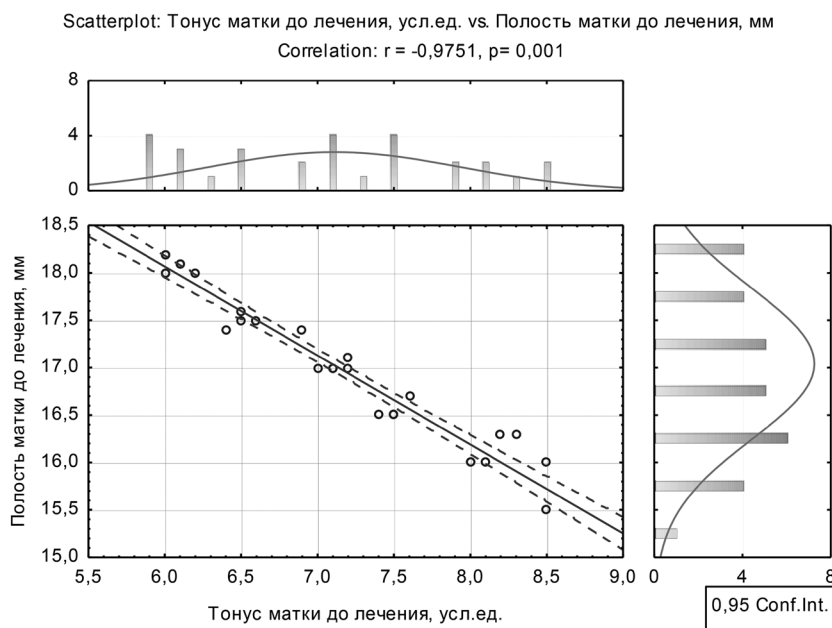


Рис. 3. Корреляционная зависимость между тонусом матки и размером полости у рожениц основной группы с субинволюцией до лечения (коэффициент корреляции  $r = -0,9751$ ;  $p = 0,001$ ; 95 % доверительный интервал)

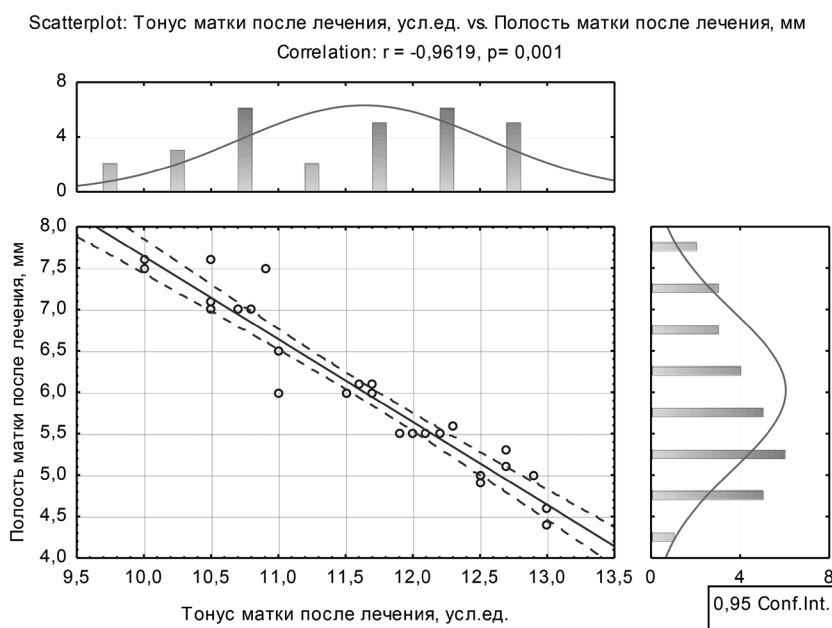


Рис. 4. Корреляционная зависимость между тонусом матки и размером полости у рожениц основной группы с субинволюцией после лечения (коэффициент корреляции  $r = -0,9619$ ;  $p = 0,001$ ; 95 % доверительный интервал)

в работе Barker et al. [9]. Применение магнитной стимуляции подразумевает «безэлектродную» электрическую стимуляцию, под действием которой происходит деполяризация клеточной мембраны в виде потенциала действия с активацией потенциалзависимых Na и Ca каналов.

Белорусские ученые Л. Ф. Можейко, М. С. Вербицкая, В. С. Вербицкий предложили метод профилактики эндометрита с использованием аппарата «СЕТА-Д» и гипербарической оксигенации с 1–3-х суток после родов и показали эффективность метода для нивелирования воспалительных симптомов крови [2].

Академик Улащик В. С. с соавт. рекомендуют включение электромагнитной стимуляции аппаратом СЕТА в комплексное лечение травм опорно-двигательной системы у спортсменов [4].

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что под влиянием комплексного лечения с использованием СЕТА в стимулирующем режиме, направленного на повышение контрактильной способности миометрия, у рожениц наблюдается значимое уменьшение размера полости матки, повышение ее тонуса по данным тонусометрии и тонуса маточных артерий на 4-е сутки патогенетической терапии,

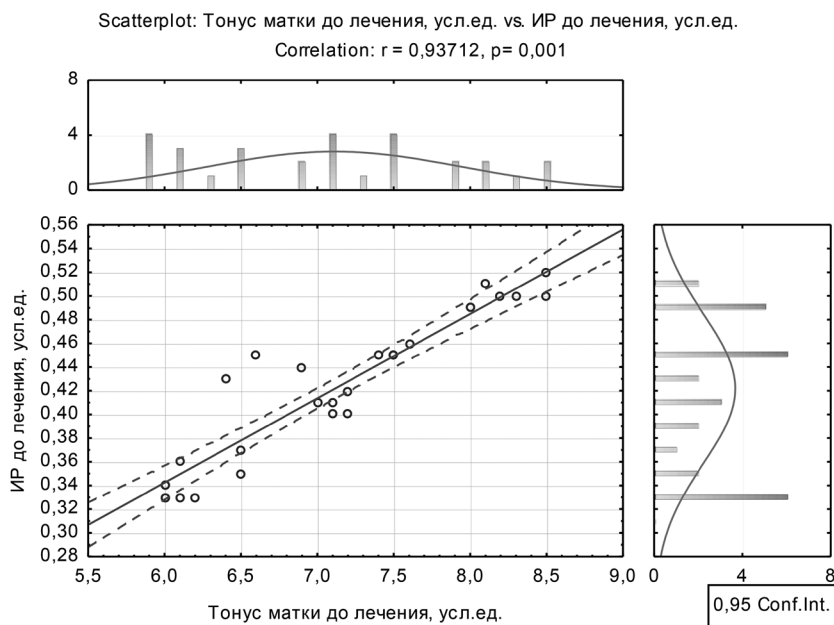


Рис. 5. Корреляционная зависимость между индексом резистентности маточных сосудов и тонусом матки у родильниц основной группы с субинволюцией до лечения (коэффициент корреляции  $r = 0,93712$ ;  $p = 0,001$ ; 95 % доверительный интервал)

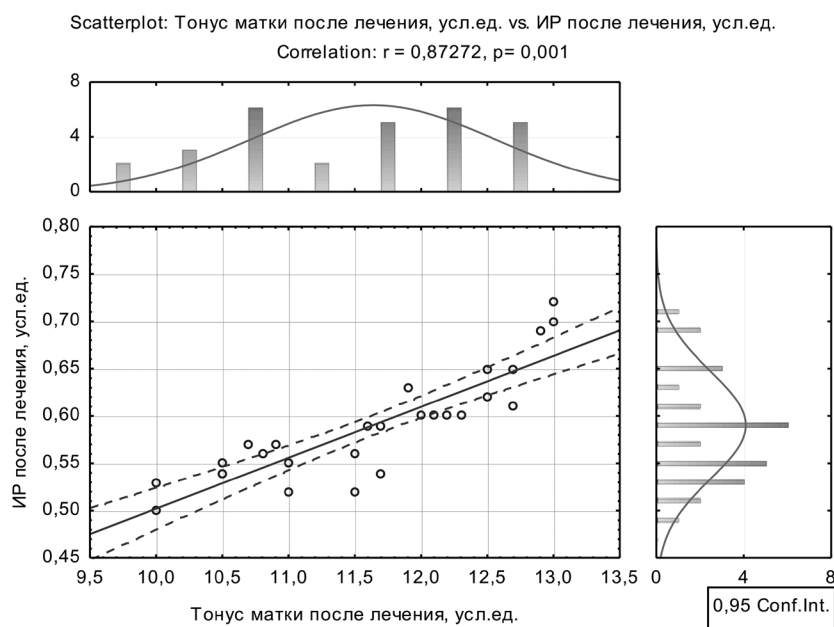


Рис. 6. Корреляционная зависимость между индексом резистентности маточных сосудов и тонусом матки у родильниц основной группы с субинволюцией после лечения (коэффициент корреляции  $r = 0,87272$ ;  $p = 0,001$ ; 95 % доверительный интервал)

а также снижается частота осложненного течения послеродового периода с развитием ГПЭ в сравнении с группой пациенток без электромагнитной стимуляции.

### Выводы

1. Разработан способ лечения субинволюции матки у родильниц путем проведения курса электромагнитной стимуляции на область проекции матки при помощи аппарата «СЕТА» индукцией 0,6 Тесла ежедневно в течение 4 дней.

2. Установлены следующие критерии эффективности комплексной терапии родильниц: достоверное

уменьшение размера полости матки в сравнении с группой с традиционным лечением в 2,2 раза ( $9,4 \pm 0,5$  и  $4,2 \pm 0,2$  мм соответственно;  $p_1 = 0,021$ ) и уменьшение размера полости матки в 3,7 раза по сравнению с исходными данными ( $4,2 \pm 0,2$  и  $15,6 \pm 0,4$  мм соответственно;  $p = 0,001$ ).

3. Установлено достоверное снижение частоты развития послеродового гипотонического эндометрита до 3,4 % случаев в основной группе родильниц с применением электромагнитной стимуляции ( $z = 2,11$ ; 95 % ДИ,  $p < 0,001$ ) против 14,3 % в группе сравнения без применения физиотерапевтических

методов воздействия на тонус гладкой мускулатуры матки.

4. При субинволюции матки на 2–3-е сутки после родов установлено снижение тонуса миометрия до  $6,3 \pm 0,5$  мм рт. ст. ( $p = 0,013$ ) в сильной обратной ассоциативной взаимосвязи с размером полости матки (коэффициент корреляции  $r = -0,9751$ ;  $p = 0,001$ ; 95 % доверительный интервал) и снижение индекса резистентности маточных артерий до  $0,47 \pm 0,02$  у. е. ( $p = 0,022$ ) в сильной прямой ассоциативной взаимосвязи с размером полости матки (коэффициент корреляции  $r = 0,93712$ ;  $p = 0,001$ ; 95 % доверительный интервал).

5. Под влиянием электромагнитной стимуляции на 4-е сутки терапии у пациенток выявлено повышение тонуса миометрия до  $13,2 \pm 0,6$  мм рт. ст. ( $p = 0,012$ ) в сильной обратной ассоциативной взаимосвязи с размером полости матки (коэффициент корреляции  $r = -0,9619$ ;  $p = 0,001$ ; 95 % доверительный интервал) и увеличение индекса резистентности маточных артерий до  $0,72 \pm 0,33$  у. е. ( $p = 0,036$ ) в сильной прямой ассоциативной взаимосвязи с размером полости матки (коэффициент корреляции  $r = 0,87272$ ;  $p = 0,001$ ; 95 % доверительный интервал).

## Литература

1. Верес, И. А. Гипотонический послеродовой эндометрит: обоснование, диагностика / И. А. Верес // Медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 60–63.
2. Вербицкая, М. С. Послеродовой эндометрит: профилактика и комплексная терапия / М. С. Вербицкая // Медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 14–18.
3. Золотухина, Е. И., Улащик В. С. Основы импульсной магнитотерапии: справочное пособие. – Витебск, 2014. – 143 с.
4. Зубовский, Д. К., Улащик В. С., Кручинский Н. Г. Физические средства в подготовке спортсменов. Практическое пособие для спортивных врачей к XX летним Олимпийским играм. – Минск, 2012. – С. 56.
5. Можейко, Л. Ф., Вербицкая М. С. Сонографическое исследование матки и показателей маточного кровотока в диагностике

послеродового эндометрита // Медицинская панорама. – 2011. – № 6. – С. 8–12.

6. Морозова, Н. А. Современный взгляд на проблему субинволюции матки / Н. А. Морозова, Т. И. Холодняк, М. А. Овсяник, Н. И. Морозова // Новости медицины и фармации – акушерство, гинекология, репродуктология. – 2009. – № 296 (тематический номер). – С. 42–48.

7. Стрижаков, А. Н. Инфекционно-воспалительные заболевания. Физиология и патология послеродового периода / А. Н. Стрижаков, О. Р. Баев, Т. Г. Старкова. – М.: ИД «Династия», 2004. – С. 70–84.

8. Barker, A. T., Freeston I. L., Jalinous R. et al. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation // Neurosurgery. – 1987. – Vol. 20 (1). – P. 100–109.

## References

1. Veres, I. A. Gipotonicheskiy poslerodovoy endometrit: obosnovanie, diagnostika / I. A. Veres // Medicinskiy zhurnal. – 2018. – № 1. – S. 60–63.
2. Verbickaya, M. S. Poslerodovoy endometrit: profilaktika i kompleksnaya terapiya / M. S. Verbickaya // Medicinskiy zhurnal. – 2006. – № 3. – S. 14–18.
3. Zolotuhina, E. I., Ulashchik V. S. Osnovy impul'snoy magnitoterapii: Spravochnoe posobie. – Vitebsk, 2014. – 143 s.
4. Zubovskiy, D. K., Ulashchik V. S., Kruchinskiy N. G. Fizicheskie sredstva v podgotovke sportsmenov. Prakticheskoe posobie dlya sportivnykh vrachej k XX letnim Olimpijskim igram. – Minsk, 2012. – S. 56.
5. Mozhejko, L. F., Verbickaya M. S. Sonograficheskoe issledovanie matki i pokazatelej matochnogo krvotoka v diagnostike poslerodovogo endometrita // Medicinskaya panorama. – 2011. – № 6. – P. 8–12.
6. Morozova, N. A. Sovremennyy vzglyad na problemu subinvolyucii matki / N. A. Morozova, T. I. Holodnyak, M. A. Ovsyanik, N. I. Morozova // Novosti mediciny i farmacii – akusherstvo, ginekologiya, reproduktologiya. – 2009. – № 296 (tematicheskij nomer). – S. 42–48.
7. Strizhakov, A. N. Infekcionno-vospalitel'nye zabolevaniya. Fiziologiya i patologiya poslerodovogo perioda / A. N. Strizhakov, O. R. Baev, T. G. Starkova. – M.: ID "Dinastiya", 2004. – S. 70–84.
8. Barker, A. T., Freeston I. L., Jalinous R. et al. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation // Neurosurgery. – 1987. – Vol. 20 (1). – P. 100–109.

Поступила 04.02.2022 г.

О. А. Говорухина<sup>1,2</sup>, Н. С. Прокопеня<sup>1</sup>, В. А. Харитончик<sup>1</sup>,  
В. М. Хомич<sup>2</sup>

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии»<sup>1</sup>  
УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>

**Введение.** Болезнь Гиршпрунга (БГ) – врожденный порок развития, характеризующийся отсутствием интрамуральных ганглиев в стенке кишки. Частыми осложнениями болезни Гиршпрунга и других нарушений моторики кишки являются проблемы поздней или ошибочной диагностики, причем иногда в большей степени, чем осложнения хирургической техники при выполнении оперативных вмешательств [1, 2].

**Цель.** Отсутствие статистических данных, характеризующих частоту заболеваемости БГ на территории Республики Беларусь, стало причиной проведения эпидемиологического исследования на основании ежегодных статистических отчетов РНПЦ детской хирургии.

**Материалы и методы исследования.** Проведено дескриптивное эпидемиологическое исследование частоты встречаемости болезни Гиршпрунга на территории Республики Беларусь на основании данных РНПЦ детской хирургии за период с 01.01.2010 по 31.12.2019 (10 лет).

**Результаты исследования.** Частота заболеваемости БГ варьировала от 1 на 5889 до 1 на 15 432 населения. Не было выявлено зависимости количества случаев БГ за год от рождаемости. Заболеваемость БГ в мире согласно данным литературы составляла 20,64 (18,05;22,43) случаев на 100 000 новорожденных, тогда как в Республике Беларусь за период с 2010 до 2019 гг. заболеваемость была ниже и составляла 11,90 (8,37;14,34) случаев на 100 000 новорожденных.

**Заключение.** Частота случаев БГ в Республике Беларусь составляет в среднем 1: 9250, что существенно меньше, чем в зарубежных странах по данным литературы. Причины здесь разные, но, по-видимому, основная – недостаточная настороженность педиатров и детских хирургов в отношении БГ и, соответственно, недостаточный охват диагностическими мероприятиями пациентов детского возраста с нарушениями функции толстой кишки. Соблюдение принципа преемственности в организации работы специалистов различных служб, начиная с периода новорожденности, настороженное отношение врачей к БГ будут способствовать улучшению диагностики БГ у детей.

**Ключевые слова:** болезнь Гиршпрунга, эпидемиология, заболеваемость.

O. A. Govorukhina, N. S. Prokopenya, V. A. Kharitonchik, V. M. Khomich

## EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF HIRSHPRUNG'S DISEASE

**Introduction.** Hirschsprung's disease (HD) is a congenital malformation characterized by the absence of intramural ganglia in the intestinal wall. Frequent complications of Hirschsprung's disease and other disorders of intestinal motility are problems of late or erroneous diagnosis, and sometimes to a greater extent than complications of surgical techniques when performing surgical interventions [1, 2].

**Aim.** The lack of statistical data characterizing the incidence of HD on the territory of the Republic of Belarus became the reason for conducting an epidemiological study based on the annual statistical reports of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery.

**Materials and methods.** A descriptive epidemiological study of the incidence of Hirschsprung's disease on the territory of the Republic of Belarus was carried out on the basis of data from the surgical departments of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery for the period from 01.01.2010 to 31.12.2019 (10 years).

*Results. During the study period, 130 patients born in the period 2010–2019 were radically operated with different forms of BG. According to the data presented in Table 1, from 7 to 20 cases of HD were detected annually (13 (10 ÷ 17) cases/year according to the median), which was 11.90 (8.37 ÷ 14.34) cases per 100 thousand newborns. The incidence of HD ranged from 1 in 5889 to 1 in 15 432 population. No dependence of the number of HD cases per year on the birth rate was found. The incidence of HD in the Republic of Belarus averages 1: 9250. According to the literature, the incidence of HD in the world was 20.64 (18.05 ÷ 22.43) cases per 100,000 newborns, while in the Republic of Belarus for the period from 2010 to 2019 years the incidence was lower and amounted to 11.90 (8.37 ÷ 14.34) cases per 100,000 newborns.*

*Conclusion. The incidence of HD in the Republic of Belarus averages 1:9250, which is significantly less than in foreign countries according to the literature. The reasons for this are different, but, apparently, the main one is the insufficient alertness of pediatricians and pediatric surgeons in relation to HD and, accordingly, insufficient diagnostic coverage of pediatric patients with impaired colon function. Compliance with the principles of work of specialists on continuity in the work of specialists, starting from the neonatal period, the wary attitude of doctors towards HD will improve the diagnosis of HD in children.*

**Key words:** Hirschsprung's disease, epidemiology, morbidity.

**Б**лезнь Гиршпрунга (БГ) – врожденный порок развития, характеризующийся отсутствием интрамуральных ганглиев в стенке кишки. Частыми осложнениями болезни Гиршпрунга и других нарушений моторики кишки являются проблемы поздней или ошибочной диагностики, причем иногда в большей степени, чем осложнения хирургической техники при выполнении оперативных вмешательств [1, 2]. В последнее время, с улучшением методов диагностики и расширением охвата специализированной медицинской помощью и ее доступности, большинство диагнозов БГ устанавливается в возрасте до 3–6 месяцев жизни [3, 4]. Однако все еще встречаются случаи поздней диагностики заболевания (например, у детей после 5 лет), что неизбежно приводит к ухудшению функциональных результатов коррекции порока, даже если операция была выполнена успешно [5, 6]. Причины позднего обращения пациентов с болезнью Гиршпрунга за хирургической помощью были разные, однако самой существенной была низкая настороженность педиатров и детских хирургов по отношению к болезни Гиршпрунга. Отсутствие статистических данных, характеризующих частоту заболеваемости БГ на территории Республики Беларусь, стало причиной проведения эпидемиологического исследования.

**Цель работы:** проведение эпидемиологического исследования на основании ежегодных статистических отчетов РНПЦ детской хирургии.

#### Материал и исследования

Проведено дескриптивное эпидемиологическое исследование частоты встречаемости болезни Гиршпрунга на территории Республики Беларусь на основании данных хирургических отделений РНПЦ детской хирургии за период с 01.01.2010 по 31.12.2019 (10 лет).

Статистический анализ данных проводили с использованием стандартного пакета прикладной программы Statistica 8.0. Полученные данные не соответствовали закону нормального распределения (показатели

асимметрии и эксцесса внутри исследуемых групп по модулю превышали 2,0), в связи с чем для представления результатов использовали показатели медианы, нижнего и верхнего квартиля (25-й÷75-й процентиля). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ).

Динамику заболеваемости и возможность дальнейшего прогнозирования числа случаев БГ оценивали на основании анализа математической функции, описывающей линию тренда. Для характеристики линии тренда использовался коэффициент детерминации ( $R^2$ ), который принимает значения от 0 до 1. Чем ближе значение коэффициента к 1, тем сильнее зависимость и, соответственно, полученное уравнение тренда обладает высокой прогностической значимостью.

**Результаты исследования.** За исследуемый период радикально прооперировано 130 пациентов, родившихся в период 2010–2019 гг. с различными формами БГ. Согласно представленным в таблице 1 данным, ежегодно выявлялось от 7 до 20 случаев БГ (13 (10÷17) случаев/год по медиане), что составляло 11,90 (8,37÷14,34) случаев на 100 тысяч новорожденных. Частота заболеваемости БГ варьировала от 1 на 5889 до 1 на 15 432 населения.

Не было выявлено зависимости количества случаев БГ за год от рождаемости. Частота случаев БГ в Республике Беларусь составляет в среднем 1: 9250.

На рисунке 1 отражена динамика изменения заболеваемости БГ в Республике Беларусь за исследуемый период на 100 000 живых новорожденных. В связи с вариацией полученных значений для описания попеременно возрастающих и убывающих данных использовалась полиномиальная линия тренда шестой степени. При этом коэффициент детерминации ( $R^2$ ) составлял 0,56, что указывает на колебание заболеваемости БГ с чередованием максимумов и минимумов и невозможность построения надежной прогностической модели. Кроме того, установлено отсутствие корреляционной



Таблица 1. Статистическая оценка эпидемиологии БГ в Республике Беларусь за 10 лет с 2010 по 2019 гг.

| Год                            | Рождаемость | Количество случаев БГ в год | Заболеваемость БГ на 100 000 новорожденных | Частота случаев БГ |
|--------------------------------|-------------|-----------------------------|--------------------------------------------|--------------------|
| 2010                           | 108 050     | 7                           | 6,48                                       | 1 : 15 432         |
| 2011                           | 109 147     | 14                          | 12,83                                      | 1 : 7 794          |
| 2012                           | 115 893     | 14                          | 12,08                                      | 1 : 8 278          |
| 2013                           | 117 997     | 18                          | 15,25                                      | 1 : 6 557          |
| 2014                           | 118 534     | 17                          | 14,34                                      | 1 : 6 973          |
| 2015                           | 119 509     | 10                          | 8,37                                       | 1 : 11 947         |
| 2016                           | 117 779     | 20                          | 16,98                                      | 1 : 5 889          |
| 2017                           | 102 356     | 12                          | 11,72                                      | 1 : 8 532          |
| 2018                           | 94 388      | 11                          | 11,65                                      | 1 : 8 584          |
| 2019                           | 87 851      | 7                           | 7,97                                       | 1 : 12 547         |
| Медиана (25 %÷75 % процентиля) |             | 13 (10÷17)                  | 11,90 (8,37÷14,34)                         |                    |

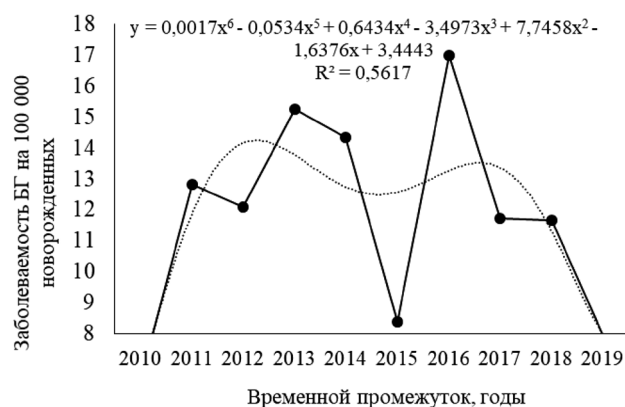


Рисунок 1. Динамика изменения заболеваемости БГ в Республике Беларусь за период с 2010 по 2019 гг. на 100 000 новорожденных

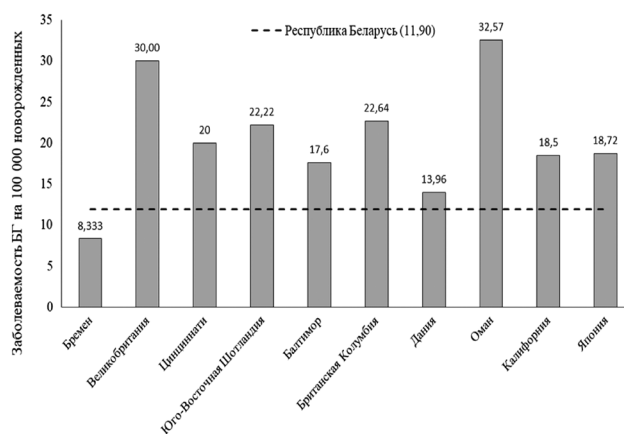


Рисунок 2. Заболеваемость БГ в мире и в Республике Беларусь на 100 000 новорожденных

зависимости между количеством новорожденных и заболеваемостью БГ ( $r_s = -0,11$ ,  $p > 0,05$ ).

Проведен анализ частоты БГ по данным литературы. За основу взята сводная таблица Holschneider A. M. (2008) [4] и осуществлен расчет популяционной частоты БГ. Полученные данные представлены в таблице 2.

Заболеваемость БГ в мире согласно данным литературы составляла 20,64 (18,05÷22,43) случаев на 100 000 новорожденных, тогда как в Республике Беларусь за период с 2010 до 2019 гг. заболеваемость была ниже и составляла 11,90 (8,37÷14,34) случаев на 100 000 новорожденных (рис. 2).

Большое отклонение при расчете частоты БГ в международной практике объясняется разными по объему эпидемиологическими исследованиями по изучаемой теме.

Для сравнительной оценки заболеваемости БГ по регионам Республики Беларусь произведен подсчет количества родившихся и оперированных пациентов по регионам за 10 лет (табл. 3).

Для сравнительной оценки заболеваемости БГ по регионам Республики Беларусь произведен подсчет количества родившихся и оперированных пациентов по регионам за 10 лет (табл. 3).

Таблица 2. Заболеваемость БГ в мире по данным литературных источников

| Источник литературы            | Частота случаев БГ | Заболеваемость БГ на 100 000 новорожденных | Регион                  |
|--------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|-------------------------|
| Althoff W.                     | 1 : 12 000         | 8,33                                       | Бремен                  |
| Bodian M., Carter C.           | 1 : 2000–10 000    | 30,00                                      | Великобритания          |
| Madsen C.                      | 1 : 4700           | 21,27                                      | Дания                   |
| Passarge E.                    | 1 : 5000           | 20,00                                      | Цинциннати              |
| Orr J. D., Scobie W. G.        | 1 : 4500           | 22,22                                      | Юго-Восточная Шотландия |
| Goldberg E. L.                 | 1 : 5682           | 17,60                                      | Балтимор                |
| Ikeda K., Goto S.              | 1 : 4697           | 21,29                                      | Япония                  |
| Spouge D., Baird P. A.         | 1 : 4417           | 22,64                                      | Британская Колумбия     |
| Russell M. B. et al.           | 1 : 7165           | 13,96                                      | Дания                   |
| Rajab A. et al.                | 1 : 3070           | 32,57                                      | Оман                    |
| Torfs C.                       | 1 : 5405           | 18,50                                      | Калифорния              |
| Suita S. et al.                | 1 : 5343           | 18,72                                      | Япония                  |
| Медиана (25 %÷75 % процентиля) |                    | 20,64 (18,05÷22,43)                        |                         |

Таблица 3. Распределение пациентов с БГ по регионам РБ, оперированных с 2010 по 2019 гг.

| № региона | Регион              | Количество пациентов, n | %    |
|-----------|---------------------|-------------------------|------|
|           | Республика Беларусь | 130                     | 100  |
| 1         | Брестская область   | 19                      | 14,6 |
| 2         | Витебская область   | 14                      | 10,8 |
| 3         | Гомельская область  | 24                      | 18,4 |
| 4         | Гродненская область | 7                       | 5,4  |
| 5         | Минская область     | 23                      | 17,7 |
| 6         | Могилевская область | 13                      | 10   |
| 7         | Минск               | 30                      | 23,1 |



Рисунок 3. Распределение пациентов с БГ, родившихся и прооперированных с 2010 по 2019 гг., по регионам проживания в Республике Беларусь

Выявлена положительная корреляционная зависимость между количеством пациентов с БГ, родившихся с этой патологией за исследуемый период, и численностью населения в регионах их проживания ( $r_s = 0,90$ ,  $p < 0,05$ ). Наибольшее количество пациентов проживало в г. Минске, Гомельской, Брестской и Минской областях, как наибольших по численности населения регионах страны (рис. 3).

Закключение. Частота случаев БГ в Республике Беларусь составляет в среднем 1:9250, что существенно меньше, чем в зарубежных странах по данным литературы. Большое отклонение при расчете частоты БГ можно объяснить неоднородными по объему и плотности эпидемиологическими исследованиями по изучаемой теме. Однако, нельзя исключить и более низкую диагностику заболевания. Причины здесь разные, но, по-видимому, основная – недостаточная настороженность педиатров и детских хирургов в отношении БГ и, соответственно, недостаточный охват диагностическими мероприятиями пациентов детского возраста

с нарушениями функции толстой кишки. Отсутствие единого методологического подхода к диагностике БГ в медицинских учреждениях страны, нестандартизированные диагностические программы для данной патологии приводят к некорректным диагнозам или поздней диагностике заболевания. Соблюдение принципа преемственности в организации работы специалистов различных служб, начиная с периода новорожденности, настороженное отношение врачей к БГ будут способствовать улучшению диагностики БГ у детей.

## Литература

1. Ионов, А. Л., Щербак О. В. Послеоперационные осложнения в колоректальной хирургии у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. III, № 4. – С. 50–8.
2. Карпухин, О. Ю., Насыбуллин М. Н., Хасанов Э. Р., Бикбов Б. Ш. Клинико-статистические параллели у пациентов различных возрастных групп при болезни Гиршпрунга // Практическая медицина. – 2016. – Т. 1, № 4 (96). – С. 97–101.
3. Bjornland, K., Pakarinen M. P., Stenstrom P. et al. A Nordic multicenter survey of long-term bowel function after transanal endorectal pull-through in 200 patients with rectosigmoid Hirschsprung disease // J. Pediatr. Surg. – 2017. – Vol. 52(9). – P. 1458–64.
4. Holschneider, A. M., Puri P. eds. Hirschsprung's Disease and Allied Disorders (ed 3). – New York: Springer, 2008. – 414 p.
5. Nasr, A., Langer J. C. Evolution of the technique in the transanal pull-through for Hirschsprung's disease: effect on outcome // J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol. 42(1). – P. 36–40.
6. Thakkar, H. S., Bassett C., Hsu A., Manuele R., Kufeji D., Richards C. A., Agrawal M., Keshtgar A. S. Functional outcomes in Hirschsprung disease: A single institution's 12-year experience // J. Pediatr. Surg. – 2017. – № 2. – P. 277–80.

## References

1. Ionov, A. L., Shcherbakova O. V. Posleoperacionnye oslozhneniya v kolorektal'noj hirurgii u detej // Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii. – 2013. – T. III, №4. – P. 50–8.
2. Karpuhin, O. Yu., Nasybullin M. N., Hasanov E. R., Bikbov B. Sh. Kliniko-statisticheskie paralleli u pacientov razlichnyh vozrastnyh grupp pri bolezni Girshprunga // Prakticheskaya medicina. – 2016. – T. 1, № 4 (96). – P. 97–101.
3. Bjornland, K., Pakarinen M. P., Stenstrom P. et al. A Nordic multicenter survey of long-term bowel function after transanal endorectal pull-through in 200 patients with rectosigmoid Hirschsprung disease // J. Pediatr. Surg. – 2017. – Vol. 52(9). – P. 1458–64.
4. Holschneider, A. M., Puri P. eds. Hirschsprung's Disease and Allied Disorders (ed 3). – New York: Springer, 2008. – 414 p.
5. Nasr, A., Langer J. C. Evolution of the technique in the transanal pull-through for Hirschsprung's disease: effect on outcome // J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol. 42(1). – P. 36–40.
6. Thakkar, H. S., Bassett C., Hsu A., Manuele R., Kufeji D., Richards C. A., Agrawal M., Keshtgar A. S. Functional outcomes in Hirschsprung disease: A single institution's 12-year experience // J. Pediatr. Surg. – 2017. – № 2. – P. 277–80.

Поступила 11.01.2022 г.

Ю. Е. Еременко, А. И. Северин, Н. И. Гребень

## КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА СЛУХА У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ СПЕКТРА АУДИТОРНЫХ НЕЙРОПАТИЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

ГУ «Республиканский научно-практический центр  
оториноларингологии»

«Заболевания спектра аудиторных нейропатий» (Auditory Neuropathy Spectrum Disorders, ANSD) – состояние слуховой системы, при котором у пациента регистрируются отоакустическая эмиссия (ОАЭ) и/или микрофонный потенциал улитки (МПУ), а коротколатентные слуховые вызванные потенциалы (КСВП) отсутствуют или значительно изменены. В отличие от нейросенсорной тугоухости, при которой повреждены наружные и внутренние волосковые клетки улитки, при ANSD наружные волосковые клетки сохранены. Сложность выявления ANSD и разнообразие клинической симптоматики этого расстройства затрудняют дифференциальную диагностику этого заболевания с нейросенсорной тугоухостью.

**Цель исследования.** Совершенствование дифференциальной диагностики ANSD и нейросенсорной тугоухости путем определения основных анамнестических и аудиологических критериев.

**Материалы и методы.** В исследование включено 2 группы пациентов: основная группа – 48 пациентов с двусторонним ANSD и контрольная группа – 30 пациентов с двусторонней хронической нейросенсорной тугоухостью. Всем пациентам было выполнено: оценка данных анамнеза, импедансометрия, тональная пороговая аудиометрия, регистрация ОАЭ (ЗВОАЭ), регистрация КСВП с выделением МПУ, регистрация стационарных слуховых вызванных потенциалов.

**Результаты.** У пациентов с ANSD частота встречаемости недоношенности, низкой массы тела при рождении, гипербилирубинемии достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с нейросенсорной тугоухостью. У пациентов с ANSD не выявлена мутация 35delG в гене GJB2, в отличие от пациентов с нейросенсорной тугоухостью (у 23,3 % подтвержден генетический фактор) ( $p < 0,05$ ). Аудиологический скрининг новорожденных с обеих сторон пройден у 15 детей (31,3 %) с ANSD и лишь 1 ребенка (3,3 %) с нейросенсорной тугоухостью ( $p < 0,05$ ). У 8 пациентов (16,7 %) с ANSD ЗВОАЭ зарегистрирована при первичной аудиологической диагностике, в отличие от нейросенсорной тугоухости (ЗВОАЭ не регистрировалась у 100 % пациентов) ( $p < 0,05$ ). Пороги КСВП при ANSD, в отличие от нейросенсорной тугоухости, не соответствовали поведенческим порогам слуха. МПУ регистрировался на правом и левом ухе у всех пациентов (100 %) с ANSD и оставался неизменным в процессе наблюдения, в отличие от пациентов с нейросенсорной тугоухостью, у которых МПУ не регистрировался с двух сторон ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Структура основных факторов риска тугоухости у детей с ANSD и нейросенсорной тугоухостью различна. При дифференциальной диагностике с нейросенсорной тугоухостью должно учитываться возможность исчезновения ЗВОАЭ при ANSD. Регистрация КСВП с выделением МПУ является наиболее информативным методом диагностики ANSD. Регистрацию МПУ необходимо проводить всем пациентам, у которых не регистрируются пики КСВП при максимальной интенсивности стимула вне зависимости от результатов регистрации ОАЭ.

**Ключевые слова:** заболевания спектра аудиторных нейропатий, нейросенсорная тугоухость, отоакустическая эмиссия, коротколатентные слуховые вызванные потенциалы, микрофонный потенциал улитки.

Yu. Eremenko, A. Seviaryn, N. Hreben

## COMPREHENSIVE DIAGNOSIS OF HEARING IN CHILDREN WITH AUDITORY NEUROPATHY SPECTRUM DISORDERS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

*Auditory Neuropathy Spectrum Disorders, ANSD is a state of the auditory system in which the patient has otoacoustic emissions (OAEs) and/or cochlear microphonic potential (CMP), and auditory brainstem responses (ABRs) are absent or significantly reduced. In contrast to sensorineural hearing loss, where the outer and inner hair cells of the cochlea are damaged, in ANSD the outer hair cells are preserved. The complexity of ANSD detection and the variety of clinical symptoms of this disorder make it difficult to differentiate this disease from sensorineural hearing loss.*

*Purpose. Improvement of the differential diagnosis of ANSD and sensorineural hearing loss by defining the main anamnestic and audiological criteria.*

*Materials and methods. The research included 2 groups of patients: the core group – 48 patients with bilateral ANSD and the control group – 30 patients with bilateral chronic sensorineural hearing loss. All patients underwent assessment of the anamnesis data, impedance measurement, tone threshold audiometry, registration of OAE (TEOAE), registration of ABR with allocation of CMP, registration of stationary auditory evoked potentials.*

*Results. In patients with ANSD the incidence of prematurity, low birth weight, and hyperbilirubinemia is significantly higher ( $p < 0.05$ ) than in patients with sensorineural hearing loss. In patients with ANSD the 35delG mutation in the GJB2 gene was not identified, in contrast to patients with sensorineural hearing loss (genetic factor was confirmed in 23.3 %) ( $p < 0.05$ ). Newborn hearing screening on both sides was conducted in 15 children (31.3 %) with ANSD and only 1 child (3.3 %) with sensorineural hearing loss ( $p < 0.05$ ). In 8 patients (16.7 %) with ANSD was recorded TEOAE during the initial audiological diagnosis, in contrast to sensorineural hearing loss (TEOAE was not recorded in 100 % of patients) ( $p < 0.05$ ). In contrast to sensorineural hearing loss, the ABR thresholds in ANSD did not correspond to the behavioral hearing thresholds. CMP was recorded on the right and left ear in all patients (100 %) with ANSD and remained unchanged during the observation process, in contrast to patients with sensorineural hearing loss, in whom CMP was not recorded on both sides ( $p < 0.05$ ).*

*Conclusions. The structure of the main risk factors for hearing loss in children with ANSD and sensorineural hearing loss is different. In the differential diagnosis with sensorineural hearing loss, the possibility of TEOAE disappearance in ANSD should be taken into account. Registration of ABRs with the allocation of CMP is the most informative method of ANSD diagnostics. CMP registration should be conducted for all patients who do not have ABR peaks at the maximum stimulus intensity, regardless of the OAE registration results.*

**Key words:** Auditory Neuropathy Spectrum Disorders, sensorineural hearing loss, otoacoustic emissions, auditory brainstem responses, cochlear microphonic potential.

В настоящее время в группе нарушений звуко-воспринимающего аппарата появился новый термин – «заболевания спектра аудиторных нейропатий» (Auditory Neuropathy Spectrum Disorders, далее – ANSD) [1].

ANSD – состояние слуховой системы, при котором у пациента регистрируются отоакустическая эмиссия (ОАЭ) и/или микрофонный потенциал улитки (МПУ), а коротколатентные слуховые вызванные потенциалы (КСВП) отсутствуют или значительно изменены [2]. В отличие от нейросенсорной тугоухости, при которой повреждены наружные и внутренние волосковые клетки улитки, при ANSD наружные волосковые клетки сохранены.

По литературным данным, около 10 % детей, родившихся с нейросенсорной тугоухостью, могут иметь ANSD. Этот показатель повышается до 15–20 % у детей с выраженной степенью тугоухости [3–5].

Нарушение слуха у пациентов с ANSD вызвано разными причинами:

- повреждением внутренних волосковых клеток;
- нарушением синаптической передачи между внутренними волосковыми клетками и дендритами нейронов спирального ганглия;
- десинхронизация возбуждения волокон слухового нерва.

У одного пациента может быть одно или несколько из перечисленных нарушений.

К основным факторам риска, вызывающим ANSD, относят:

- недоношенность (заболевание чаще встречается у глубоко недоношенных детей со сроком гестации менее 32 недель);
- малый вес ребенка при рождении (менее 1500 г);
- гипербилирубинемия (более 350 мкмоль/л) [6];

- генетическая патология [7, 8];
- врожденные пороки развития.

Основным клиническим проявлением ANSD является сенсоневральное снижение слуха разной степени выраженности с сохранной функцией наружных волосковых клеток. Степень снижения слуха может варьировать от почти нормы до глухоты, может также флюктуировать у одного и того же пациента, причем разборчивость речи может быть нарушена непропорционально степени тугоухости [9, 10].

Характерным для ANSD является то, что ОАЭ у детей может исчезнуть со временем, в то же время МПУ сохраняется, а пороги слышимости не меняются [11].

Сложность выявления ANSD и разнообразие клинической симптоматики этого расстройства затрудняют дифференциальную диагностику этого заболевания с нейросенсорной тугоухостью.

Анализ различных факторов риска, анамнестических данных, аудиологических критериев дают возможность выяснить особенности ANSD, уточнить патогенез нарушений и усовершенствовать дифференциальную диагностику этого заболевания.

**Цель исследования** – совершенствование дифференциальной диагностики ANSD и нейросенсорной тугоухости путем определения основных анамнестических и аудиологических критериев.

### Материал и методы

В исследование включено 78 пациентов (45 мальчиков (57,7 %) и 33 девочки (42,3 %)) в возрасте от 4 месяцев до 9 лет ( $M = 1,8$  (0,9–3,5)). Были сформированы 2 группы пациентов: основная группа – пациенты, у которых диагностирована двусторонняя ANSD и контрольная группа – пациенты с двусторонней хронической нейросенсорной тугоухостью. Основную группу составили 48 пациентов (61,5 %) в возрасте от 4 месяцев до 9 лет ( $M = 2,45$  (1–4,4)), контрольную группу – 30 пациентов (38,5 %) в возрасте от 4 месяцев до 6 лет ( $M = 1,4$  (0,75–3,1)).

Критерием постановки диагноза ANSD были:

- наличие ОАЭ и/или МПУ;
- отсутствие или значительно измененные КСВП.

Всем пациентам было выполнено:

1. Оценка данных анамнеза – использовались анкеты, учитывающие биографические данные, особенности протекания беременности и родов, наличие факторов риска по тугоухости и других патологиях, динамику слухоречевого и психомоторного развития ребенка.

2. Импедансометрия. Проводили на аппарате AC 40 («Interacoustics A/S», Дания).

3. Тональная пороговая аудиометрия. Проводилась по стандартной методике в специально оборудованном звукоизолированном кабинете с последующей оценкой порогов звуковосприятия на частотах 125, 500, 1000, 2000, 4000 и 6000 Гц. Детям до 3 лет проводилась аудиометрия со зрительным подкреплением.

4. Регистрация ОАЭ (задержанную вызванную ОАЭ – ЗВОАЭ). Проводили на системе Eclipse EP15 («Interacoustics A/S», Дания).

5. Регистрация КСВП с выделением МПУ. Проводили на системе Eclipse EP15 («Interacoustics A/S», Дания). Для выделения МПУ при регистрации КСВП использовали телефоны с внутриушными звуковыми. Запись КСВП проводили с использованием стимулов разной полярности (с начальными фазами разрежения и сгущения) интенсивностью 80–100 дБ нПс с накоплением ответов в разные ячейки памяти. При этом наблюдали инверсию пиков МПУ. Для дифференциации МПУ от артефакта стимула проводили такую же запись, но с отведенным или пережатым звуководом, при этом сохраняя то же положение телефона. Регистрация тех же потенциалов при отведенном или пережатом звуководе указывает на то, что это артефакт стимула. Исчезновение ответа свидетельствует о наличии истинного МПУ [14].

6. Регистрация стационарных слуховых вызванных потенциалов (Auditory Steady-State Response, далее ASSR). Проводили на системе Eclipse EP15 («Interacoustics A/S», Дания) на частотах 0,5, 1, 2 и 4 кГц до максимальной интенсивности стимула 100 дБ нПс.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica 10.0. Количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены медианой и интерквартильным диапазоном. В качестве границ статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости основных факторов риска тугоухости у детей:

- недоношенность;
- малый вес ребенка при рождении;
- гипербилирубинемия;
- врожденные пороки развития;
- генетическая патология.

При оценке факторов риска наиболее распространенной в анамнезе оказалась недоношенность. Данные представлены на рисунке 1.

Установлено значимое ( $p < 0,05$ ) преобладание недоношенности в анамнезе у пациентов с ANSD: до 36 недель гестации 28 пациентов (58,3 %) с двусторонним ANSD и 7 пациентов (23,3 %) с нейросенсорной тугоухостью.

Частота встречаемости новорожденных с низкой массой тела среди пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью представлена на рисунке 2.

Выявлено, что 27 пациентов (56,3 %) с ANSD и 8 пациентов (26,7 %) с нейросенсорной тугоухостью имели массу тела при рождении менее 2500 г ( $p < 0,05$ ).

Выявлено значимое преобладание пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких и принимавших ототоксические антибактериальные лекарственные средства в отделении интенсивной терапии

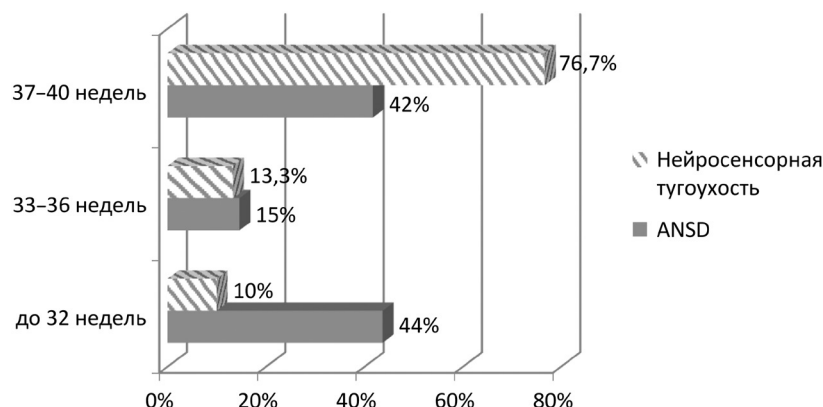


Рис. 1. Частота встречаемости новорожденных с малым сроком гестации среди пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью

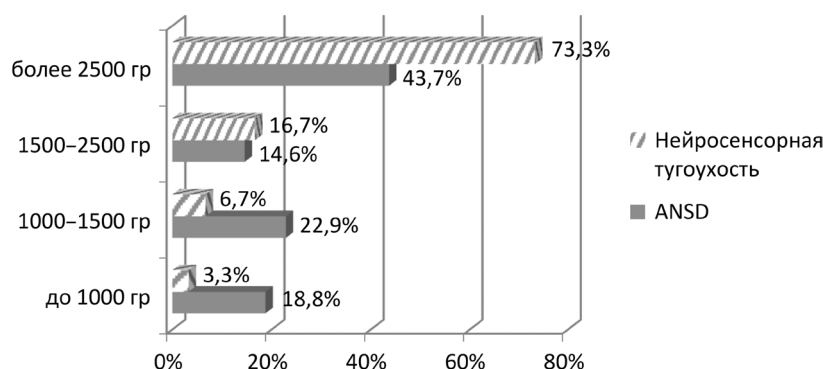


Рис. 2. Частота встречаемости новорожденных с низкой массой тела среди пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью

и реанимации (25 пациентов (52,1 %) с ANSD и 5 пациентов (16,7 %) с нейросенсорной тугоухостью ( $p < 0,05$ )).

Частота встречаемости гипербилирубинемии среди новорожденных с ANSD составила 62,5 % (30 пациентов), что достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем среди новорожденных с нейросенсорной тугоухостью (у 11 пациентов – 36,7 %).

В таблице 1 представлены результаты проведения молекулярно-генетического исследования на носительство мутации 35delG в гене GJB2 среди пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью.

5 пациентам с ANSD и 10 пациентам с нейросенсорной тугоухостью проведено молекулярно-генетическое исследование на носительство мутации 35delG

в гене GJB2. У 7 пациентов (23,3 %) с нейросенсорной тугоухостью подтверждена мутация 35delG в гене GJB2, в отличие от пациентов с ANSD, у которых в 100 % случаев данная мутация отсутствовала ( $p < 0,05$ ).

Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью представлена в таблице 2.

Среди пациентов с ANSD не выявлено достоверно значимого преобладания сопутствующих заболеваний ( $p > 0,05$ ). Так, ретинопатия недоношенных регистрировалась у 10 пациентов (20,8 %) с ANSD и 4 пациентов (13,3 %) с нейросенсорной тугоухостью ( $p > 0,05$ ), детский церебральный паралич (ДЦП) у 6 пациентов (12,5 %) с ANSD и у 2 пациентов (6,7 %) с нейросенсорной тугоухостью ( $p > 0,05$ ), врожденные пороки

Таблица 1. Носительство мутации 35delG в гене GJB2 у пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью

|                                         | ANSD (n = 5) | Нейросенсорная тугоухость (n = 10) |
|-----------------------------------------|--------------|------------------------------------|
| Отсутствует мутация 35delG в гене GJB2  | 5 (100 %)    | 10 %                               |
| Подтверждена мутация 35delG в гене GJB2 | 0 %          | 7 (23,3 %)                         |

Таблица 2. Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью

|                                      | ANSD (n = 48) | Нейросенсорная тугоухость (n = 30) |
|--------------------------------------|---------------|------------------------------------|
| Ретинопатия недоношенных             | 10 (20,8 %)   | 4 (13,3 %)                         |
| ДЦП                                  | 6 (12,5 %)    | 2 (6,7 %)                          |
| Врожденные пороки развития сердца    | 4 (8,3 %)     | 2 (6,7 %)                          |
| БЛД                                  | 4 (8,3 %)     | 1 (3,3 %)                          |
| Гидроцефалия                         | 3 (6,25 %)    | 1 (3,3 %)                          |
| Врожденные пороки развития кишечника | 5 (10,45 %)   | 0 %                                |



Рис. 3. Возраст первичной диагностики ANSD и нейросенсорной тугоухости

развития сердца – у 4 пациентов (8,3 %) с ANSD и 2 пациентов (6,7 %) с нейросенсорной тугоухостью ( $p > 0,05$ ), бронхо-легочная дисплазия (БЛД) у 4 пациентов (8,3 %) с ANSD и у 1 пациента (3,3 %) с нейросенсорной тугоухостью ( $p > 0,05$ ), гидроцефалия у 3 пациентов (6,25 %) с ANSD и 1 пациента (3,3 %) с нейросенсорной тугоухостью ( $p > 0,05$ ). Особый интерес представляет тот факт, что у 5 пациентов (10,45 %) с ANSD выявлены врожденные пороки развития кишечника (2 пациента (4,2 %) оперированы по поводу врожденной атрезии пищевода, у 3 пациентов (6,25 %) – хирургическое лечение некротического энтероколита). Среди пациентов с нейросенсорной тугоухостью пациентов с врожденными пороками кишечника не было.

Таким образом, структура основных факторов риска тугоухости у детей с ANSD и нейросенсорной тугоухостью различна.

Возраст первичной диагностики ANSD и нейросенсорной тугоухости представлен на рисунке 3.

При анализе возрастного периода диагностики тугоухости не выявлено статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ) среди пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью. Так, у 13 пациентов (27 %) с ANSD и 10 пациентов (33,3 %) с нейросенсорной тугоухостью снижение слуха было выявлено на первом году жизни ( $p > 0,05$ ), у 12 пациентов (25 %) с ANSD и 12 пациентов (40 %) с нейросенсорной тугоухостью – от 1 до 2 лет ( $p > 0,05$ ), у 13 пациентов (27 %) с ANSD и 6 пациентов (20 %) с нейросенсорной тугоухостью – от 3 до 4 лет ( $p > 0,05$ ), у 10 пациентов (21 %) с ANSD и 2 пациентов (6,7 %) – старше 5 лет ( $p > 0,05$ ).

Результаты проведения аудиологического скрининга новорожденных представлены в таблице 3.

Установлено, что 15 детей (31,3 %) с ANSD и лишь 1 ребенок (3,3 %) с нейросенсорной тугоухостью прошли аудиологический скрининг новорожденных с обеих сторон ( $p < 0,05$ ). У 19 детей (39,5 %) с ANSD и 20 пациентов (66,7 %) с нейросенсорной тугоухостью ОАЭ не регистрировалась с обеих сторон ( $p < 0,05$ ).

Не выявлена значимая разница ( $p > 0,05$ ) среди пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью, которым аудиологический скрининг новорожденных не выполняли: 14 пациентам (29,2 %) с ANSD и 9 пациентам (25 %) с нейросенсорной тугоухостью.

Данные регистрации ЗВОАЭ при первичной диагностике в РНПЦ оториноларингологии представлены в таблице 4.

При анализе регистрации ЗВОАЭ при первичной аудиологической диагностике выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) преобладание регистрации ЗВОАЭ среди пациентов с ANSD (8 пациентов (16,7 %)), в отличие от нейросенсорной тугоухости (ЗВОАЭ не регистрировалась у 100 % пациентов). У пациентов с ANSD диагноз был установлен благодаря регистрации МПУ при проведении регистрации КСВП.

При повторной аудиологической диагностике статистически значимых различий регистрации ЗВОАЭ среди пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью не выявлено ( $p > 0,05$ ).

У пациентов с нейросенсорной тугоухостью пороги КСВП регистрировались с двух сторон у всех пациентов (100 %) и были пропорциональны поведенческим

Таблица 3. Результаты проведения аудиологического скрининга новорожденных у пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью

|                                                     | ANSD (n = 48) | Нейросенсорная тугоухость (n = 30) |
|-----------------------------------------------------|---------------|------------------------------------|
| Аудиологический скрининг новорожденных пройден      | 15 (31,3 %)   | 1 (3,3 %)                          |
| Аудиологический скрининг новорожденных не пройден   | 19 (39,5 %)   | 20 (66,7 %)                        |
| Аудиологический скрининг новорожденных не выполняли | 14 (29,2 %)   | 9 (30 %)                           |

Таблица 4. Регистрация ЗВОАЭ у пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью

|                                             | ANSD (n = 48)      |                      | Нейросенсорная тугоухость (n = 30) |                      |
|---------------------------------------------|--------------------|----------------------|------------------------------------|----------------------|
|                                             | Правое и левое ухо | Правое или левое ухо | Правое и левое ухо                 | Правое или левое ухо |
| Регистрация ЗВОАЭ при первичной диагностике | 8 (16,7 %)         | 1 (2,1 %)            | 0 %                                | 0 %                  |
| Регистрация ЗВОАЭ при повторной диагностике | 3 (6,25 %)         | 2 (4,2 %)            | 0 %                                | 0 %                  |

порогам слуха, в отличие от ANSD, при котором регистрировались морфологически измененные КСВП у 18 пациентов (37,5 %) ( $p < 0,05$ ). У 30 пациентов (62,5 %) с ANSD пороги КСВП не регистрировались. При динамическом наблюдении у всех детей с ANSD и нейросенсорной тугоухостью результаты регистрации КСВП оставались неизменными.

МПУ регистрировался на правом и левом ухе у всех пациентов (100 %) с ANSD и оставался неизменным в процессе наблюдения, в отличие от пациентов с нейросенсорной тугоухостью, у которых МПУ не регистрировался с двух сторон в процессе наблюдения ( $p < 0,05$ ).

У 32 детей (67,6 %) с ANSD и 30 детей (100 %) с нейросенсорной тугоухостью ASSR регистрировалась на всех исследованных частотах ( $p < 0,05$ ). У детей с нейросенсорной тугоухостью, в отличие от пациентов с ANSD, пороги ASSR соответствовали порогам КСВП.

Данные тональной пороговой аудиометрии в обследованной группе пациентов с ANSD варьировали от I степени тугоухости до глухоты и не соответствовали порогам КСВП. У детей с нейросенсорной тугоухостью поведенческий порог слуха соответствовал порогам КСВП и ASSR у всех пациентов.

При проведении тимпанометрии у всех пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью регистрировалась тимпанограмма тип А с двух сторон. Акустический рефлекс не был зарегистрирован у 44 пациентов (91,7 %) с ANSD и 22 пациентов (73,3 %) с нейросенсорной тугоухостью ( $p < 0,05$ ). У 4 пациентов (8,3 %) с ANSD и 8 пациентов (26,7 %) с нейросенсорной тугоухостью акустический рефлекс зарегистрирован на частоте 500 Гц ( $p < 0,05$ ).

#### Заключение

1. У пациентов с ANSD частота встречаемости недоношенности, низкой массы тела при рождении, гипербилирубинемии достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с нейросенсорной тугоухостью.

2. Выявлено значимое преобладание пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких и принимавших ототоксические антибактериальные лекарственные средства в отделении интенсивной терапии и реанимации (25 пациентов (52,1 %) с ANSD и 5 пациентов (16,7 %) с нейросенсорной тугоухостью ( $p < 0,05$ )).

3. У пациентов с ANSD не выявлена мутация 35delG в гене GJB2, в отличие от пациентов с нейросенсорной тугоухостью (у 23,3 % подтвержден генетический фактор) ( $p < 0,05$ ).

4. Не выявлено достоверно значимого ( $p > 0,05$ ) преобладания таких сопутствующих заболеваний, как: ретинопатия недоношенных, ДЦП, БЛД, врожденных пороков сердца, гидроцефалии среди пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью.

5. При анализе возрастного периода диагностики тугоухости не выявлено статистически значимой раз-

ницы среди пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью ( $p > 0,05$ ).

6. Аудиологический скрининг новорожденных с обеих сторон пройден у 15 детей (31,3 %) с ANSD и лишь 1 ребенка (3,3 %) с нейросенсорной тугоухостью ( $p < 0,05$ ).

7. При первичной аудиологической диагностике выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) преобладание регистрации ЗВОАЭ среди пациентов с ANSD (8 пациентов (16,7 %)), в отличие от нейросенсорной тугоухости (ЗВОАЭ не регистрировалась у 100 % пациентов). При дифференциальной диагностике с нейросенсорной тугоухостью должна учитываться возможность исчезновения ЗВОАЭ при ANSD.

8. У пациентов с нейросенсорной тугоухостью пороги КСВП регистрировались с двух сторон у всех пациентов (100 %) и были пропорциональны поведенческим порогам слуха, в отличие от ANSD, при котором регистрировались морфологически измененные КСВП у 18 пациентов (37,5 %) ( $p < 0,05$ ).

9. МПУ регистрировался на правом и левом ухе у всех пациентов (100 %) с ANSD и оставался неизменным в процессе наблюдения, в отличие от пациентов с нейросенсорной тугоухостью, у которых МПУ не регистрировался с двух сторон ( $p < 0,05$ ).

10. У детей с нейросенсорной тугоухостью, в отличие от пациентов с ANSD, пороги ASSR соответствовали порогам КСВП.

11. Данные тональной пороговой аудиометрии соответствовали порогам КСВП и ASSR у всех пациентов с нейросенсорной тугоухостью, в отличие от ANSD, у которых поведенческие пороги слуха варьировали от I степени тугоухости до глухоты и не соответствовали порогам КСВП.

12. У всех пациентов с ANSD и нейросенсорной тугоухостью регистрировалась тимпанограмма тип А с двух сторон.

13. Акустический рефлекс не был зарегистрирован у 44 пациентов (91,7 %) с ANSD и 22 пациентов (73,3 %) с нейросенсорной тугоухостью ( $p < 0,05$ ).

#### Литература

1. Starr, A. Auditory Neuropathy / A. Starr, T. W. Picton // Brain. – 1996. – № 119(3). – P. 741–753.
2. Hayes, D., Sininger Y. Guidelines: Identification and management of infants and children with auditory neuropathy spectrum disorder. Guidelines Development Conference; Lake Como, Italy. – 2008. – P. 3–8.
3. Rance, G. Auditory neuropathy/dys-synchrony and its perceptual consequences // Trends Amplif. – 2005. – № 9. – P. 1–43.
4. Picton, T. W. Auditory neuropathy – when time is broke. In: Human Auditory-Evoked Potentials. Plural Publishing Inc. – 2011. – P. 648.
5. Hood, L. J., Morlet T. Current issues in auditory neuropathy spectrum disorder. In: K. E. Tremblay, R. F. Burkard. Eds. Translational Perspectives in Auditory Neuroscience. Plural Publishing. – 2012. – P. 577.
6. Shapiro, S. M. Bilirubin toxicity in the developing nervous system // Pediatr Neurol. – 2003. – Vol. 29, № 5. – P. 410–421.

7. Yasunaga, S., Grati M., Cohen-Salmon M., El-Amraoui A., Mustapha M., Salem N., El-Zir E., Loiselet J., Petit C. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness // *Nat Genet.* – 1999. – Vol. 21, № 4. – P. 347–349.

8. Yasunaga, S., Grati M., Chardenoux S., Smith T., Friedman T., Lalwani A., Wilcox E., Petit C. OTOF encodes multiple long and short isoforms: genetic evidence that the long ones underlie recessive deafness DFNB9 // *Am J. Hum Genet.* – 2000. – Vol. 67, № 3. – P. 591–600.

9. Таварткиладзе, Г. А. Аудиторные нейропатии (заболевания профиля аудиторных нейропатий): подходы к диагностике и реабилитации // *Вестник оториноларингологии.* – 2014. – № 2. – С. 9–16.

10. Лалаянц, М. Р., Бражкина Н. Б., Гептнер Е. Н., Круглов А. В., Барилык В. В., Таварткиладзе Г. А. Слуховые вызванные потенциалы у детей с заболеванием спектра аудиторных нейропатий // *Вестник оториноларингологии.* – 2018. – № 83(4).

11. Hood, L. J., Morlet T. Current issues in auditory neuropathy spectrum disorder. In: K. E. Tremblay, R. F. Burkard. Eds. *Translational Perspectives in Auditory Neuroscience.* Plural Publishing. – 2012. – P. 577.

## References

1. Starr, A. Auditory Neuropathy / A. Starr, T. W Picton // *Brain.* – 1996. – № 119(3). – P. 741–753.

2. Hayes, D., Sininger Y. Guidelines: Identification and management of infants and children with auditory neuropathy spectrum disorder. Guidelines Development Conference; Lake Como, Italy. – 2008. – P. 3–8.

3. Rance, G. Auditory neuropathy/dys-synchrony and its perceptual consequences. *Trends Amplif.* – 2005. – № 9. – P. 1–43.

4. Picton, T. W. Auditory neuropathy—when time is broke. In: *Human Auditory-Evoked Potentials.* Plural Publishing Inc. – 2011. – P. 648.

5. Hood, L. J., Morlet T. Current issues in auditory neuropathy spectrum disorder. In: K. E. Tremblay, R. F. Burkard. Eds. *Translational Perspectives in Auditory Neuroscience.* Plural Publishing. – 2012. – P. 577.

6. Shapiro, S. M. Bilirubin toxicity in the developing nervous system // *Pediatr Neurol.* – 2003. – Vol. 29, № 5. – P. 410–421.

7. Yasunaga, S., Grati M., Cohen-Salmon M., El-Amraoui A., Mustapha M., Salem N., El-Zir E., Loiselet J., Petit C. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet.* – 1999. – Vol. 21, № 4. – P. 347–349.

8. Yasunaga, S., Grati M., Chardenoux S., Smith T., Friedman T., Lalwani A., Wilcox E., Petit C. OTOF encodes multiple long and short isoforms: genetic evidence that the long ones underlie recessive deafness DFNB9 // *Am J Hum Genet.* – 2000. – Vol. 67, № 3. – P. 591–600.

9. Tavarikiladze, G. A. Auditory Neuropathy Spectrum Disorders: approaches to diagnosis and rehabilitation // *Vestnik otorinolaringologii.* – 2014. – № 2. – P. 9–16.

10. Lalayants, M. R., Brazhkina N. B., Geptner E. N., Kруглов А. В., Barilyak V. V., Tavarikiladze G. A. Auditory evoked potentials in children with auditory neuropathy spectrum disorder // *Vestnik otorinolaringologii.* – 2018. – Vol. 83(4). – P. 15–20.

11. Hood, L. J., Morlet T. Current issues in auditory neuropathy spectrum disorder. In: K. E. Tremblay, R. F. Burkard. Eds. *Translational Perspectives in Auditory Neuroscience.* Plural Publishing. – 2012. – P. 577.

Поступила 07.12.2021 г.

П. П. Кошевский, С. А. Алексеев, О. В. Попков

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА: ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ИЛИ ОТКРЫТАЯ АППЕНДЭКТОМИЯ?

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Изучены результаты лапароскопической и «традиционной» открытой аппендэктомии при остром аппендиците, проведен анализ послеоперационных осложнений. Проведен ретроспективный анализ оперативного лечения 518 пациентов с острым аппендицитом. Из 518 пациентов 433 (83,6 %) была произведена лапароскопическая аппендэктомия, 84 (16,2 %) – открытая аппендэктомия. При лапароскопической операции применялся лигатурный способ аппендэктомии, при открытой – инвагинационный. Показания к дренированию брюшной полости при лапароскопической и открытой аппендэктомии принципиально не различались. По результатам морфологического исследования флегмонозный аппендицит наблюдался в 463 (89,4 %) случаях, гангренозный – в 55 (10,6 %). После открытых аппендэктомий осложнения были выявлены всего у 11 пациентов, общая частота послеоперационных осложнений составила 13,1 %. После лапароскопических аппендэктомий осложнения были выявлены всего у 4 пациентов, общая частота послеоперационных осложнений составила 0,9 %. Частота послеоперационных осложнений после лапароскопической аппендэктомии была статистически значимо ниже чем после открытой аппендэктомии. Характер осложнений при лапароскопической и открытой аппендэктомии различается. При открытой аппендэктомии как правило встречаются инфекционные осложнения со стороны операционной раны, которые не требуют оперативного лечения. При лапароскопической аппендэктомии наблюдаются интраабдоминальные осложнения, которые в ряде случаев требуют повторных оперативных вмешательств. При лапароскопической аппендэктомии встречались такие осложнения как несостоятельность культи аппендикса с перитонитом, воспалительные инфильтраты брюшной полости, перикюльтит.

**Ключевые слова:** Острый аппендицит, лапароскопическая аппендэктомия, послеоперационные осложнения.

P. P. Koshevsky, S. A. Alekseev, O. V. Popkov

## SURGICAL TREATMENT OF ACUTE APPENDICITIS: LAPAROSCOPIC VS. OPEN APPENDECTOMY?

The results of laparoscopic and “traditional” open appendectomy for acute appendicitis were studied, and postoperative complications were analyzed. The retrospective analysis of surgical treatment of 518 patients with acute appendicitis was carried out. In 433 (83.6 %) cases laparoscopic appendectomy was performed, in 84 (16.2 %) – open appendectomy. In laparoscopic surgery the ligature method of appendectomy was used, in open surgery invagination method was used. Indications for drainage of the abdominal cavity during laparoscopic and open appendectomy did not fundamentally differ. According to the results of a morphological study phlegmonous appendicitis was observed in 463 (89.4 %) cases, gangrenous – in 55 (10.6 %). After open appendectomies complications were detected in 11 patients, the overall incidence of postoperative complications was 13.1 %. After laparoscopic appendectomies complications were detected in 4 patients, the overall incidence of postoperative complications was 0.9 %. The rate of postoperative complications after laparoscopic appendectomy was statistically significantly lower than after open appendectomy. The nature of complications in laparoscopic and open appendectomy differs. In open appendectomy infectious complications of the surgical wound are observed, which do not require surgical treatment. In laparoscopic appen-

*dectomy intra-abdominal complications are observed, which in some cases require repeated surgical interventions. During laparoscopic appendectomy, there were such complications as stump leaks with peritonitis and inflammatory infiltrates of the abdominal cavity.*

**Key words:** *Acute appendicitis, laparoscopic appendectomy, postoperative complications.*

**А**ппендэктомия в настоящее время продолжает оставаться одной из самых распространенных экстренных операций на органах брюшной полости. С конца XIX – начала XX века аппендэктомия является единственным методом лечения острого аппендицита (ОА) за исключением случаев образования аппендикулярного инфильтрата. Традиционно аппендэктомия выполняется из косого разреза в правой подвздошной области по Волковичу-Дьяконову (Мак Бурнею) или параректального разреза по Леландеру [4]. В случае распространенного перитонита применяют срединную лапаротомию. При операциях «традиционными» доступами как правило применяется инвагинационный способ аппендэктомии [4]. Первая лапароскопическая аппендэктомия (ЛА) была выполнена в 1980 году немецким гинекологом Куртом Земмом [4]. Постепенно ЛА получила широкое распространение. Как правило ЛА выполняется лигатурным способом с использованием петли Редера. Культи червеобразного отростка при этом не погружаются кисетным швом [2, 4]. В нашей стране в настоящее время нет единого подхода к выбору доступа при ОА. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с острым аппендицитом при оказании медицинской помощи в стационарных условиях», утвержденный в 2017 году, допускает в равной степени использование как лапаротомного, так и лапароскопического доступа. Только при ОА, осложненном распространенным перитонитом, однозначно требуется выполнять срединную лапаротомию [1]. В то же время в «Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению острого аппендицита» Российской Федерации ЛА указывается как предпочтительный способ оперативного лечения острого аппендицита при наличии соответствующего оборудования и подготовленных специалистов [2]. По данным литературы общая частота послеоперационных осложнений после ЛА ниже чем после «традиционной» открытой аппендэктомии с более высокой частотой интраабдоминальных осложнений после ЛА в сравнении с открытой аппендэктомией [3].

**Цель.** Изучить результаты лечения пациентов с ОА с применением ЛА и «традиционной» открытой аппендэктомии и провести анализ послеоперационных осложнений при обоих применявшихся методах оперативного лечения ОА.

## Материал и методы

Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с ОА в УЗ «З ГKB им. Е. В. Кумова» за 2018–2019 годы. Период 2020–2021 годов не анализировался, так как в связи с пандемией COVID-19 инфекции хирургическое отделение «З ГKB им. Е. В. Кумова» функционировало как инфекционное и длительное время не оказывало хирургическую помощь. В 2018 году по поводу ОА в «З ГKB им. Е. В. Кумова» было прооперировано 239 пациентов, в 2019 году – 279 пациентов. Всего за 2 года было прооперировано 518 пациентов с ОА. При этом в 2018 году из 239 пациентов 196 (82 %) была выполнена ЛА, 45 (18 %) – открытая аппендэктомия. В 2019 году из 279 пациентов 237 (85 %) была выполнена ЛА, 39 (15 %) – открытая аппендэктомия. При ЛА операция выполнялась через три троакара (в подвздошных областях и области пупка), для обработки брыжейки червеобразного отростка применялась биполярная электрокоагуляция. Аппендэктомия выполнялась лигатурным способом. При открытой аппендэктомии применялся доступ в правой подвздошной области по Волковичу-Дьяконову или срединная лапаротомия (при распространенном перитоните). Отдельно пациенты, которым применялись доступ по Волковичу-Дьяконову и срединная лапаротомия не анализировались. Показания к дренированию брюшной полости при ЛА и открытой аппендэктомии принципиально не различались. Высокий процент ЛА при остром аппендиците в УЗ «З ГKB им. Кумова» был обусловлен достаточным количеством наборов хирургических инструментов для ЛА, а также тем, что большинство хирургов владеют техникой ЛА.

## Результаты и обсуждение

В 2018 году из 239 пациентов 45 (первая группа) была выполнена открытая аппендэктомия, 196 (вторая группа) – ЛА. В первой группе было 29 (64 %) мужчин и 16 (36 %) женщин. Средний возраст в данной группе составил  $40,0 \pm 15,9$  лет, средняя длительность пребывания в стационаре после операции  $5,8 \pm 2,9$  дней. По результатам морфологического исследования флегмонозный аппендицит наблюдался в 31 (69 %) случае, гангренозный – в 14 (31 %). Вторую группу составили 196 пациентов, которым была выполнена ЛА. Мужчин во второй группе было 96 (49 %), женщин – 100 (51 %). Средний возраст

во второй группе составил  $33,6 \pm 13,8$  года, средняя длительность пребывания в стационаре после операции  $4 \pm 2$  дня. По результатам морфологического заключения флегмонозный аппендицит наблюдался в 185 (94 %) случаях, гангренозный – в 11 (6 %). У 6 пациентов первой были выявлены послеоперационные осложнения, что составило 13,3 %. Во всех 6 случаях это были инфекционные осложнения со стороны операционной раны. По поводу данных осложнений проводилось консервативное лечение: антибактериальная терапия, перевязки с растворами антисептиков, физиотерапевтическое лечение. Интраабдоминальных послеоперационных осложнений в этой группе выявлено не было. Во второй группе было выявлено 2 (1,0 %) случая послеоперационных осложнений. В обоих случаях это были интраабдоминальные послеоперационные осложнения, потребовавшие повторного оперативного лечения. У одного пациента в раннем послеоперационном периоде образовался инфильтрат в правой подвздошной области с вовлечением петель тонкой кишки и развитием острой кишечной непроходимости. Пациенту была выполнена лапаротомия с разделением инфильтративно-спаечного процесса и ликвидацией кишечной непроходимости. У второй пациентки развилась несостоятельность культи аппендикса с перитонитом, по поводу чего была произведена релапароскопия, лапаротомия по Волковичу-Дьяконову, повторная перевязка и погружение культи аппендикса в кисетный и Z-образный швы, санация и дренирование брюшной полости. Исход в обоих случаях был благоприятный. Частота послеоперационных осложнений после ЛА была статистически значимо ниже чем после открытой аппендэктомии ( $\chi^2 = 17,088$ ,  $p < 0,001$ ). Летальности в обеих группах не было.

В 2019 году из 279 пациентов 39 (третья группа) была выполнена открытая аппендэктомия, 237 (четвертая группа) – ЛА. В третьей группе было 23 (59 %) мужчины и 18 (41 %) женщин. Средний возраст в данной группе составил  $41,4 \pm 14,8$  года, средняя длительность пребывания в стационаре после операции –  $5,9 \pm 2,9$  дней. По результатам морфологического исследования флегмонозный аппендицит наблюдался в 25 (64,1 %) случаев, гангренозный – в 14 (35,9 %). Интраабдоминальных послеоперационных осложнений у пациентов этой группы выявлено не было. У 5 пациентов были инфекционные осложнения со стороны операционной раны, что составило 12,8 %. По поводу данных осложнений проводилось консервативное лечение: антибактериальная терапия, перевязки с растворами антисептиков, физиотерапевтическое лечение. Четвертую группу составили 237 пациентов, которым была выполне-

на ЛА. Мужчин во второй группе было 120 (50,6 %), женщин – 117 (49,4 %). Средний возраст во второй группе составил  $35,4 \pm 14,9$  года, средняя длительность пребывания в стационаре после операции –  $4,1 \pm 1,9$  дня. По результатам морфологического исследования флегмонозный аппендицит наблюдался в 221 (93,2 %) случае, гангренозный в 16 (6,8 %). У пациентов этой группы было выявлено 2 (0,84 %) случая интраабдоминальных послеоперационных осложнений, не потребовавших повторных оперативных вмешательств. В одном случае в послеоперационном периоде образовался воспалительный инфильтрат правой подвздошной ямки, во втором случае – перитонит. Оба пациента получали консервативное лечение; антибактериальную, детоксикационную терапию. Исход в обоих случаях был благоприятным. Осложнений со стороны послеоперационных ран не было. Различия в частоте послеоперационных осложнений в этих группах были статистически значимы ( $\chi^2 = 15,672$ ,  $p < 0,001$ ). Летальности в обеих группах не было.

Таким образом, после открытых аппендэктомий осложнения были выявлены всего у 11 пациентов, общая частота послеоперационных осложнений составила 13,1 %. После ЛА осложнения были выявлены всего у 4 пациентов, общая частота послеоперационных осложнений составила 0,9 %. Частота послеоперационных осложнений после ЛА была статистически значимо ниже чем после открытой аппендэктомии. Однако после открытых аппендэктомий как правило наблюдаются инфекционные осложнения со стороны операционной раны, которые не требуют оперативного лечения. После ЛА инфекционные осложнения со стороны операционных ран практически не встречаются, что обусловлено «хорошей изоляцией» раневых каналов от содержимого брюшной полости троакарами. Однако после ЛА наблюдаются интраабдоминальные осложнения, которые в ряде случаев требуют повторных оперативных вмешательств. Необходимо отметить, что проведенный нами ретроспективный анализ результатов оперативного лечения ОА не является рандомизированным исследованием. Открытая аппендэктомия как правило выполнялась более сложным в плане технических аспектов операции пациентам. У ряда пациентов операция начиналась с лапароскопии с последующей конверсией в связи с невозможностью выполнить ЛА. Наблюдаемые хоть и в единичных случаях интраабдоминальные осложнения после ЛА указывают на то, что не во всех случаях необходимо стремиться завершить аппендэктомию лапароскопическим доступом, а также целесообразная выработка критериев конверсии при ЛА. Так же

вероятно не во всех ситуациях при ЛА адекватен лигатурный метод обработки культи червеобразного отростка. В ряде ситуаций во время ЛА необходима инвагинация культи аппендикса в кисетный или Z-образный швы.

### Выводы

1. Частота послеоперационных осложнений при ЛА статистически значимо ниже в сравнении с открытой аппендэктомией.

2. Характер осложнений при лапароскопической и открытой аппендэктомии различается. При открытой аппендэктомии как правило встречаются инфекционные осложнения со стороны операционной раны, при лапароскопической – интраабдоминальные осложнения.

3. Для предотвращения послеоперационных осложнений необходима выработка четких критериев конверсии при ЛА.

### Литература

1. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с острым аппендицитом при оказании медицинской помощи в стационарных условиях» [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/khirurgiya.php>.

2. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого аппендицита [Электронный ре-

сурс] / А. В. Сажин, И. И. Затевахин, А. В. Федоров [и др.]. – 2016. – Режим доступа: <http://xn9sdbex7bduahou3a5d.xnp1ai/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-apendicit.html>.

3. Sauerland, S. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis (Cochrane Review) [Electronic resource] / S. Sauerland, R. Lefering // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 6, № 10. – Mode of access: <http://www.updatesoftware.com/BCP/WileyPDF/EN/CD001546.pdf>.

4. Schwartz's principles of surgery, 8-th ed. [Text] / F. Brunicaudi, D. Andersen [et al.]. – New York: McGraw-Hill, 2005. – 1315 p.

### References

1. *Klinicheskij protokol "Diagnostika i lechenie pacientov (vzrosloe naselenie) s ostrym appendicitom pri okazanii medicinskoj pomoshchi v stacionarnyh usloviyah"* [Electronic resource]. – 2017 – Mode of access: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/khirurgiya.php>.

2. *Nacional'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu ostrogo appendicita* [Electronic resource] / A. V. Sazhin, I. I. Zatevahn, A. V. Fedorov [et al.]. – 2016. – Mode of access: <http://xn9sdbex7bduahou3a5d.xnp1ai/stranica-pravlenija/unkr/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-apendicit.html>.

3. Sauerland, S. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis (Cochrane Review) [Electronic resource] / S. Sauerland, R. Lefering // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 6, № 10. – Mode of access: <http://www.updatesoftware.com/BCP/WileyPDF/EN/CD001546.pdf>.

4. *Schwartz's principles of surgery*, 8-th ed. [Text] / F. Brunicaudi, D. Andersen [et al.]. – New York: McGraw-Hill, 2005. – 1315 p.

Поступила 03.02.2022 г.

А. Ф. Крот, О. А. Скугаревский, А. В. Полянская

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ВЫРАЖЕННОЙ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ У ВРАЧЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Последние годы исследователи отмечают рост психической патологии у профессионалов здравоохранения.

В статье представлены результаты исследования, проведенного среди 755 врачей, 446 из которых были задействованы на дежурствах в ночное время (основная группа), 309 не работали ночью (группа сравнения).

В качестве предикторов формирования тяжелой психопатологической симптоматики у всех обследованных респондентов ( $n = 755$ ) с помощью бинарной логистической регрессии были выделены возраст, работа в ночное время, уровень эмоционального выгорания, снижение мотивации и психическая астения (опросник MFI-20). Была разработана статистическая модель в виде регрессионного уравнения, которая позволяет прогнозировать формирование выраженной психопатологической симптоматики у врачей. Модель является согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву  $p = 0,100$ ) и статистически значимой ( $\chi^2 = 275,952$ ;  $p < 0,001$ ). По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил  $0,825 \pm 0,015$  (ДИ 95 %,  $0,796-0,854$ ;  $p < 0,001$ ), что соответствует очень хорошему качеству прогностической модели. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 71,0, специфичность 77,0.

В качестве предикторов формирования тяжелой психопатологической симптоматики у врачей, работающих в ночное время ( $n = 446$ ) с помощью бинарной логистической регрессии были выделены брак, хронотип (опросник MEQ-SA), снижение мотивации (опросник MFI-20), уровень эмоционального выгорания, Общая оценка сна TS (опросник PIRS). Была разработана статистическая модель в виде регрессионного уравнения, которая позволяет прогнозировать формирование выраженной психопатологической симптоматики у врачей, работающих ночью. Модель является согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву  $p = 0,819$ ) и статистически значимой ( $\chi^2 = 211,985$ ;  $p < 0,001$ ). По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил  $0,863 \pm 0,017$  (ДИ 95 %,  $0,830-0,896$ ;  $p < 0,001$ ), что соответствует очень хорошему качеству прогностической модели. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 74,9, специфичность 80,7.

**Ключевые слова:** биологические ритмы, циркадная дизритмия, профессионально обусловленный десинхроноз, здоровье врача, сменная работа в ночное время, бинарная логистическая регрессия.

A. F. Krot, O. A. Skugarevsky, A. V. Polyanskaya

## FORECASTING THE FORMATION OF SEVERE PSYCHOPATHOLOGICAL SYMPTOMATICS IN DOCTORS

In recent years, researchers have noted an increase of mental pathology among healthcare professionals.

The article presents the results of a study conducted among 755 doctors, 446 of whom were on night shifts (main group), 309 did not work at night (comparison group).

Age, night shifts, professional burnout, decreased motivation, and mental asthenia were identified as some predictors of the formation of severe psychopathological symptoms in all surveyed respondents ( $n = 755$ ) using binary logistic regression (MFI-20 questionnaire). A statistical model was developed as a regression equation, which makes it possible to predict the formation of severe psychopathological

*symptoms in doctors. The model is consistent with the initial data (according to Hosmer-Lemeshov  $p = 0.100$ ) and statistically significant ( $\chi^2 = 275.952$ ;  $p < 0.001$ ). According to the results of the ROC-curve plotting, the AUC indicator was  $0.825 \pm 0.015$  (CI 95 %,  $0.796-0.854$ ;  $p < 0.001$ ), which corresponds to a very good quality of the predictive model. The sensitivity of the developed prognostic model is 71.0, specificity is 77.0.*

*Marriage, chronotype (MEQ-SA questionnaire), decreased motivation (MFI-20 questionnaire), level of emotional burnout and General TS sleep assessment (PIRS questionnaire) were identified as some predictors of the formation of severe psychopathological symptoms in doctors working during nights ( $n = 446$ ), using binary logistic regression. A statistical model was developed as a regression equation, which makes it possible to predict the formation of severe psychopathological symptoms in doctors working during nights. The model is consistent with the initial data (according to Hosmer-Lemeshov  $p = 0.819$ ) and statistically significant ( $\chi^2 = 211.985$ ;  $p < 0.001$ ). According to the results of the ROC-curve plotting, the AUC indicator was  $0.863 \pm 0.017$  (CI 95 %,  $0.830-0.896$ ;  $p < 0.001$ ), which corresponds to a very good quality of the predictive model. The sensitivity of the developed prognostic model is 74.9, the specificity is 80.7.*

**Key words:** biological rhythms, circadian dysrhythmia, professionally caused desynchronosis, doctor's health, night shifts, binary logistic regression.

Ряд исследований выполненных в последние годы показывает высокий уровень нарушений психики у врачей. Среди выявляемой патологии тревожные и аффективные расстройства, эмоциональное выгорание и ухудшение показателей качества жизни связанного со здоровьем, зависимости от психоактивных веществ и суицидальные риски [3–5]. Так, при опросе, проведенном в 2015 году среди 102 французских врачей-стажеров 13 % указывали на симптомы выраженной депрессии, 29 % – тревоги, 55 % респондентов в попытках контролировать тревожно-депрессивную симптоматику употребляли алкоголь [5, 7]. В 2020 году было обследовано 197 американских практикующих врачей. 43 % опрошенных отмечали переживание чувства одиночества, степень выраженности которого коррелировала с эмоциональным выгоранием и симптомами депрессии вне зависимости от пола, возраста и профессиональных нагрузок участников исследования [5, 8]. В том же году в результате обследования 10 178 молодых врачей в Пакистане симптомы депрессии выявлены у 26,4 % врачей, симптомы генерализованного тревожного расстройства – у 22,6 % врачей [5, 6]. При этом исследователями отмечается нежелание врачей обращаться за помощью. В качестве предиктора формирования психической патологии у врачей можно выделить сменную работу в ночное время. Состояние здоровья врача требует внимания со стороны как организаторов здравоохранения, так и самих врачей. Разработка прогностических инструментов, позволяющих врачу самостоятельно решать вопросы потенциальных рисков формирования психического неблагополучия является одним из способов профилактики психических расстройств.

**Цель работы.** Разработать регрессионную модель прогнозирования вероятности формирования выраженной психопатологической симптоматики с опорой на наиболее значимые предикторы.

### Материал и методы

В обследовании приняло участие 755 врачей, которые работали как в стационарах, так и на амбулаторном приеме, выполняя на момент заполнения опросников свои функциональные обязанности, то есть формально не имели медицинских противопоказаний к работе и запроса на оказание неотложной медицинской помощи. Все респонденты, принявшие участие в исследовании, были разделены на две группы: основную, включавшую врачей, работающих сменно в ночное время ( $n = 446$ ) и группу сравнения, состоящую из врачей, не работающих ночью ( $n = 309$ ). Сравнимые группы были сопоставимы по таким признакам как пол ( $p = 0,140$ ), возраст ( $p = 0,094$ ), стаж работы ( $p = 0,572$ ). Таким образом, основная группа и группа сравнения отличались лишь по критерию занятости на работе в ночное время. Для самостоятельного заполнения всем опрашиваемым был предложен пакет психометрических инструментов, включающий: шкалу оценки эмоционального выгорания, разработанную в 2003 году в БГМУ [1], Питтсбургскую шкалу инсомнии Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS); опросник для определения типа суточного ритма Morningness-Eveningness Questionnaire Self-Assessment (MEQ-SA); шкалу выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R (Symptom Checklist-90-Revised); субъективную шкалу оценки астении The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) [4]. Также была использована социальная анкета, в которую вошли вопросы, касающиеся особенностей профессиональной деятельности и личной жизни обследуемых врачей.

Полученные результаты были обработаны статистически при помощи программ STATISTICA 8,0 и SPSS 21,0 с использованием описательных статистик, оценка достоверности разницы сравниваемых величин производилась с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney  $U$ -test),  $H$ -критерия Краскела-

Уоллеса (Kruskal – Wallis one-way analysis of variance) и критерия  $\chi^2$  (Chi) для непараметрических данных, критерия Стьюдента (t) для параметрических данных. Достоверным считался уровень значимости  $p < 0,05$ . Для оценки нормальности распределения использован одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения признаков данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей (Me [25, 75]).

Построение прогностической модели вероятности формирования выраженной психопатологической симптоматики выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии, при которой зависимая переменная является дихотомической, то есть предполагает два вероятных исхода: в исследуемой выборке – отсутствие либо наличие выраженной психопатологической симптоматики по обобщенному индексу дистресса опросника выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R GSI (общий индекс тяжести симптомов) как признанно лучшему индикатору текущего психического состояния и глубины имеющихся расстройств [2]. В качестве дихотомизирующего порогового значения GSI взята медиана показателя. В качестве независимых переменных, выступающих предикторами вероятного исхода, используются номинальные и количественные переменные из предложенного пакета психометрических инструментов. Нами использовался метод пошагового включения независимых переменных, который ранжирует признаки в соответствии с их значимостью для построения модели. Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение:

$$p = 1/1 - e^{-z},$$

$$z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + b_n * x_n + a,$$

где  $p$  – вероятность возникновения изучаемого исхода,  $e$  – основание натурального логарифма ( $\approx 2,718$ ),  $x_1...x_n$  – значения независимых переменных, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкалах,  $b_1...b_n$  – коэффициенты регрессии,  $a$  – константа.

Точкой отсечения (cut-off value) при бинарной классификации (наличие либо отсутствие выраженной психопатологической симптоматики) для модели считали вероятность 0,5.

Таблица 2. Наиболее значимые показатели уравнения бинарной логистической регрессии для всех обследованных респондентов ( $n = 755$ )

| Независимая переменная                               | Коэффициент регрессии, $b$ | Стандартная ошибка | Статистика $\chi^2$ Вальда | Значимость, $p$ | Exp, $b$ | 95 % ДИ для Exp ( $b$ ) |         |
|------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------|----------|-------------------------|---------|
|                                                      |                            |                    |                            |                 |          | Нижняя                  | Верхняя |
| Ночная работа, $x_1$                                 | -0,720                     | 0,185              | 15,149                     | <0,001          | 0,487    | 0,339                   | 0,699   |
| Сырые баллы по шкале эмоционального выгорания, $x_2$ | 0,137                      | 0,020              | 46,527                     | <0,001          | 1,147    | 1,103                   | 1,193   |
| Возрастная медиана, 40 лет, $x_3$                    | -0,397                     | 0,179              | 4,913                      | 0,027           | 0,672    | 0,473                   | 0,955   |
| Снижение мотивации, сырые баллы, $x_4$               | 0,150                      | 0,037              | 16,127                     | <0,001          | 1,162    | 1,080                   | 1,251   |
| Психическая астения, сырые баллы, $x_5$              | 0,149                      | 0,034              | 18,755                     | <0,001          | 1,161    | 1,085                   | 1,242   |
| Константа, $a$                                       | -1,981                     | 0,485              | 16,678                     | <0,001          | 0,138    |                         |         |

Таблица 1. Экспертная оценка значений AUC

| Интервал AUC | Качество модели      |
|--------------|----------------------|
| 0,9–1,0      | отличное             |
| 0,8–0,9      | очень хорошее        |
| 0,7–0,8      | хорошее              |
| 0,6–0,7      | среднее              |
| 0,5–0,6      | неудовлетворительное |

Для оценки качества модели был выполнен ROC (Receiver Operator Characteristic) анализ. Выполнялось построение ROC-кривой для массива прогнозной вероятности, определенной с помощью логистической модели, с целью оценки качества бинарной классификации. Определялся численный показатель площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve). Качество модели оценивали по экспертной шкале для значений AUC (табл. 1).

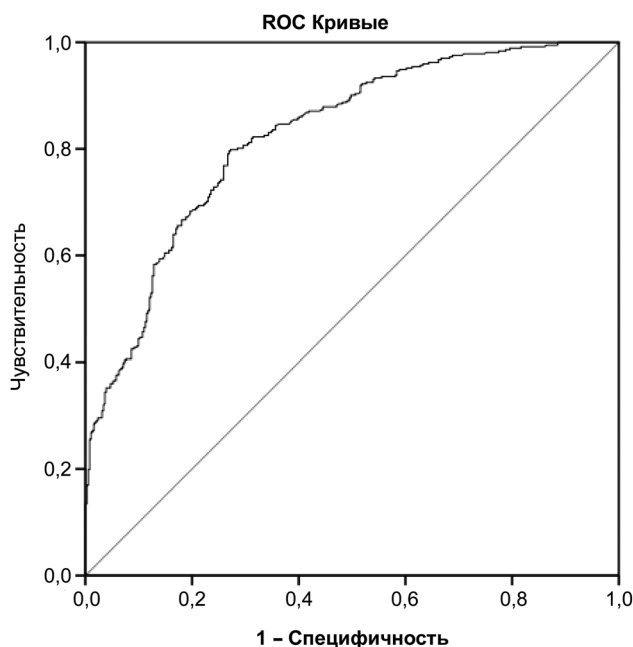
## Результаты и обсуждения

Проведен анализ результатов заполнения респондентами предложенного пакета психометрических инструментов с оценкой влияния их показателей как независимых переменных на бинарную зависимую (GSI). В качестве наиболее значимых независимых переменных, влияющих на формирование выраженной психопатологической симптоматики бинарная логистическая регрессионная модель из 20 показателей отобрала такие предикторы как работа в ночное время, возрастная медиана, баллы выраженности феноменологии эмоционального выгорания, показатели «Снижение мотивации» и «Психическая астения» субъективной шкалы оценки астении MFI-20 (табл. 2).

Была разработана статистическая модель в виде регрессионного уравнения, которая позволяет прогнозировать формирование выраженной психопатологической симптоматики у врачей. Уравнение бинарной логистической регрессии вероятности формирования выраженной психопатологической симптоматики у врачей выглядит следующим образом:

$$p = 1/1 - e^{-(-0,720 * x_1 + 0,137 * x_2 - 0,397 * x_3 + 0,150 * x_4 + 0,149 * x_5 - 1,981)}.$$

Модель является согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву  $p = 0,100$ ) и статистически значимой ( $\chi^2 = 275,952$ ;  $p < 0,001$ ).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями

Рисунок 1. ROC-кривая прогностической модели формирования выраженной психопатологической симптоматики у всех обследованных респондентов ( $n = 755$ )

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил  $0,825 \pm 0,015$  (ДИ 95 %,  $0,796-0,854$ ;  $p < 0,001$ ), что соответствует очень хорошему качеству прогностической модели (рис. 1). Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 71,0, специфичность 77,0.

Аналогичным образом проведен анализ результатов заполнения предложенного пакета психометрических инструментов с оценкой влияния независимых переменных на зависимую (GSI) респондентами, работающими сменно в ночное время. В качестве предикторов формирования выраженной психопатологической симптоматики из 23 показателей бинарная логистическая регрессионная модель отобрала такие независимые переменные как брак, сырые баллы типа суточной ритмики по опроснику MEQ-SA, показатель «Снижение мотивации» субъективной шкалы оценки астении MFI-20, баллы выраженности феноменологии эмоционального выгорания, интегративный показатель TS Питтсбургской шкалы инсомнии PIRS (табл. 3).

Таблица 3. Наиболее значимые показатели уравнения бинарной логистической регрессии для респондентов, занятых на работе в ночное время ( $n = 446$ )

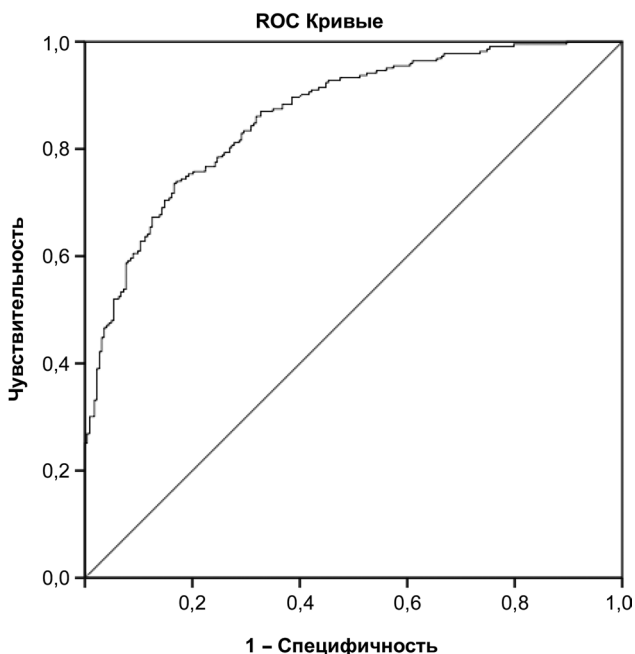
| Независимая переменная                               | Коэффициент регрессии, $b$ | Стандартная ошибка | Статистика $\chi^2$ Вальда | Значимость, $p$ | Exp, $b$ | 95 % ДИ для Exp ( $b$ ) |         |
|------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------|----------|-------------------------|---------|
|                                                      |                            |                    |                            |                 |          | Нижняя                  | Верхняя |
| Брак, $x_1$                                          | 0,674                      | 0,268              | 6,325                      | 0,012           | 1,962    | 1,160                   | 3,317   |
| Сырые баллы MEQ-SA, $x_2$                            | 0,031                      | 0,016              | 4,035                      | 0,045           | 1,032    | 1,001                   | 1,064   |
| Снижение мотивации, сырые баллы, $x_3$               | 0,213                      | 0,043              | 24,204                     | <0,001          | 1,237    | 1,137                   | 1,347   |
| Сырые баллы по шкале эмоционального выгорания, $x_4$ | 0,084                      | 0,031              | 7,636                      | 0,006           | 1,088    | 1,025                   | 1,155   |
| Общая оценка сна TS, PIRS, $x_5$                     | 0,046                      | 0,007              | 44,542                     | <0,001          | 1,048    | 1,033                   | 1,062   |
| Константа, $a$                                       | -7,577                     | 1,168              | 42,071                     | <0,001          | 0,001    |                         |         |

Была разработана статистическая модель в виде регрессионного уравнения, которая позволяет прогнозировать формирование выраженной психопатологической симптоматики у врачей, работающих в ночное время. Уравнение бинарной логистической регрессии вероятности формирования выраженной психопатологической симптоматики у работающих в ночное время врачей выглядит следующим образом:

$$p = 1/1 - e^{-(0,674 \cdot x_1 + 0,031 \cdot x_2 + 0,213 \cdot x_3 + 0,084 \cdot x_4 + 0,046 \cdot x_5 - 7,577)}$$

Модель является согласованной с исходными данными (по Хосмеру-Лемешеву  $p = 0,819$ ) и статистически значимой ( $\chi^2 = 211,985$ ;  $p < 0,001$ ).

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил  $0,863 \pm 0,017$  (ДИ 95 %,  $0,830-0,896$ ;  $p < 0,001$ ), что соответствует очень хорошему качеству прогностической модели (рис. 2). Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 74,9, специфичность 80,7.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями

Рисунок 2. ROC-кривая прогностической модели формирования выраженной психопатологической симптоматики у респондентов, занятых на работе в ночное время ( $n = 446$ )

## Выводы

1. Настоящее исследование позволило, опираясь на регрессионный анализ, установить в качестве одного из наиболее значимых предикторов формирования выраженной психопатологической симптоматики у врачей работу в ночное время. Сделана попытка углубленно оценить факторы, которые у работающих смененно в ночное время врачей опосредуют худшие показатели психического здоровья.

2. Разработаны регрессионные уравнения, позволяющие прогнозировать вероятность формирования выраженной психопатологической симптоматики у врачей с опорой на такие предикторы, как работа в ночное время, баллы выраженности феноменологии эмоционального выгорания, возрастная медиана, показатели «Снижение мотивации» и «Психическая астения» субъективной шкалы оценки астении MFI-20. У врачей, которые работают в ночное время в качестве наиболее значимых предикторов выступили брак, сырые баллы типа суточной ритмики по опроснику MEQ-SA, показатель «Снижение мотивации» субъективной шкалы оценки астении MFI-20, баллы выраженности феноменологии эмоционального выгорания, интегративный показатель TS Питтсбургской шкалы инсомнии PIRS.

3. Построенная модель обладает очень хорошей прогностической способностью, что подтверждается результатами ROC-анализа: для врачей показатель AUC составил 0,825, с чувствительностью 70,7 % и специфичностью 77,0 % модели; для врачей занятых на работе в ночное время показатель AUC составил 0,863 с чувствительностью 74,9 и специфичностью 80,7.

4. Разработанные модели позволяют осуществлять скрининговые обследования врачей, оценивая риски формирования выраженной психопатологической симптоматики и организовывать профилактические мероприятия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Скугаревская, М. М. Диагностика, профилактика и терапия синдрома эмоционального выгорания. – Минск: БГМУ, 2003. – С. 8–15.
2. Тарабрина, Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса / Н. В. Тарабрина. – СПб.: Питер. – 2001. – 272 с.
3. Тюков, Ю. А. Состояние здоровья и качество жизни врачей детских поликлиник / Ю. А. Тюков, Л. Н. Семченко, А. А. Чмиль, Ф. Б. Гумерова // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 1, № 1(20). – С. 51–54.
4. Филоненко, А. В. Самоубийства среди врачей и медицинских работников: обзор литературы / А. В. Филоненко, А. В. Голен-

ков, В. А. Филоненко, Ф. В. Орлов, Е. С. Деомидов // Суицидология. – 2019. – Т. 10, № 3(36). – С. 42–58.

5. Холмогорова, А. Б. Психическое здоровье и профессиональное выгорание врачей-ординаторов во время пандемии COVID-19: ситуационные и психологические факторы / А. Б. Холмогорова, А. А. Рахманина, А. Ю. Суроегина, О. Ю. Микита, С. С. Петриков, А. П. Рой // Консультативная психология и психотерапия. – 2021. – Т. 29, № 2. – С. 9–47.

6. Kannampallil, T. G. Exposure to COVID-19 patients increases physician trainee stress and burnout [Electronic resource] / Kannampallil, T. G. Goss, C. W. Evanoff, B. A. Strickland, J. R. McAlister, R. P. Duncan J. // PloS one. – 2020. – Т. 15, № 8. – Mode of access: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0237301&type=printable>. – Data of access: 26.12.2021.

7. Kerrien, M. Prévalences des troubles anxieux, de l'humeur et de la souffrance au travail des internes de médecine / M. Kerrien, R. Pougnet, R. Garlantézec, L. Pougnet, M. LeGaludec, B. Loddé, J. D.Dewitte // La Presse Médicale. – 2015. – Т. 44, № 4. – P. 84–91.

8. Ofei-Dodoo, S. Assessing loneliness and other types of emotional distress among practicing physicians [Electronic resource] / S. Ofei-Dodoo, C. Ebberwein, R. Kellerman // Kansas journal of medicine. – 2020. – Т. 13. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006831/pdf/kjm-13-1.pdf>. – Data of access: 26.12.2021.

## References

1. Skugarevskaya, M. M. Diagnostika, profilaktika i terapiya sindroma emocional'nogo vygoraniya. – Minsk: BGMU, 2003. – S. 8–15.
2. Tarabrina, N. V. Praktikum po psihologii posttravmaticheskogo stressa / N. V. Tarabrina. – SPb.: Piter, 2001. – 272 s.
3. Tyukov, Yu. A. Sostoyanie zdorov'ya i kachestvo zhizni vrachej detskih poliklinik / Yu. A. Tyukov, L. N. Semchenko, A. A. Chmil', F. B. Gumerova // Vestnik soveta molodyh uchyonih i specialistov Chelyabinskoy oblasti. – 2018. – Т. 1, № 1(20). – S. 51–54.
4. Filonenko, A. V. Samoubijstva sredi vrachej i medicinskih rabotnikov: obzor literatury / A. V. Filonenko, A. V. Golenkov, V. A. Filonenko, F. V. Orlov, E. S. Deomidov // Suicidologiya. – 2019. – Т. 10, № 3(36). – S. 42–58.
5. Holmogorova, A. B. Psihicheskoe zdorov'e i professional'noe vygoranie vrachej-ordinatorov vo vremya pandemii COVID-19: situacionnye i psihologicheskie faktory / A. B. Holmogorova, A. A. Rahmanina, A. Yu. Suroegina, O. Yu. Mikita, S. S. Petrikov, A. P. Roj // Konsul'tativnaya psihologiya i psihoterapiya. – 2021. – Т. 29, № 2. – S. 9–47.
6. Kannampallil, T. G. Exposure to COVID-19 patients increases physician trainee stress and burnout [Elektronnyj resurs] / Kannampallil, T. G. Goss, C. W. Evanoff, B. A. Strickland, J. R. McAlister, R. P. Duncan J. // PloS one. – 2020. – Т. 15, № 8. – Mode of access: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0237301&type=printable>. – Data of access: 26.12.2021.
7. Kerrien, M. Prévalences des troubles anxieux, de l'humeur et de la souffrance au travail des internes de médecine / M. Kerrien, R. Pougnet, R. Garlantézec, L. Pougnet, M. LeGaludec, B. Loddé, J. D.Dewitte // La Presse Médicale. – 2015. – Т. 44, № 4. – R. 84–91.
8. Ofei-Dodoo, S. Assessing loneliness and other types of emotional distress among practicing physicians [Elektronnyj resurs] / S. Ofei-Dodoo, C. Ebberwein, R. Kellerman // Kansas journal of medicine. – 2020. – Т. 13. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006831/pdf/kjm-13-1.pdf>. – Data of access: 26.12.2021.

Поступила 24.01.2022 г.

*В. В. Лобанова, Ф. И. Висмонт*

## **ОБ УЧАСТИИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ И РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У КРЫС В УСЛОВИЯХ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста алкогольной патологии. А как известно, заболеваемость и смертность при регулярном употреблении алкогольных напитков связана с токсическим воздействием этанола на важнейшие органы человека и в первую очередь, печень. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении аргиназы печени в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии.

Целью исследования было выяснение значимости аргиназы печени в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс при хронической этаноловой интоксикации различной тяжести.

В опытах на крысах с использованием современных физиологических, биохимических методов исследования и фармакологического подхода было установлено, что в изменениях детоксикационной функции печени и развитии оксидативного стресса, индуцированных хронической интоксикацией этанолом, участвует аргиназа печени. Направленность и выраженность изменений активности аргиназы и детоксикационной функции печени при хронической алкоголизации зависит от тяжести хронической алкогольной интоксикации. Под влиянием ежедневного интрагастрального введения в течение 60 дней 30 % водного раствора этанола (3,5 г 92 % этанола на кг массы тела) у животных в условиях развития окислительного стресса угнетается активность аргиназы и детоксикационной функции печени, а введение 10 % водного раствора этанола (1,0 г 92 % этанола на кг массы тела) в течение 2-х месяцев приводит к повышению активности аргиназы печени и процессов детоксикации. Действие в организме ингибитора аргиназы N<sup>ω</sup>-гидрокси-нор-L-аргинина способствует развитию характерных изменений в процессах детоксикации и перекисного окисления липидов в печени при хронической алкогольной интоксикации, вызываемой интрагастральным введением этанола в дозе 3,5 г/кг в течение 60 дней.

**Ключевые слова:** хроническая этаноловая интоксикация, детоксикация, аргиназа печени, перекисное окисление липидов.

*V. V. Lobanova, F. I. Vismont*

## **ON THE PARTICIPATION OF LIVER ARGINASE IN THE DETOXIFICATION PROCESSES AND DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN RATS UNDER ALCOHOLIC INTOXICATION OF DIFFERENT SEVERITY**

Modern medicine faces the problem of the steady growth of alcoholic pathology. And as you know, morbidity and mortality with regular consumption of alcoholic beverages is associated with the toxic effects of ethanol on the most important human organs and, first of all, the liver. To date, a sufficient number of facts have accumulated indicating the importance of liver arginase in vital processes in health and disease.

The aim of the study was to elucidate the significance of liver arginase in the detoxification processes and the development of oxidative stress in rats with chronic ethanol intoxication of different severity.

In experiments on rats using modern physiological, biochemical research methods and a pharmacological approach, it was found that liver arginase participate in changes in liver detoxification

*function and the development of oxidative stress induced by chronic ethanol intoxication. The direction and severity of changes in arginase activity and liver detoxification function during chronic alcoholism depends on the severity of chronic alcohol intoxication. Under the influence of daily intragastric administration for 60 days, a 30 % aqueous solution of ethanol (3.5 g 92 % ethanol per kg of body weight) in animals under conditions of development of oxidative stress inhibited the activity of arginase and detoxification function of the liver, and the introduction of 10 % aqueous solution of ethanol (1.0 g 92 % ethanol per kg of body weight) for 2 months leads to an increase in the activity of liver arginase and detoxification processes. The action in the body of the arginase inhibitor N<sup>ω</sup>-hydroxy-nor-L-arginine contributes to the development of characteristic changes in the processes of detoxification and lipid peroxidation in the liver during chronic alcohol intoxication caused by intragastric the introduction of ethanol at a dose of 3.5 g/kg for 60 days.*

**Key words:** chronic ethanol intoxication, detoxification, liver arginase, lipid peroxidation.

Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста алкогольной патологии, патологии приводящей к сокращению продолжительности жизни и отрицательно сказывающейся на состоянии здоровья.

Как известно, заболеваемость и смертность при регулярном потреблении алкогольных напитков связана с токсическим воздействием этанола на важнейшие органы человека и в первую очередь, печень [1].

Биохимические проявления токсического действия этанола на организм сложны и многообразны. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что токсические метаболиты, активация свободно-радикальных процессов, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) вносят весомый вклад в повреждение печени, вызываемое этанолом [5]. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении аргиназы печени в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии [2, 9]. Учитывая, что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина для NO-синтазы [8], были основания полагать, что ее активность будет сказываться на синтезе монооксида азота (NO), который играет важную роль в процессах жизнедеятельности, механизмах детоксикации в частности [4]. Однако исследования с целью выяснения значимости аргиназы печени в процессах детоксикации у крыс при хронической алкоголизации различной тяжести не проводились.

**Цель исследования:** выяснить значимость активности аргиназы печени и монооксида азота в процессах детоксикации и развития оксидативного стресса у крыс в условиях алкогольной интоксикации различной тяжести.

#### Материал и методы

Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 180–220 г.

Модель хронической алкогольной интоксикации воспроизводили на животных путем интрагастрального введения этанола. Одна группа животных получала ежедневно интрагастрально 10 %, а другая 30 % водный раствор этанола (из расчета 1,0 г и 3,5 г 92 % этанола на кг массы тела животного, соответственно) в те-

чение 60 дней. Активность аргиназы печени определяли спектрофотометрически [7].

О детоксикационной функции печени, процессах детоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), степени токсичности крови (СТК) и содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ). ПНС (гексенал 100 мг/кг, внутривенно) оценивали по времени нахождения животных в положении на боку. Определение содержания в крови СМ проводили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В. М. Моиным с соавт. (1989), СТК способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. (1985). О тяжести повреждения печени судили по активности в плазме крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Определение активности АлАТ и АсАТ в плазме крови проводили колориметрически динитрофенилгидразиновым методом.

Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), основания Шиффа (ОШ). Концентрацию МДА, ДК и ОШ определяли спектрофотометрическим методом М. Mihara, М. Uchiyama [10], В. А. Костюка и др. [3] и В. L. Fletcher et al. [6] соответственно.

Ректальную температуру измеряли электротермометром ТПЭМ-1. Декапитацию производили через один час после последнего введения этанола (опыт) или физиологического раствора (контроль).

Все эксперименты выполнены в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными. Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ( $\bar{X} \pm Sx$ ). Достоверность результатов учитывали при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В опытах на крысах выявлено, что ежедневное интрагастральное введение животным 30 % водного раствора этанола (3,5 г 92 % этанола на кг массы тела) в течение 60 дней приводит к угнетению деток-

сикационной функции печени, что проявлялось повышением СТК на 57,8 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 10$ ), уровня СМ в плазме крови на 38,5 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 10$ ) и увеличением ПНС на 23,8 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 12$ ). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контрольной группе животных (ежедневное интрагастральное введение физ. раствора в течение двух месяцев,  $n = 10$ ) составили соответственно  $0,69 \pm 0,012$  г/л,  $1,3 \pm 0,11$  ед. и  $27,8 \pm 3,22$  мин. Активность аргиназы печени в этих условиях снижалась на 54,7 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) и составляла  $2,5 \pm 0,27$  мкмоль мочевины/г сырой ткани-час. Активность АлАТ и АсАТ, важнейших показателей тяжести поражения печени, в крови у алкоголизованных животных, по сравнению с соответствующим контролем, повышалась на 488,5 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) и 196,3 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) и составляла  $2,71 \pm 0,13$  и  $1,77 \pm 0,16$  мккат/л соответственно. Ректальная температура снижалась (через 60 дней от начала эксперимента) на  $1,1 \pm 0,14^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ,  $n = 20$ ).

Опыты показали, что в этих условиях в крови и печени у крыс повышается по сравнению с животными контрольной группы содержание продуктов ПОЛ в крови и печени. Обнаружено, что действие этанола (3,5 г 92 % этанола на кг массы тела) в организме у животных ( $n = 8$ ) в течение 60 дней сопровождается повышением в плазме крови уровня ДК, МДА и ОШ на 38,9 % ( $p < 0,05$ ), 59,1 % ( $p < 0,05$ ) и 50,7 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. В печени содержание ДК возрастало на 29,3 % ( $p < 0,05$ ), МДА на 36,3 % ( $p < 0,05$ ) и ОШ на 23,3 % ( $p < 0,05$ ). У крыс контрольной группы (физ. раствор интрагастрально ежедневно 60 дней,  $n = 8$ ) содержание ДК, МДА и ОШ в плазме крови составляло соответственно  $0,59 \pm 0,051$  Д233/мл,  $0,71 \pm 0,058$  мкмоль/мл и  $5,4 \pm 0,52$  ЕД/мл, а в печени  $14,5 \pm 1,38$  Д233/г ткани,  $17,1 \pm 0,71$  мкмоль/г ткани и  $136,4 \pm 13,5$  ЕД/г ткани.

Хроническая алкоголизация животных этанолом в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 60 дней приводила к повышению активности аргиназы и детоксикационной функции печени и не сопровождалась достоверными изменениями температуры тела. При этом СТК понижалась на 27,1 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 9$ ), уровень СМ в плазме крови на 19,7 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 9$ ), а ПНС на 20,8 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 10$ ). Активность аргиназы печени в этих условиях повышалась на 30,5 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) и составляла  $6,0 \pm 0,51$  мкмоль мочевины/г сырой ткани-час. Содержание продуктов ПОЛ, активность АлАТ и АсАТ в крови у алкоголизованных животных, по сравнению с соответствующим контролем, достоверно не изменялись, хотя имели тенденцию к повышению.

Обнаружено, что в условиях депрессии аргиназы печени, вызванной ежедневным внутрибрюшинным введением в течение 2-х месяцев крысам ( $n = 10$ ) ингибитора аргиназы  $N^\omega$ -гидрокси-нор-L-аргинина (nor-NOHA) фирмы BACHEM (Германия) в дозе 10 мг/кг, действие этанола (в дозе 3,5 г/кг массы тела) сопровождается

более значимым угнетением процессов детоксикации, а также содержания продуктов ПОЛ в крови и печени.

Установлено, что у алкоголизованных животных в условиях угнетения аргиназы печени nor-NOHA значения основных показателей печеночной детоксикации (СМ в плазме крови, степень ее токсичности, ПНС) были выше по сравнению с контрольными (физ. раствор внутрибрюшинно один раз в день в течение 60 дней и этанол интрагастрально ежедневно в течение двух месяцев) на 29,3 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 7$ ), 21,6 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) и 34,7 % ( $p < 0,05$ ,  $n = 8$ ) соответственно. Обнаружено также, что действие этанола (3,5 г 92 % этанола на кг массы тела) в организме у животных ( $n = 7$ ), получивших nor-NOHA, сопровождается повышением, по сравнению с животными контрольной группы, в плазме крови уровня ДК, МДА и ОШ на 56,0 % ( $p < 0,05$ ), 81,1 % ( $p < 0,05$ ) и 72,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. В печени содержание ДК возрастало на 44,7 % ( $p < 0,05$ ), МДА на 61,3 % ( $p < 0,05$ ) и ОШ на 39,7 % ( $p < 0,05$ ). У крыс контрольной группы (физ. раствор интрагастрально ежедневно в течение 60 дней и хроническая алкоголизация) ( $n = 8$ ) содержание ДК, МДА и ОШ в плазме крови составляли  $0,91 \pm 0,062$  Д233/мл,  $1,22 \pm 0,091$  мкмоль/мл и  $8,4 \pm 0,69$  ЕД/мл, а в ткани печени  $19,0 \pm 1,63$  Д233/г ткани,  $24,0 \pm 0,93$  мкмоль/г ткани  $164,3 \pm 15,6$  ЕД/г ткани соответственно.

В изменениях детоксикационной функции печени и развития оксидативного стресса, индуцированных хронической интоксикацией этанолом, участвует аргиназа печени и монооксид азота. Направленность и выраженность изменений активности аргиназы и детоксикационной функции печени при хронической алкоголизации зависит от тяжести хронической алкогольной интоксикации. Под влиянием ежедневного интрагастрального введения в течение 60 дней этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела у животных в условиях развития окислительного стресса угнетается активность аргиназы и детоксикационной функции печени, а введение этанола в дозе 1,0 г/кг массы тела в течение 2-х месяцев приводит к повышению активности аргиназы печени и процессов детоксикации. Действие в организме ингибитора аргиназы  $N^\omega$ -гидрокси-нор-L-аргинина способствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени и процессов ПОЛ в крови и печени при хронической алкогольной интоксикации, вызываемой интрагастральным введением 30 % водного раствора этанола из расчета 3,5 г 92 % этанола на кг массы тела в течение 60 дней.

## Литература

1. Буко, В. У. Метаболические последствия алкогольной интоксикации / В. У. Буко, О. Я. Лукивская, А. М. Хоха. – Минск: Беларуская навука, 2005. – 207 с.
2. Висмонт, А. Ф. Роль аргиназы печени в процессах детоксикации и ее участие в механизмах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинеми / А. Ф. Висмонт, Л. М. Лобанок // Доклады НАН Беларуси. – 2011. – Т. 55, № 2. – С. 83–87.

3. Костюк, В. А. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Е. Ф. Лунец // Вопросы мед. химии. – 1984. – № 4. – С. 125–127.

4. Тэйлор, Б. С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б. С. Тэйлор, Л. Х. Аларсон, Т. Р. Биллиар // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 905–923.

5. Albano, E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage / E. Albano // Proceedings of the nutrition society. – 2006. – Vol. 65. – P. 278–290.

6. Fletcher, B. L. Fluorescent products of lipid peroxidation of mitochondria and microsomes / B. L. Fletcher, C. L. Dillard, A. L. Tappel // Anal. Biochem. – 1973. – Vol. 52, № 1. – P. 1–9.

7. Geyer, J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // Anal. Biochem. – 1971. – Vol. 39, № 2. – P. 412–417.

8. Lorzynski, G. In hepatocytes the regulation of NOS-2 activity at physiological L-arginine levels suggests a close link to the urea cycle / G. Lorzynski, C. V. Suschek, V. Kolb-Bachoten // Nitric Oxide. – 2006. – Vol. 14, № 4. – P. 300–308.

9. Mendez, J. D. Spermine increases arginase activity in the liver after carbon tetrachloride-induced hepatic injury in Long-Evans rats / J. D. Mendez, H. De Haro, V. A. Conejo // Biomed. Pharmacother. – 2006. – Vol. 6, № 2. – P. 82–85.

10. Mihara, M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test / M. Mihara, M. Uchiyama // Anal. Biochem. – 1978. – Vol. 86, № 1. – P. 271–278.

## References

1. Buko, V. U., Lukivskaya O. Ya., Chocha A. M. Metabolicheskie posledstviya alkogol'noy intoksikazii [Metabolic effects of alcohol intoxication]. – Minsk, 2005. – 208 p.

2. Vismont, A. F., Lobanok L. M. Rol' arginazy pecheni v processakh detoksikazii i ee uchastie v mekhanizmach regulyazii tem-

peratuty tela pri bakterial'noy endotoksinemii [The role of arginase in liver detoxification process and its participation in the mechanisms of regulation of body temperature with bacterial endotoxemia]. Doklady NAN Belarusi [Reports of NAS of Belarus]. – 2011. – Vol. 55, № 2. – P. 83–87.

3. Kostyuk, V. A. Spektrofotometricheskoe opredelenie dienovykh kon'yugatov [Spectrophotometric determination of diene conjugates]. Voprosy meditsinskoj khimii [Problems of Medical Chemistry]. – 1984. – № 4. – P. 125–127.

4. Teylor, B. S., Alarson L. Ch., Billiar T. R. Induzibel'naya sintaza oksida azota v pecheni: regulyaziya i funkzii [Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function]. Biokhimiya [Biochemistry]. – 1998. – Vol. 63, № 7. – P. 905–923.

5. Albano, E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. Proceedings of the nutrition society. – 2006. – Vol. 65. – P. 278–290.

6. Fletcher, B. L., Dillard C. L., Tappel A. L. Fluorescent products of lipid peroxidation of mitochondria and microsomes // Analytical Biochemistry. – 1973. – Vol. 52, № 1. – P. 1–9.

7. Geyer, J. W., Dabich D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates // Analytical Biochemistry. – 1971. – Vol. 39, № 2. – P. 412–417.

8. Lorzynski, G., Suschek C. V., Kolb-Bachoten V. In hepatocytes the regulation of NOS-2 activity at physiological L-arginine levels suggests a close link to the urea cycle // Nitric Oxide. – 2006. – Vol. 14, № 4. – P. 300–308.

9. Mendez, J. D., De Haro H., Conejo V. A. Spermine increases arginase activity in the liver after carbon tetrachloride-induced hepatic injury in Long-Evans rats // Biomedical Pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 6, № 2. – P. 82–85.

10. Mihara, M., Uchiyama T. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Analytical Biochemistry. – 1978. – Vol. 86, № 1. – P. 271–278.

Поступила 18.01.2022 г.

*Т. П. Новикова*

## ВЛИЯНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ИММУНОГЛОБУЛИНА Е В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Диагностика аллергических заболеваний на ранних стадиях важна в наши дни, несмотря на рост значимости инфекционной патологии. Базовыми тестами для аллергодиагностики является определение уровня общего сывороточного и специфических сывороточных иммуноглобулинов Е (ИГ Е), как ключевого звена развития реактивной аллергической реакции. К аллергическим факторам, оказывающим влияние на уровень общего сывороточного ИГ Е (оИГ Е) относят характер и степень сенсибилизации пациентов к одной или нескольким группам аллергенов.

В исследовании включен 143 пациент, из которых 104 пациента с атопией были разделены на группу пациентов аллергической бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом (58 пациентов) и группу пациентов с аллергическим ринитом (46 пациентов). 39 здоровых добровольцев составили контрольную группу. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В исследовании оценивалось влияние аллергических факторов на уровень оИГ Е у пациентов с аллергическими заболеваниями. Более высокие значения оИГ Е общего получены у пациентов с аллергической бронхиальной астмой и полисенсибилизацией. Около половины пациентов с ринитом и более 15 % пациентов с астмой имеют нормальный уровень оИГ Е, что обуславливает необходимость выработки новых подходов в оценке нормальных значений этого маркера аллергии.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин Е, аллергический ринит, астма, сенсибилизация, аллерген.

*T. P. Novikova*

## INFLUENCE OF ALLERGIC FACTORS ON LEVEL OF TOTAL SERUM IMMUNOGLOBULIN E

The correct diagnosis of allergic diseases at the early stages is important nowadays, despite the growing importance of infectious pathology. The basic tests for allergy diagnosis are the determination of the level of total serum and specific immunoglobulins E (Ig E), as a key link in the development of type1 allergic reaction. Allergic factors affecting the level of Ig E include the nature and degree of sensitization of patients to one or more groups of allergens.

The study included 143 patients, of which 104 patients with atopy were divided into allergic asthma + allergic rhinitis patient's group (58 patients) and group of 46 patients who had just allergic rhinitis. 39 healthy volunteers were the control group. The groups were matching by gender and age. The study evaluated the influence of allergic factors on the level of total Ig E in patients with allergic diseases. Higher values of Ig E total were obtained in patients with allergic asthma and polysensitization. About half of patients with rhinitis and 15 % of patients with asthma have normal total Ig E level, that is one of the reasons to change approaches to normal values of this allergy marker.

**Key words:** immunoglobulin E, allergic rhinitis, asthma, sensitization, allergen.

**Д**иагностика аллергических заболеваний (АЗ) в наши дни сохраняет свою актуальность как в мире в целом, так и в нашей стране [2, 4]. В Республике Беларусь заболеваемость взрослого населения бронхиальной астмой (БА) в 2018 году составила 0,86 %, что в среднем в 10 раз ниже, чем в странах Европы. Среди белорусов преобладают те, кто имеет

среднетяжелое и тяжелое течение БА [1, 4]. Диагностика аллергических состояний основана на определении уровня общего сывороточного и специфических иммуноглобулинов Е (ИГ Е), как ключевого звена развития реактивной аллергической реакции [3, 5]. Изменение общего сывороточного ИГ Е (оИГ Е), для определения которого в нашей стране имеются тест-системы

отечественного производства, без указания на аллергенную специфичность, может подтвердить или опровергнуть аллергический фенотип болезни, что позволит диагностировать аллергию на ранних стадиях заболевания и более рационально использовать диагностические наборы для определения специфических ИГ Е антител [6].

К аллергическим факторам, оказывающим влияние на уровень оИГ Е относят нозологическую форму АЗ, вариант сенсибилизации [4–6]. Повышение оИГ Е возможно у пациентов с аллергическим ринитом (АР), аллергической бронхиальной астмой (АБА), крапивницей, атопическим дерматитом, анафилактическим шоком. Так при наличии нескольких клинических вариантов АЗ уровень оИГ Е выше [4, 7], в то время как у пациентов только с АР зависимость оИГ Е от тяжести течения ринита менее выражена [5]. Общепринято разделение аллергенов на сезонные (пыльца деревьев, злаковых трав, сложноцветных трав) и круглогодичные (бытовые, эпидермальные и грибковые аллергены). Чаще повышенный уровень оИГ Е встречается у пациентов с сенсибилизацией к круглогодичным аллергенам, так как считается, что время экспозиции у этой группы пациентов выше [4, 7, 9]. В то же время встречаются результаты исследований, которые показывают отсутствие зависимости между уровнем оИГ Е и вышеуказанными вариантами сенсибилизации пациентов [8, 9].

У здоровых лиц повышенный уровень оИГ Е является у 10 % населения, а у пациентов с атопией этот показатель был существенно выше [3, 5, 7]. Максимальным он регистрируется у пациентов с АБА на фоне полисенсибилизации – 86,7 %, на втором месте по данным литературы группа пациентов с моносенсибилизацией (АБА в сочетании с АР) на фоне полисенсибилизации – 76,0 % [7, 9]. По данным разных исследователей полисенсибилизированные пациенты имеют более высокий уровень оИГ Е [5, 9]. В то время как моносенсибилизация не всегда приводит к значимому повышению оИГ Е.

Таким образом, об аллергической природе заболевания может свидетельствовать повышенный уровень оИГ Е. Вместе с тем, с учетом различных факторов аллергической природы остается открытым вопрос о нормальном значении оИГ Е. Очевидно, что оно может отличаться в отдельных популяциях. В Республике Беларусь подобных исследований не проводилось.

**Цель исследования:** оценка влияния аллергических и неаллергических факторов на диагностическую ценность оИГ Е у пациентов с респираторными заболеваниями.

#### Материал и методы

В исследование включено 143 пациента. В результате аллергологического обследования (кожные пробы) все пациенты (104 пациента с атопией) были разделены на 2 группы, в каждой из которых было вы-

делено 2 подгруппы. Первую группу составили 58 пациентов с АБА легкого течения в сочетании с АР (АБА+АР): подгруппа 1 – изолированная сенсибилизация к одной группе аллергенов (моносенсибилизация) была подтверждена у 23 пациентов, подгруппа 2 – сочетание сенсибилизации к двум и более группам аллергенов: бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам, подтвердилась у 35 пациентов. Вторая группа (46 пациентов) – это пациенты с диагнозом аллергический ринит, конъюнктивит без диагноза бронхиальной астмы (АР). Подгруппа 1 – пациенты с моносенсибилизацией (22 пациента), подгруппа 2 – пациенты с полисенсибилизацией (24 пациента). Контрольную группу составили 39 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Диагноз бронхиальной астмы был верифицирован на основании соответствующих протоколов МЗ РБ в сочетании с критериями GINA 2020 [7]; диагноз аллергического ринита был верифицирован в соответствии с критериями ARIA 2019, протоколами МЗ РБ [1, 3].

Определение оИГ Е выполнялось методом твердого иммуноферментного анализа с использованием тест системы ИФА оИГ Е СПОО «Фармлэнд», Республика Беларусь. Определение специфических сывороточных ИГ Е проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем Euroimmun, Германия.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Результаты анализа параметров величин с распределением, отличным от нормального, или измеряемых по порядковой шкале, представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [25 %; 75 %]. Статистически значимыми считались различия данных и корреляции между данными при  $p < 0,05$ . Для сравнения таких параметров использовались непараметрические статистические методы. При сравнении параметров в двух независимых группах использовался U-критерий Манна-Уитни.

#### Результаты и обсуждение

Группы исследования сопоставимы по возрасту, полу, числу сельских и городских жителей, статистически значимых различий между процентом курящих пациентов в группах исследования между собой и в сравнении с контрольной группой не выявлено. Во всех группах процент курящих составил 14–18 % (см. табл. 1).

Длительность заболевания выше у пациентов группы АБА+АР была в два раза по сравнению с пациентами с АР. В группе пациентов АБА+АР время до постановки диагноза на год больше, чем у пациентов с АР.

После выполнения аллергообследования *in vivo* и *in vitro* пациентов каждой из групп исследования разделили по характеру сенсибилизации на подгруппы 1-моносенсибилизация к одной группе аллергенов и 2-полисенсибилизация к двум и более группам аллергенов.

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика групп

| Признак                                            | Группа А (АБА+АР), n = 58 | Группа Б (АР), n = 46 | Группа Г (контроль), n = 39 |
|----------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Пол, n, м/ж                                        | 25/33                     | 21/25                 | 19/20                       |
| Возраст, годы, Me[25 %;75 %]                       | 38 [32;41]                | 29 [22;35]            | 39 [32;41]                  |
| Город/село                                         | 23/25                     | 24/22                 | 18/21                       |
| Длительность заболевания, годы, Me[25 %;75 %]*     | 5,8 [3,2;6,1]             | 3,2 [1,2;4,1]         |                             |
| Время до постановки диагноза, годы, Me[25 %;75 %]* | 3,8 [3,2;4,1]             | 2,7 [2,2;4,1]         |                             |
| Курение, %                                         | 18                        | 14                    | 15                          |

Примечания: \* – признаки по которым выявлены статистически значимые различия между группами исследования,  $p < 0,05$ .

Среди пациентов с моносенсибилизацией наибольшее число имели повышенную чувствительность к аллергенам клещей домашней пыли в группе АБА+АР 7 (30 %) пациентов и в группе пациентов с АР – 9 (39 %). Значимым было количество пациентов, сенсибилизированных к грибковым аллергенам: в группе АБА+АР 4 (17 %) пациентов, в группе АР 5 (22 %) пациентов. Количество пациентов, которые были сенсибилизированы к сезонным аллергенам было выше в группе пациентов с АР и составило 11 (49 %). В группе исследования АБА+АР сенсибилизированных к пыльцевым аллергенам пациентов было 8 (35 %). Самым частым моносенсибилизирующим пыльцевым аллергеном выступала пыльца злаковых трав, около 20 % пациентов каждой исследуемой группы.

Пациенты с полисенсибилизацией распределились следующим образом: чуть более половины пациентов группы АБА+АР 18 (52 %) имели сенсибилизацию к круглогодичным аллергенам, в то время как у пациентов АР число пациентов с круглогодичной сенсибилизацией не достигло половины и составило 10 (43 %) обследованных. Среди комбинаций круглогодичных аллергенов преобладало сочетание бытовой и эпидермальной сенсибилизации, следующей по значению, была комбинация бытовых и грибковых аллергенов. Сочетание 3-х групп круглогодичных аллергенов встречалось у 9–13 % пациентов.

В 1/3 случаев пациенты имели различные комбинации сезонных (пыльцевых) аллергенов. Чаще других встречалось сочетание сенсибилизации к пыльце злаковых и сложноцветных трав 10 % и злаковых трав и деревьев 7 % пациентов.

Сочетание круглогодичной и сезонной сенсибилизации продемонстрировало 9 (25 %) пациентов с АБА+АР, в то время как у пациентов АР только 3 (13 %) пациентов имели сочетание круглогодичной и сезонной сенси-

билизации. Преобладающей комбинацией групп аллергенов было сочетание бытовых, эпидермальных и пыльцевых аллергенов 5–7 %.

Статистически значимые различия в уровне оИГ Е получены между группами пациентов с АБА+АР и группой пациентов с АР при наличии у них варианта полисенсибилизации, а также между подгруппами пациентов с моно- и полисенсибилизацией в группе исследования АБА+АР (см. табл. 2).

Вместе с тем, при моносенсибилизации в группе А уровень оИГ Е был в пределах нормы – 98 [69; 186] МЕ/мл, повышаясь более чем в 2 раза у пациентов с полисенсибилизацией ( $p = 0,002$ ). В тоже время, у пациентов с изолированным АР (группа Б) уровень оИГ Е не превышал 100 МЕ/мл; при моносенсибилизации он составил 89 [64;114] МЕ/мл, при полисенсибилизации – незначительно превышал пороговое значение – 104 [61;127] МЕ/мл. Мы полагаем, что одно из возможных объяснений данного феномена связано с тем обстоятельством, что у пациентов с сезонным аллергическим ринитом отбор образцов крови для исследования проводили в период межсезонной ремиссии. Тем не менее, из 46 пациентов с аллергическим ринитом 29 (более 50 % от общего числа пациентов с АР) имели круглогодичную форму АР: у них уровень оИГ Е также не превышал 100 МЕ/мл и составил 96 МЕ/мл; у 17 пациентов с сезонным аллергическим ринитом уровень оИГ Е был еще ниже – 83,8 МЕ/мл. Количество пациентов в группах исследования с оИГ Е >100 МЕ/мл представлено в таблице 3.

У здоровых лиц повышенный уровень оИГ Е выявлен у 10,3 %, а у пациентов с атопией этот показатель был существенно выше: максимальным он был у пациентов с АБА+АР на фоне полисенсибилизации – 84,5 %. Что касается пациентов с АР определение оИГ Е при существующей норме 100 МЕ/мл для по-

Таблица 2. Уровень оИГ Е (МЕ/мл), Me [Q25; Q75]

| Группа               | Все пациенты (моно+поли) | Подгруппа 1 (моно), n = 46 | Подгруппа 2 (поли), n = 59 | p*                                                            |
|----------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| А (АБА+АР), n = 58   | 165 [89;281]             | n = 23<br>98 [69;197]      | n = 35<br>178 [104;257]    | A1-A2 = 0,002<br>B1-B2 = 0,72<br>A1-B1 = 0,12<br>A2-B2 = 0,00 |
| Б (АР), n = 46       | 94 [59;125]              | n = 22<br>89 [62;115]      | n = 24<br>104 [59;128]     |                                                               |
| Г (контроль), n = 39 | 44 [25;56]               |                            |                            |                                                               |

Примечание. \* – достоверность различий рассчитана для групп А, Б, Г, в каждой из которых выделены пациенты с моносенсибилизацией (1), полисенсибилизацией (2).

Таблица 3. Распределение пациентов в группах в зависимости от уровня оИГ Е

| Группа                  | ИГ Е > 100 МЕ/мл<br>n (%)             | ИГ Е < 100 МЕ/мл<br>n (%)        |
|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| А (АБА+АР)<br>Моно/поли | 49 (84,5 %)<br>14(28,5 %)/35(71,5 %)* | 9(15,5 %)<br>4(44,4 %)/5(55,6 %) |
| Б (АР)<br>Моно/поли     | 24 (52,2 %)<br>9(37,5 %)/15(62,5 %)** | 22 (47,8 %)<br>13/10             |
| Г (Контроль)            | 4 (10,3 %)                            | 35 (89,7 %)                      |

\* – имеются статистически значимые различия между подгруппами в группе;

\*\* – имеются статистически значимые различия между группами пациентов.

становки диагноза не имеет существенного значения, т. к. повышение выявлено только у 62,5 % пациентов при наличии полисенситизации, и у 37,5 % пациентов при наличии моносенситизации.

### Выводы

1. Уровень оИГ Е у пациентов с АБА+АР составил 165 [89;281] МЕ/мл, что выше общепринятой нормы 100 МЕ/мл. В то время как уровень оИГ Е у пациентов с аллергическим ринитом оставался в пределах нормальных значений и составил 94 [59;125] МЕ/мл.

2. Более высокие значения оИГ Е имели пациенты с полисенситизацией. В группе АБА+АР и полисенситизацией уровень оИГ Е 178 [104;257] МЕ/мл, а в группе пациентов с АР и полисенситизацией 104 [59;128] МЕ/мл.

3. Около половины пациентов с АР и более 15 % пациентов с АБА+АР имеют уровень оИГ Е ниже верхней границы нормы 100 МЕ/мл, что обуславливает необходимость выработки новых подходов в оценке нормальных значений оИГ Е.

### Литература

1. Dotsenko, E. A., Turin N. S., Novikov D. K., Kolosova T. S. Pollinoz [Allergy to Pollen] // Zdravoohranenie. – 2001. – № 2. – P. 35–39.
2. Klinicheskie rekomendacii Allergicheskij rinit(AR) MKB10: J30 / J30.1 / J30.2 / J30.3 / J30.4 [Clinical recommendations Allergic rhinitis(AR) ICD10: J30 / J30.1 / J30.2 / J30.3 / J30.4], 2016, available at: [http://nrcii.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](http://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf).
3. Klinicheskie rekomendacii Bronhialnaya asthma MKB10 (Clinical recommendations Bronchial asthma ICD10: J.45, J.46). – M.: Russian Respiratory Society, 2016. – 76 p.
4. Macharadze, D. Sh., Sovremennye klinicheskiye aspekty otsenki urovney obshchego I specificheskikh IgE (Modern clinical aspects of evaluation of total and specific IgE) // Pediatriya. – 2017. – Vol. 96(2). – P. 121–127.

5. Prilutski, A. S., Maylyan, E. A., Prilutskaya, O. A. et al. Urovenj immunoglobulina E u zdorovih i strdajuschih allergicheskimi zabolevaniyami lits (Level of immunoglobulin E in healthy humans and patients, suffering from allergic diseases) // Asthma ta Allergiya. – 2002. – № 1. – P. 17–19.

6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2020, available at: <http://ginasthma.org>.

7. Thomas, A. E. Platts-Mills, Alexander J Shuyler, Elizabeth A Erwin et al. IgE in Clinical Allergy and Allergy Diagnosis, available at: <http://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/ige-in-clinical-allergy-and-allergy-diagnosis#>

8. Sarah, K. Wise, Sandra Y. Lin, Elina Toskala et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology // Allergic Rhinitis, International Forum of Allergy & Rhinology. – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 108–352.

9. Teresa, T., Sanja Stanojevic, Ginette Moores et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey // BMC Public Health. – 2012. – P. 204. – Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/204>.

### References

1. Dotsenko, E. A., Turin N. S., Novikov D. K., Kolosova T. S. Pollinoz [Allergy to Pollen] // Zdravoohranenie. – 2001. – № 2. – P. 35–39.
2. Klinicheskie rekomendacii Allergicheskij rinit(AR) MKB10: J30 / J30.1 / J30.2 / J30.3 / J30.4 [Clinical recommendations Allergic rhinitis(AR) ICD10: J30 / J30.1 / J30.2 / J30.3 / J30.4], 2016, available at: [http://nrcii.ru/docs/2.allergic\\_rhinitis.pdf](http://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf).
3. Klinicheskie rekomendacii Bronhialnaya asthma MKB10 (Clinical recommendations Bronchial asthma ICD10: J.45, J.46). – M.: Russian Respiratory Society, 2016. – 76 p.
4. Macharadze, D. Sh. Sovremennye klinicheskiye aspekty otsenki urovney obshchego I specificheskikh IgE (Modern clinical aspects of evaluation of total and specific IgE) // Pediatriya. – 2017. – Vol. 96(2). – P. 121–127.
5. Prilutski, A. S., Maylyan E. A., Prilutskaya O. A. et al. Urovenj immunoglobulina E u zdorovih i strdajuschih allergicheskimi zabolevaniyami lits (Level of immunoglobulin E in healthy humans and patients, suffering from allergic diseases) // Asthma ta Allergiya. – 2002. – № 1. – P. 17–19.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2020, available at: <http://ginasthma.org>.
7. Thomas, A. E. Platts-Mills, Alexander J Shuyler, Elizabeth A Erwin et al. IgE in Clinical Allergy and Allergy Diagnosis, available at: <http://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/ige-in-clinical-allergy-and-allergy-diagnosis#>
8. Sarah, K. Wise, Sandra Y. Lin, Elina Toskala et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology // Allergic Rhinitis, International Forum of Allergy & Rhinology. – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 108–352.
9. Teresa, T., Sanja Stanojevic, Ginette Moores et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey // BMC Public Health. – 2012. – P. 204. – Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/204>.

Поступила 24.01.2022 г.

Д. И. Перегуд, С. А. Игумнов, Н. Н. Теребилина, А. И. Корольков,  
М. Л. Аркус, В. Ю. Баронец, А. С. Лобачева

## ВЗАИМОСВЯЗЬ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР (BDNF), С ТЯЖЕСТЬЮ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

Национальный научный центр наркологии —  
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Цель настоящей работы: определение уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) в сыворотке крови лиц с синдромом зависимости от алкоголя в динамике синдрома отмены алкоголя (СОА), а также сопоставление полученных результатов с клинической картиной и эффективностью терапевтической программы.*

*Материал и методы. Уровень BDNF в сыворотке крови определяли с помощью ИФА. Динамику выраженности синдрома отмены алкоголя (СОА), а также показатели, характеризующие психоэмоциональный статус и когнитивные способности пациентов, оценивали посредством соответствующих психометрических шкал. Исследования проводили на 2-ой, 8-ой и 21-ый день абстиненции. Обследовано 70 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в динамике СОА, которые соответствовали критериям включения и дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.*

*Результаты и обсуждение. По мере редукции симптоматики СОА наблюдалось достоверное повышение уровня BDNF в сыворотке крови: на 21-й день абстиненции уровень BDNF был значительно выше значений на 2-й и 8-й день абстиненции. На 8-й день абстиненции BDNF в сыворотке крови образует прямые корреляционные отношения с уровнем личностной тревожности измеренной с помощью шкалы Ч. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина. Согласно множественному регрессионному анализу на 21-й день абстиненции BDNF может предсказать выраженность влечения к алкоголю, установленной с помощью Пенсильванской шкалы влечения к алкоголю.*

*Заключение. Таким образом содержание BDNF в сыворотке крови может выступать независимым прогностическим маркером успешности оказания помощи при терапии СОА.*

**Ключевые слова:** мозговой нейротрофический фактор (BDNF), brain-derived neurotrophic factor), сыворотка крови, синдромом зависимости от алкоголя, синдром отмены алкоголя (СОА).

D. I. Peregud, S. A. Igumnov, N. N. Terebilina, A. I. Korolkov,  
M. L. Arkus, V. Yu. Baronets, A. S. Lobacheva

## THE RELATIONSHIP OF BIOCHEMICAL AND GENETIC PARAMETERS CHARACTERIZING BRAIN NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) WITH THE SEVERITY OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME

*The purpose of this work is to determine the level of brain neurotrophic factor (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) in the blood serum of individuals with alcohol dependence syndrome in the dynamics of alcohol withdrawal syndrome (COA), as well as to compare the results obtained with the clinical picture and the effectiveness of the therapeutic program.*

*Material and methods. The level of BDNF in the blood serum was determined using ELISA. The dynamics of the severity of alcohol withdrawal syndrome (COA), as well as indicators characterizing the psychoemotional status and cognitive abilities of patients, were evaluated using appropriate*

*psychometric scales. The studies were conducted on the 2nd, 8th and 21st days of abstinence. There were examined 70 patients with alcohol dependence syndrome in the dynamics of COA, who met the inclusion criteria and gave informed voluntary consent to participate in the study.*

*Results and discussion. As the symptoms of COA decreased, there was a significant increase in the level of BDNF in the blood serum: on the 21st day of abstinence, the level of BDNF was significantly higher than the values on the 2nd and 8th day of abstinence. On the 8th day of abstinence, BDNF in the blood serum forms a direct correlation with the level of personal anxiety measured using the H scale Ch. Spielberger in the modification of Y. L. Khanin. According to multiple regression analysis on the 21st day of abstinence, BDNF can predict the severity of attraction to alcohol, established using the Pennsylvania scale of attraction to alcohol.*

*Conclusion. Thus, the content of BDNF in the blood serum can act as an independent prognostic marker of the success of care in the treatment of COA.*

**Key words:** brain neurotrophic factor (BDNF), brain-derived neurotrophic factor, blood serum, alcohol dependence syndrome, alcohol withdrawal syndrome (COA).

Злоупотребление алкоголем оказывает комплексное воздействие на ЦНС: активируя специфические сигнальные каскады он запускает транскрипцию и трансляцию ряда генов, что изменяет активность групп нейронов в отдельных областях головного мозга, при этом определенная роль в патогенезе зависимости от алкоголя отводится нейротрофическому фактору мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) [3]. Анализ экспериментальных данных, полученных в клинике, показывает потенциальную значимость циркуляторного BDNF как биомаркера течения и прогноза алкогольной зависимости и синдрома отмены алкоголя [2, 9]. Концентрация BDNF в сыворотке или плазме может коррелировать с характеристиками потребления алкоголя (паттерн, количество, длительность) и характеристиками сопутствующих психопатологических изменений, таких как когнитивно-мнестические нарушения, нарушения тревожно-депрессивного спектра.

Перечисленные данные свидетельствуют о том, что BDNF может являться маркером депрессивности, тревожности и когнитивных нарушений и может быть использован для оценки успешности терапевтического процесса при депрессии и тревожности, в том числе на фоне зависимости от алкоголя. Предполагается, что поиск и валидация биомаркеров, в частности, таких как периферический уровень BDNF, позволит объективно оценить клиническое состояние больного, предсказать исход терапевтической программы, а также в случае необходимости скорректировать терапию в индивидуальном порядке.

**Целью** настоящего исследования явилось определение уровня BDNF в сыворотке крови в динамике алкогольного абстинентного синдрома, а также сопоставление полученных результатов с клинической картиной и эффективностью терапевтической программы.

## Материал и методы

В течение 2021 года была набрана выборка пациентов европеоидной расы, злоупотребляющих алкоголем и проходивших лечение в клинике ННЦН – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. В исследование были включены пациенты

в возрасте до 55 лет с диагнозом согласно МКБ-10: F 10.3 Синдром отмены. F10.2 Синдром зависимости от алкоголя. Пациенты с синдромом зависимости от алкоголя, но без синдрома отмены не включались.

Установленное наличие тяжелых, декомпенсированных или нестабильных соматических заболеваний (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз для пациента, а также делают невозможным проведение клинического исследования), ЧМТ, энцефалопатия, беременность, наличие ВИЧ инфекции или вирусных гепатитов, сопутствующие психические заболевания (согласно МКБ-10: шизофрения – F20-F29, расстройства настроения – F30-F39, эпилепсия G40), психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ с шифром F 10.1, F11.0-F19.0, наличие зависимости от других психоактивных веществ (за исключением никотина и кофеина) а также отсутствие готовности пациента к сотрудничеству являлись критериями исключения.

Лечение основного заболевания проводилось с первого дня пребывания в клинике в рамках Приказа от 17 мая 2016 года № 302Н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме зависимости, вызванном употреблением психоактивных веществ». Динамику выраженности синдрома отмены, а также показатели, характеризующие психоэмоциональный статус и когнитивные способности пациентов оценивали на 2-ой, 8-ой и 21-ый день абстиненции. Сбор клинко-анамнестических сведений и психометрическое тестирование проводилось после купирования острой абстинентной симптоматики, но не ранее 5 дней пребывания в клинике.

При поступлении пациентам проводили тестирование только по шкале «общее клиническое впечатление» (CGI, Clinical Global Impression) [6]. На второй визит (8-й день отмены) для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя, проводили Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) [7], оценивали объем потребленного перед исследованием алкоголя, измеренный методом Timeline Follow Back (TLFB), а также использовали краткий международный нейроп-

сихиатрический опросник и пятифакторный личностный опросник (5PFQ) [1]. На второй (8-й день абстиненции) и третий визит (21-й день абстиненции) использовали шкалу оценки состояния отмены алкоголя Клинического института фонда исследований зависимостей (CIWA-Ar) [8], шкалу депрессии А. Бека (BDI), шкалы Ч. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина для оценки ситуативной и личностной тревожности (STAI), шкалу оценки ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS), Пенсильванскую шкалу влечения к алкоголю (PACS) [4] и Монреальскую когнитивную шкалу (MoCA) [5]. Повторное психометрическое исследование проводили при тех же условиях и в то же время суток, что и первое.

Протокол исследования соответствовал Хельсинской Декларации и был одобрен локальным этическим комитетом. Все испытуемые письменно подтвердили информированное согласие на участие в исследовании.

Забор крови проводили в утренние часы натощак в день проведения психометрических тестов. Сыворотку получали посредством сбора крови в пробирки с активатором сгустка VACUETTE® TUBE 9 ml CAT Serum Separator Clot Activator (кат. № 455059, Greiner Bio-One GmbH) и последующего центрифугирования при 1500 g и 4 °C в течение 15 минут. Время от забора крови до получения сыворотки составляло 2–3 часа. Полученную сыворотку до исследования хранили при –70 °C. Сывороточный уровень BDNF измеряли в двух технических повторях с помощью набора реагентов для проведения ИФА производства EMD Millipore Corp (кат. № CYT306, лот 3210830). Сыворотку 50-тикратно разводили буферным раствором 100 mM Tris-HCl pH 8.1, содержащим 1 % Triton X-100, 1 % бычьего сывороточного альбумина, 137mM NaCl и коктейль ингибиторов протеаз (кат. №; Thermo Fisher Scientific, USA). ИФА проводили согласно рекомендациям производителя с использованием планшетного анализатора Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., USA). Содержание BDNF рассчитывали с помощью калибровочной кривой с использованием рекомбинантного BDNF человека с пределом детектирования  $\leq 10$  пг/мл. Воспроизводимость оценивали внутри одного и того же эксперимента (intra-assay), а также от эксперимента к эксперименту (inter-assay). Значения коэффициента вариации не превышали 10 %.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics version 23.0 (IBM Corp., USA) или Prism 6 for Windows (GraphPad Software Inc., USA). Критерий Колмогорова-Смирнова использовали для тестирования соответствия распределения значений переменных в исследованных выборках нормальному. Корреляционный анализ концентрации BDNF и показателей клинического течения синдрома отмены проведен посредством расчета коэффициента Пирсона ( $r$ ). Оценка способности концентрации BDNF предсказать клиническое течение синдрома отмены проводили посредством множественной регрессии и расчета коэффициента детерминации ( $R^2$ ). Количественные переменные представлены в виде арифметическое среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Различия между временными точками рассчитывались с помощью  $t$ -теста Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

За отчетный период было обследовано 70 пациентов с ААС, которые соответствовали критериям включения, однако лишь 26 из них прошли полный курс лечения. В таблице 1 представлены клинико-демографические показатели больных.

Таблица 1. Клинико-демографические показатели испытуемых

| Показатель                                                                                                     | Значение            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Пол (мужчины/женщины)                                                                                          | 16/10               |
| Возраст, лет                                                                                                   | 42,8 $\pm$ 1,4      |
| Индекс массы тела,                                                                                             | 24,9 $\pm$ 0,7      |
| Образование (высшее/среднее специальное)                                                                       | 14/12               |
| Курение (да/нет)                                                                                               | 22/4                |
| AUDIT, баллы                                                                                                   | 24,21 $\pm$ 1,1     |
| Длительность злоупотребления, лет                                                                              | 15,7 $\pm$ 1,3      |
| Темп прогрессивности заболевания, лет (от начала систематического приема до формирования синдрома зависимости) | 7,3 $\pm$ 1,0       |
| TLFB, мл абс. алкоголь последние 3 месяца                                                                      | 9665,4 $\pm$ 1290,9 |
| Толерантность, мл. абс. алкоголя                                                                               | 266,5 $\pm$ 25,5    |

В процессе терапии показатели шкал, характеризующих эмоциональный статус, а также когнитивные способности значительно улучшились (таблица 2).

Таблица 2. Динамика синдрома отмены

| Показатель                                                                      | Визит 2        | Визит 3        | Значения $p$ ( $t$ -тест Стьюдента) |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|
| День абстиненции                                                                | 8,0 $\pm$ 0,4  | 21,0 $\pm$ 0,5 |                                     |
| CGI, тяжесть заболевания                                                        | 3,4 $\pm$ 0,1  | 2,0 $\pm$ 0,1  | 0,000000                            |
| CGI, общее впечатление                                                          | 2,3 $\pm$ 0,1  | 2,0 $\pm$ 0,1  | 0,070955                            |
| CIWA-AR                                                                         | 5,7 $\pm$ 0,7  | 0,5 $\pm$ 0,3  | 0,000000                            |
| Пенсильванская шкала влечения к алкоголю (PACS)                                 | 7,9 $\pm$ 1,6  | 1,0 $\pm$ 0,3  | 0,00076                             |
| Шкала депрессии Бека (BDI)                                                      | 14,0 $\pm$ 1,4 | 8,7 $\pm$ 1,0  | 0,002717                            |
| Шкала ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина (STAI 1)                       | 43,9 $\pm$ 2,4 | 37,6 $\pm$ 1,4 | 0,027813                            |
| Шкала личностной тревожности Ч. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина (STAI 2) | 47,5 $\pm$ 1,7 | 44,8 $\pm$ 1,7 | 0,259176                            |
| Шкала оценки ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS)                                | 3,51 $\pm$ 0,8 | 1,8 $\pm$ 1,3  | 0,977064                            |
| Монреальская когнитивная шкала (MoCA)                                           | 23,3 $\pm$ 0,8 | 26,3 $\pm$ 0,4 | 0,000875                            |

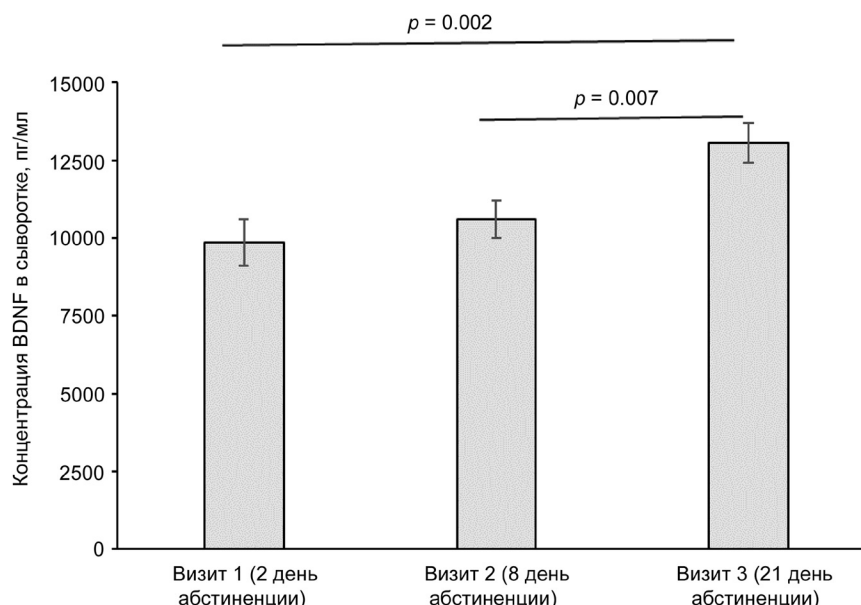


Рис. 1. Концентрация BDNF в сыворотке крови в динамике синдрома отмены алкоголя

Концентрация BDNF в сыворотке крови значительно повышалась в процессе лечения, так значения уровня BDNF на третий визит (21 день абстиненции) был значительно выше по сравнению с показателями на второй (8 день абстиненции) и первый визит (2 день абстиненции) (рис. 1). Результаты свидетельствуют о том, что уровень BDNF в сыворотке больных с алкогольной зависимостью ниже, чем у здоровых людей и повышается в процессе детоксикации. Согласно нашим данным, не выявлено корреляции уровня BDNF с выраженностью синдрома отмены по шкале CIWA-Ar (таблица 3), однако увеличение уровня BDNF коррелировало с облегчением абстиненции (рис. 1), что в целом свидетельствует о валидности примененного в настоящем исследовании экспериментального подхода.

Согласно корреляционному анализу, уровень BDNF в сыворотке крови на второй визит (8-й день абстиненции) образует положительную корреляционную связь со значениями шкалы личностной тревожности Ч. Спилбергера в модификации Ю. Л. Ханина (STAI) (таблица 3). Тем не менее, уровень BDNF не коррелирует с уровнем

тревожности или депрессивности (таблица 3). Уровень BDNF в сыворотке крови на третий визит (21-й день абстиненции) может предсказать выраженность влечения к алкоголю, о чем свидетельствует статистически достоверные показатели множественной регрессии (таблица 3).

Проведенное нами исследование показало, что в процессе терапии ААС у пациентов отмечается положительная динамика уровня BDNF в сыворотке крови. К 21-му дню исследования концентрация BDNF возрас- тала до показателей, регистрируемых у здоровых людей. Более того, данный показатель может выступать независимым прогностическим критерием терапевтического процесса. Увеличение выборки испытуемых позволило бы сделать статистически валидные заключения о взаимосвязи BDNF с клиническими показателями течения синдрома отмены алкоголя, и подтвер- дило бы прогностическую и диагностическую ценность данного показателя. На следующем этапе исследова- ния будет увеличена выборка испытуемых, что позво- лит подтвердить выдвинутые статистические гипотезы.

Таблица 3. Взаимосвязь психометрических шкал с уровнем BDNF в сыворотке крови в динамике синдрома отмены

| Показатель                                                | Визит 2                              |                                          | Визит 3                              |                                          |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                           | Коэффициент корреляции ( $r$ , $p$ ) | Коэффициент детерминации ( $R^2$ , $p$ ) | Коэффициент корреляции ( $r$ , $p$ ) | Коэффициент детерминации ( $R^2$ , $p$ ) |
| День абстиненции                                          | 0,343 (0,086)                        | 0,156 (0,445)                            | 0,066 (0,749)                        | -0,071 (0,669)                           |
| CGI, тяжесть заболевания                                  | 0,089 (0,67)                         | 0,122 (0,552)                            | 0,139 (0,498)                        | -0,728 (0,050)                           |
| CGI, общее впечатление                                    | -0,212 (0,298)                       | -0,237 (0,244)                           | -0,084 (0,684)                       | -0,136 (0,638)                           |
| CIWA-AR                                                   | 0,181 (0,376)                        | 0,156 (0,445)                            | -0,208 (0,308)                       | -0,450 (0,651)                           |
| Пенсильванская шкала влечения к алкоголю (PACS)           | 0,057 (0,782)                        | -0,006 (0,978)                           | -0,196 (0,337)                       | 0,585 (0,024)                            |
| Шкала депрессии Бека (BDI)                                | 0,206 (0,313)                        | -0,028 (0,894)                           | 0,108 (0,601)                        | -0,284 (0,179)                           |
| Шкала ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина (STAI 1) | 0,029 (0,889)                        | 0,262 (0,197)                            | 0,063 (0,760)                        | -0,337 (0,200)                           |
| Шкала личностной тревожности Спилбергера-Ханина (STAI 2)  | 0,406 (0,040)                        | 0,060 (0,773)                            | 0,143 (0,487)                        | 0,066 (0,816)                            |
| Шкала оценки ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS)          | 0,154 (0,454)                        | 0,340 (0,090)                            | -0,049 (0,813)                       | 0,14 (0,137)                             |
| Монреальская когнитивная шкала (MoCA)                     | 0,309 (0,125)                        | 0,068 (0,740)                            | 0,171 (0,405)                        | -0,863 (0,048)                           |

Кроме того, увеличение выборки позволит осуществить анализ взаимосвязи выявленных закономерностей с носительством вариантов полиморфных локусов в районе гена BDNF (rs6265, rs75945125, rs10835210, rs7103411 и rs925946).

### Литература

1. Егорова, М. С., Паршикова О. В. Психометрические характеристики Короткого портретного опросника Большой пятерки (B510) // Психологические исследования. – 2016. – Т. 9, № 45. – С. 9.
2. Davis, M. I. Ethanol-BDNF interactions: still more questions than answers // Pharmacol Ther. – 2008. – Vol. 118. – P. 36–57.
3. Egervari, G., Siciliano C. A., Whiteley E. L., Ron D. Alcohol and the brain: from genes to circuits // Trends Neurosci. – 2021. – Vol. 44(12). – R. 1004–1015. – doi: 10.1016/j.tins.2021.09.006
4. Flannery, B. A., Volpicelli J. R., Pettinati H. M. Psychometric properties of the Penn alcohol craving scale // Alc. Clin. Exp. Res. – 1999. – Vol. 23, № 8. – P. 1289–1295.
5. Freud, T., Vostrikov A., Dwolatzky T., Punchik B., Press Y. Validation of the Russian Version of the MoCA Test as a Cognitive Screening Instrument in Cognitively Asymptomatic Older Individuals and Those With Mild Cognitive Impairment // Front Med (Lausanne). – 2020. – Vol. 13(7). – R. 447. – doi: 10.3389/fmed.2020.00447.
6. Kobayashi, K., Shimizu E., Hashimoto K., Mitsumori M., Koike K., Okamura N., Koizumi H., Ohgake S., Matsuzawa D., Zhang L., Nakazato M., Iyo M. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2005. – Vol. 29(5). – R. 658–63. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.010.
7. Neufeld, M., Bunova A., Ferreira-Borges C., Bryun E., Fadeeva E., Gil A., Gornyi B., Khaltourina D., Koshkina E., Nadezhdin A., Tetenova E., Vujnovic M., Vyshinsky K., Yurasova E., Rehm J. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in the Russian language – a systematic review of validation efforts and application challenges // Subst Abuse Treat Prev Policy. – 2021. – Vol. 16(1). – R. 76. – doi: 10.1186/s13011-021-00404-8.
8. Pittman, B., Gueorguieva R., Krupitsky E., Rudenko A. A., Flannery B. A., Krystal J. H. Multidimensionality of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist: a factor analysis of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist and CIWA-Ar // Alcohol Clin Exp Res. – 2007. – Vol. 31(4). – R. 612–618. – doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00345.x.
9. Topiwala, A., Allan C. L., Valkanova V., Zsoldos E., Filippini N., Sexton C., Mahmood A., Fooks P., Singh-Manoux A., Mackay C. E., Kivimäki M., Ebmeier K. P. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study // BMJ. – 2017. – Vol. 357. – P. j2353. – doi: 10.1136/bmj.j2353.

### References

1. Egorova, M. S., Parshikova O. V. Psikhometricheskie kharakteristiki Korotkogo portretnogo oprosnika Bol'shoy pyaterki (B510) // Psikhologicheskie issledovaniya. – 2016. – T. 9, № 45. – S. 9.
2. Davis, M. I. Ethanol-BDNF interactions: still more questions than answers // Pharmacol Ther. – 2008. – Vol. 118. – P. 36–57.
3. Egervari, G., Siciliano C. A., Whiteley E. L., Ron D. Alcohol and the brain: from genes to circuits // Trends Neurosci. – 2021. – Vol. 44(12). – R. 1004–1015. – doi: 10.1016/j.tins.2021.09.006.
4. Flannery, B. A., Volpicelli J. R., Pettinati H. M. Psychometric properties of the Penn alcohol craving scale // Alc. Clin. Exp. Res. – 1999. – Vol. 23, № 8. – P. 1289–1295.
5. Freud, T., Vostrikov A., Dwolatzky T., Punchik B., Press Y. Validation of the Russian Version of the MoCA Test as a Cognitive Screening Instrument in Cognitively Asymptomatic Older Individuals and Those With Mild Cognitive Impairment // Front Med (Lausanne). – 2020. – Vol. 13(7). – R. 447. – doi: 10.3389/fmed.2020.00447.
6. Kobayashi, K., Shimizu E., Hashimoto K., Mitsumori M., Koike K., Okamura N., Koizumi H., Ohgake S., Matsuzawa D., Zhang L., Nakazato M., Iyo M. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2005. – Vol. 29(5). – R. 658–63. – doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.010.
7. Neufeld, M., Bunova A., Ferreira-Borges C., Bryun E., Fadeeva E., Gil A., Gornyi B., Khaltourina D., Koshkina E., Nadezhdin A., Tetenova E., Vujnovic M., Vyshinsky K., Yurasova E., Rehm J. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in the Russian language – a systematic review of validation efforts and application challenges // Subst Abuse Treat Prev Policy. – 2021. – Vol. 16(1). – R. 76. – doi: 10.1186/s13011-021-00404-8.
8. Pittman, B., Gueorguieva R., Krupitsky E., Rudenko A. A., Flannery B. A., Krystal J. H. Multidimensionality of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist: a factor analysis of the Alcohol Withdrawal Symptom Checklist and CIWA-Ar // Alcohol Clin Exp Res. – 2007. – Vol. 31(4). – R. 612–618. – doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00345.x.
9. Topiwala, A., Allan C. L., Valkanova V., Zsoldos E., Filippini N., Sexton C., Mahmood A., Fooks P., Singh-Manoux A., Mackay C. E., Kivimäki M., Ebmeier K. P. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study // BMJ. – 2017. – Vol. 357. – P. j2353. – doi: 10.1136/bmj.j2353.

Поступила 03.02.2022 г.

А. В. Полянская, П. А. Литвинова, В. М. Сиденко,  
О. А. Паторская

## ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В статье представлены результаты исследования изменений показателей общего, биохимического анализов крови и отдельных показателей коагулограммы у пациентов с пневмонией COVID-19, находившихся в условиях стационара. Авторы выявили, что у пациентов с пневмонией COVID-19 отмечались лейкопения, ускорение СОЭ, тромбоцитопения, лимфопения, нейтрофилия, которые чаще наблюдались у пациентов с поражением 25 % и более ткани легких. Лейкоцитоз был только у 3 (3,7 %) пациентов и только при тяжелом поражении легких. Повышение уровня в плазме крови Д-димера, фибриногена, прокальцитонина, лактатдегидрогеназы, возрастание значения протромбинового индекса, снижение уровня альбумина плазмы крови выявлялось только при поражении 50 % и более ткани легких. Также отмечалось возрастание у обследованных пациентов уровня в плазме крови креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, С-реактивного протеина. Возможность стратификации риска и оценки необходимости госпитализации пациентов с COVID-19 пневмонией, определения тяжести течения вирусной интерстициальной SARS-CoV-2 пневмонии, оценки эффективности назначенной терапии и ее корректировки с помощью лабораторных предикторов является актуальным в том числе и для снижения риска развития постинфекционных осложнений, предупреждения возможного летального исхода.*

**Ключевые слова:** лабораторные показатели, коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, интерстициальная пневмония, общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма.

A. V. Polyanskaya, P. A. Litvinova, V. M. Sidenko, O. A. Patorskaya

## FEATURES OF LABORATORY PARAMETERS IN PATIENTS WITH PNEUMONIA CAUSED BY COVID-19 INFECTION

*The article presents the results of a study of changes in the indicators of general, biochemical blood tests and individual coagulogram parameters in patients with COVID-19 pneumonia who were in hospital. The authors found that patients with COVID-19 pneumonia had leukopenia, accelerated ESR, thrombocytopenia, lymphopenia, neutrophilia, which were more often observed in patients with lesions of 25 % or more of lung tissue. Leukocytosis was only in 3 (3.7 %) patients and only in severe lung damage. An increase in the plasma level of D-dimer, fibrinogen, procalcitonin, lactate dehydrogenase, an increase in the value of the prothrombin index, a decrease in the level of plasma albumin was detected only with a lesion of 50 % or more of lung tissue. There was also an increase in the plasma levels of creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatine phosphokinase, and C-reactive protein in the examined patients. The possibility of risk stratification and assessment of the need for hospitalization of patients with COVID-19 pneumonia, determination of the severity of the course of viral interstitial SARS-CoV-2 pneumonia, evaluation of the effectiveness of prescribed therapy and its correction using laboratory predictors is relevant, among other things, to reduce the risk of post-infectious complications, prevention of possible death.*

**Key words:** laboratory parameters, coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, interstitial pneumonia, general blood test, biochemical blood test, coagulogram.

Коронавирусы (Coronaviridae) – семейство РНК-содержащих вирусов, включающее 43 вида, объединённых в два подсемейства, и способное инфицировать как птиц, земноводных, так и млекопитающих [1]. Название вируса связано с его строением: шиповидные отростки – «корона» вируса, сформированы главным поверхностным белком Spike Glycoprotein и напоминают солнечную корону [1]. До момента объявления Всемирной организацией здравоохранения пандемии COVID-19 11 марта 2020 года были зарегистрированы и другие эпидемии атипичных пневмоний: эпидемия атипичной пневмонии, вызванная коронавирусом SARS-CoV, за период которой в 37 странах зарегистрировано более 8000 случаев, из них 774 со смертельным исходом (с 2004 г. новых случаев не зарегистрировано) [2]; коронавирус MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома (MERS), который циркулирует по настоящее время (до 2020 г. зарегистрировано 866 летальных исходов) [2]. Однако наиболее высокий уровень заболеваемости и летальности среди коронавирусов принадлежит SARS-CoV-2 – штамму, выделенному в Ухане в декабре 2019 года. Входными воротами SARS-CoV-2 являются эпителий дыхательных путей, эпителиоциты желудка, кишечника. Основной морфологический субстрат SARS-CoV-2 – диффузное альвеолярное повреждение с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и, у ряда пациентов, различных органов и систем [3]. SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ-2), – это клетки пищевода, подвздошной кишки, мочевого пузыря, почек, дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем [2, 3]. Трансмембранная сериновая протеаза типа 2 способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. До 80 % случаев новой коронавирусной инфекции характеризуются нетяжелым течением, без развития пневмонии. COVID-19-ассоциированные интерстициальные пневмонии развиваются примерно в 20 %. Термин вирусной или интерстициальной пневмонии отражает развитие именно диффузного альвеолярного повреждения. Равно как и тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» [3]. Спектр клинических проявлений пневмонии при инфекции COVID-19 крайне широк – от бессимптомных до тяжелых форм с высоким риском летального исхода. Длительность и тяжесть течения заболевания, его осложнения зависят от многих факторов: объема поражения легких, сопутствующих заболеваний, своевременности оказания медицинской помощи. Изменение показателей общего и биохимического анализов плазмы крови, коагулограммы при инфекции COVID-19 интенсивно изучаются. Единовременная оценка и определение в динамике

лабораторных показателей плазмы крови у пациентов с пневмонией SARS-CoV-2 являются значимыми для стратификации риска, диагностики, дифференциальной диагностики заболевания и определения тяжести течения вирусной интерстициальной SARS-CoV-2 пневмонии, а также при назначении терапии и ее дальнейшей коррективке, оценке необходимости госпитализации пациента.

**Цель работы** – оценка изменений лабораторных показателей плазмы крови у пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19.

### Материал и методы

Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов, находившихся на лечении в учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска в период с марта 2020 года по январь 2021 года. В исследование вошли амбулаторные карты 81 пациента, из них 52 (64,2 %) были женщины и 29 (35,8 %) – мужчины (рисунок 1).

Возраст пациентов колебался от 42 до 68 лет и, в среднем, составил  $57 \pm 8$  лет. У всех включенных в исследование пациентов была лабораторно подтверждена коронавирусная инфекция (U07.1) и выявлена вирусная пневмония (J12.8) при компьютерной томографии органов грудной клетки. При поступлении пациентов в стационар оценивались данные общего анализа крови, уровни в плазме крови Д-димера, фибриногена, прокальцитонина, креатинина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), альбумина, С-реактивного протеина (СРП), значение протромбинового индекса (ПТИ). Критерии исключения: наличие у пациента в анамнезе ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической болезни почек, анемии, хронических заболеваний легких, хронического гепатита, онкологических заболеваний. Для обработки полученных данных использовалась программа Microsoft Office Excel 2010.

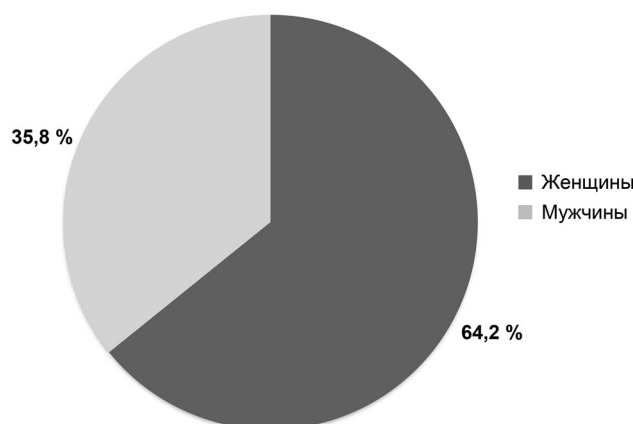


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от пола

### Анализ полученных результатов

Из 81 пациента, вошедших в исследование, у 38 (47 %) выраженность патологических изменений в легких составила менее 25 % (группа КТ1), у 33 (40,7 %) пациентов – 25–50 % (группа КТ2) и у 10 (12,3 %) пациентов – более 50 % (группа КТ3) (рисунок 2).

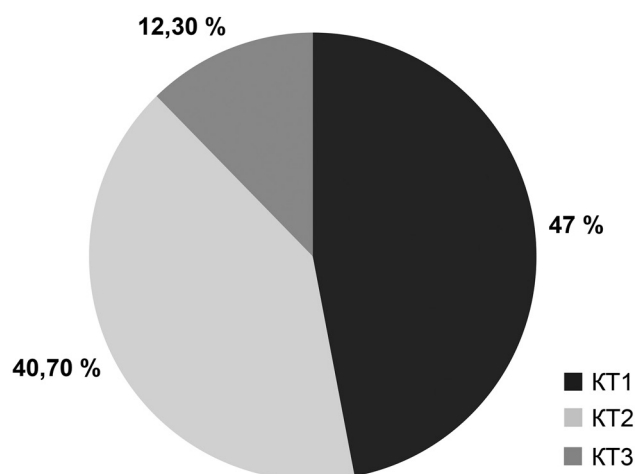


Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от объема поражения легких

Уровень гемоглобина и количество эритроцитов у всех пациентов были в норме. Лейкопения при пневмонии COVID-19 наблюдалась у 55 (67,9 %) пациентов, лейкоцитоз – у 3 (3,7 %) пациентов. Лейкопения отмечена во всех трех группах пациентов (независимо от степени поражения легочной ткани) (рисунок 3). Ее развитие может быть связано с аутоиммунными процессами при пневмонии COVID-19. Лейкопения нарушает двигательную активность нейтрофилов и их выход из костного мозга (состояние, подобное синдрому «ленивых лейкоцитов») [4]. Лейкоцитоз был обнаружен только у пациентов группы КТ3 (у 3 человек – 30 %), что, предположительно, может быть связано с присоединением бактериальной суперинфекции у этого контингента пациентов (рисунок 3).

Тромбоцитопения наблюдалась у 26 (32 %) пациентов, самой частой была в группе КТ3 – в 70 % случаев (рисунок 4).

Эозинофилия наблюдалась у 4 (4,9 %) пациентов и была выявлена только в группе КТ3, что отражает процесс сенсибилизации организма при инфекции COVID-19. Лимфопения отмечалась у 22 (27,2 %) пациентов, нейтрофилия – у 19 (23,5 %), и эти изменения общего анализа крови встречались только в группах КТ2 и КТ3, причем в группе КТ3 – в 9 (90 %) случаях (рисунок 5).

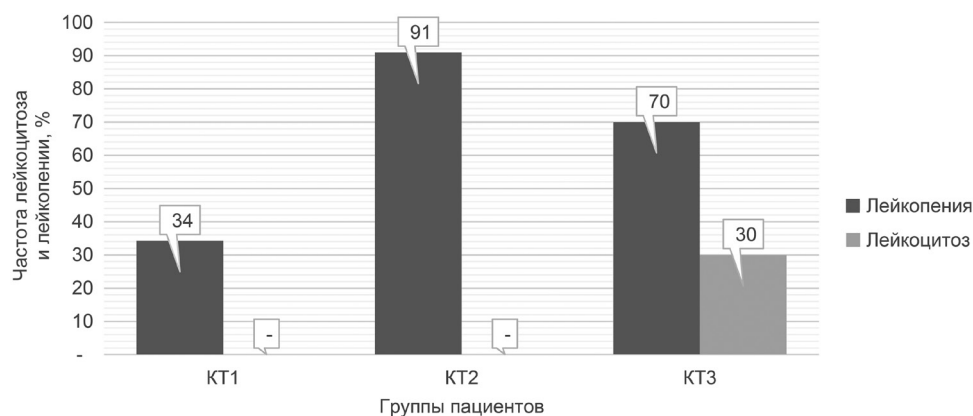


Рисунок 3. Частота лейкопении и лейкоцитоза у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

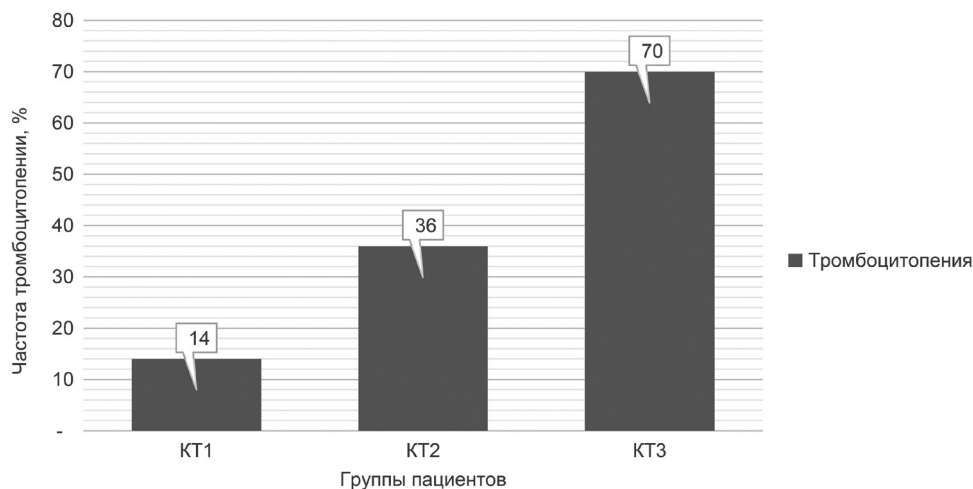


Рисунок 4. Частота тромбоцитопении у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

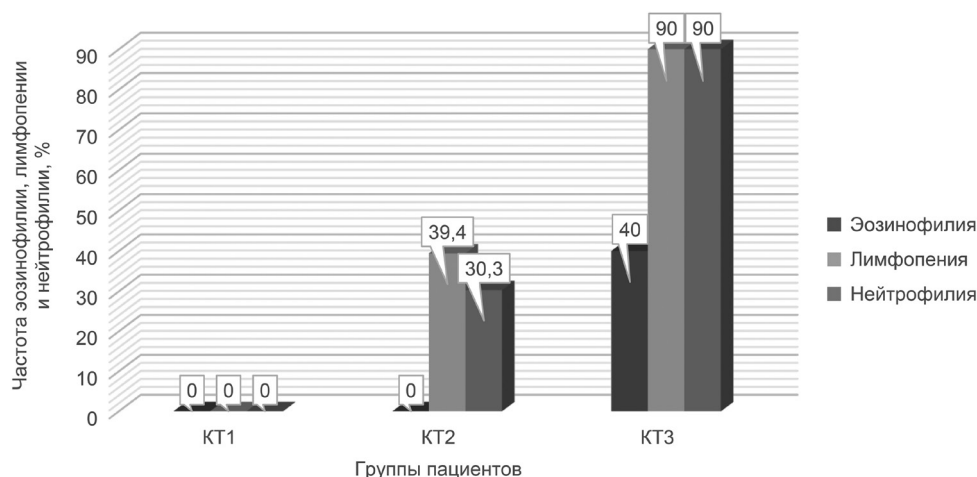
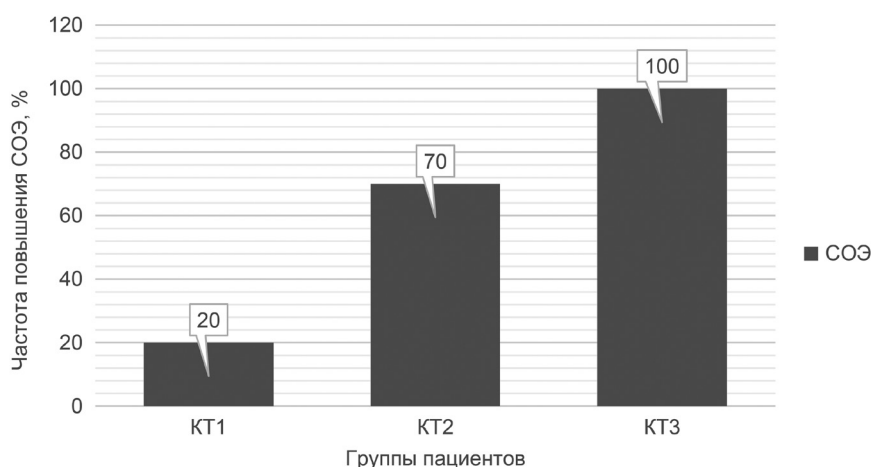


Рисунок 5. Частота эозинофилии, лимфопении и нейтрофилии у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

Рисунок 6. Частота повышения СО<sub>2</sub> у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

Предположительно механизмы возникновения лимфопении и нейтрофилии обусловлены прямым цитотоксическим действием вируса (связанное с АПФ2-зависимым или независимым его проникновением в лимфоциты), последующим апоптозом лимфоцитов и ингибирующим действием повышенного уровня лактата в тканях на пролиферацию лимфоцитов [4, 5]. Также при COVID-19 наблюдается повсеместное разрушение лимфоидных тканей и атрофия селезенки [3]. Таким образом, прослеживается взаимосвязь увеличения числа нейтрофилов, эозинофилов и снижения числа лимфоцитов и процента поражения легких у пациентов с COVID-19 пневмонией.

Повышение СО<sub>2</sub> встречалось у 41 (50,6 %) пациента, было отмечено во всех группах, но в 100 % случаев – в группе КТ3 (рисунок 6).

Повышение в плазме крови уровня Д-димера наблюдалось у 25 (30,8 %) пациентов, причем только в группах КТ2 и КТ3, а в группе КТ3 – в 10 (100 %) случаях. Повышение уровня ЛДГ выявлялось у 11 (13,6 %) пациентов, уровня прокальцитонина – у 10 (8,1 %) пациентов, оба показателя были выше нормы только в группах КТ2 и КТ3 (рисунок 7).

Одновременное повышение ЛДГ и Д-димера в группах КТ2 и КТ3 может быть маркером тяжелого тече-

ния заболевания [6, 7]. Повышение уровня Д-димера у 100 % пациентов в группе КТ3 указывает на высокую вероятность развития у этого контингента пациентов тромбозов [7]. Возрастание Д-димера в 3–4 раза более возрастной нормы, согласно литературным данным, имеет клиническое значение – требует госпитализации в стационар, даже при отсутствии других симптомов инфекции [4, 8]. В диагностике и прогнозе течения сепсиса как осложнения инфекции имеет значение уровень прокальцитонина: менее 0,5 мкг/л – низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода; более 0,5 мкг/л – пациенты с высоким риском, вероятно бактериальная коинфекция. Анализ плазмы крови на прокальцитонин плазмы крови при поступлении является дополнительной информацией для ранней оценки риска и исключения бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19 [8]. Отслеживание динамики ЛДГ может помочь предсказать критические состояния и способствовать своевременному оказанию интенсивной терапии.

Повышение уровня фибриногена наблюдалось у 16 (19,8 %) пациентов, повышение уровня ПТИ – также у 16 (19,8 %) пациентов. Повышение уровня фибриногена и значения ПТИ наблюдалось только

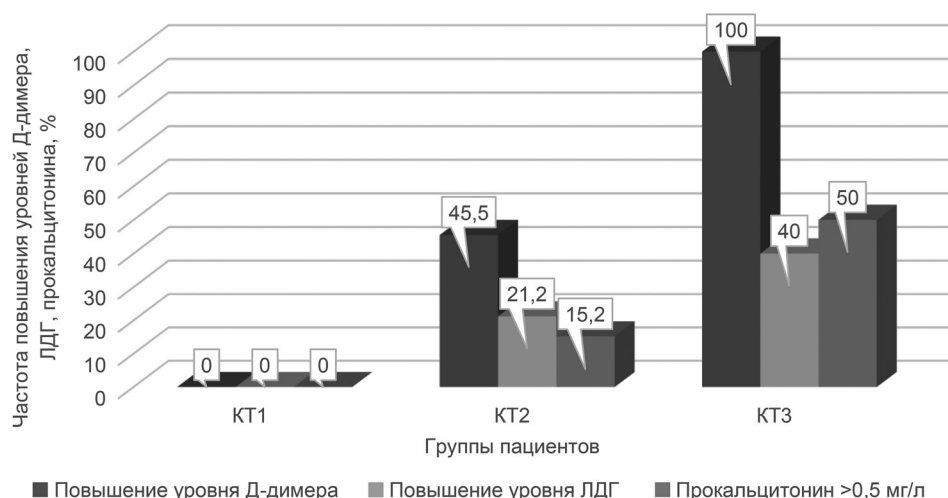


Рисунок 7. Частота повышения уровней Д-димеров, ЛДГ и прокальцитонина в плазме крови у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

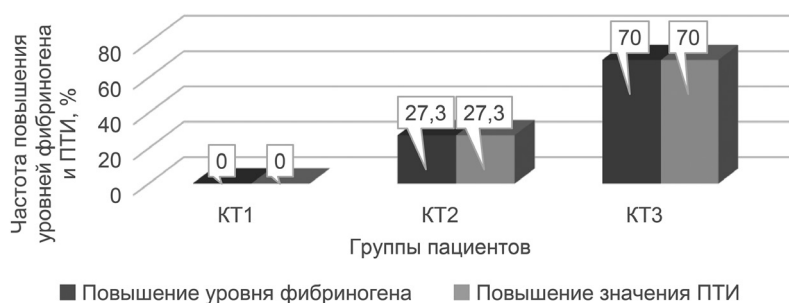


Рисунок 8. Частота повышения в плазме крови уровня фибриногена и значения ПТИ у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

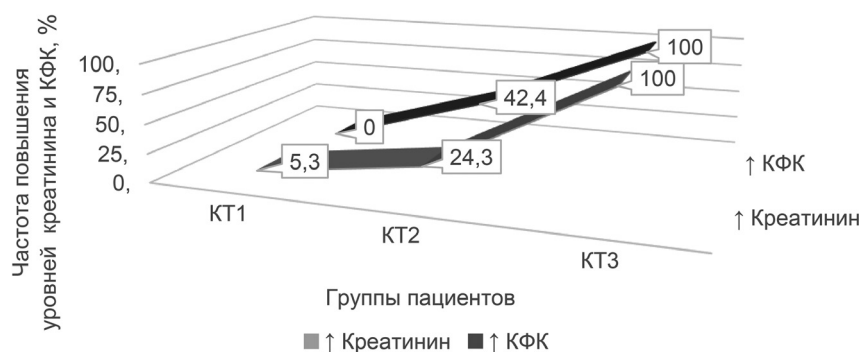


Рисунок 9. Частота повышения в плазме крови уровня креатинина и КФК у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

в группах КТ2 и КТ3 и в 2,6 раза чаще встречалось в группе КТ3 по сравнению с группой КТ2 (рисунок 8).

Механизм гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, предположительно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов (эндотелий несет на себе рецепторы АПФ-2 и является мишенью для вируса SARS-COV-2) [3, 9]. Увеличение ПТИ, особенно при тяжелом течении, и увеличение уровня фибриногена имеют клиническое значение в качестве маркера при клинической оценке ситуации и диагностике ДВС-синдрома [10]. Поражение альвеол вызывает местную воспалительную реакцию, которая сопровождается высвобождением большого количества

провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм), а также активацией и накоплением мононуклеарных клеток, нейтрофилов с развитием нейтрофилии.

Повышение уровня креатинина в плазме крови наблюдалось у 20 (24,7 %) пациентов, КФК – у 24 (29,6 %) пациентов, чаще в группе КТ3 (рисунок 9).

Повышение уровня в плазме крови АсАТ наблюдалось у 31 (38,2 %) пациента, АсАТ – у 27 (33,3 %) пациентов, было только в группах КТ2 и КТ3, причем в группе КТ3 – в 100 % случаев (рисунок 10).

Снижение уровня альбумина плазмы крови наблюдалось у 18 (22,2 %) пациентов и только в группах КТ2 и КТ3; повышение уровня С-реактивного протеина (СРП)

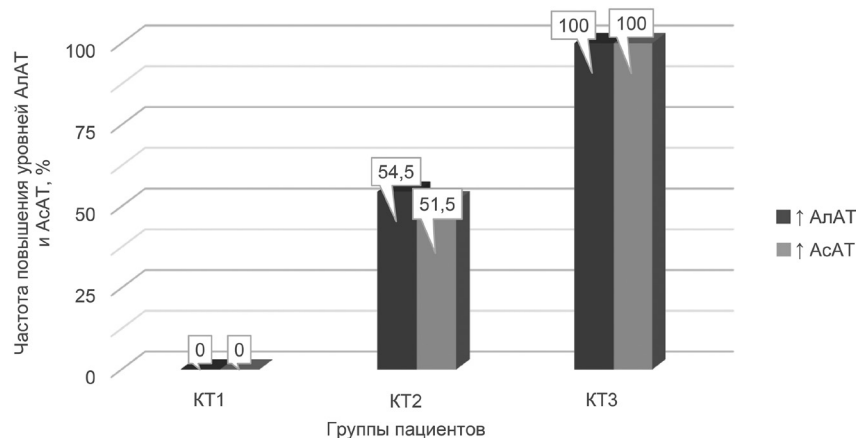


Рисунок 10. Частота повышения в плазме крови уровня АлАТ и АсАТ в плазме крови у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

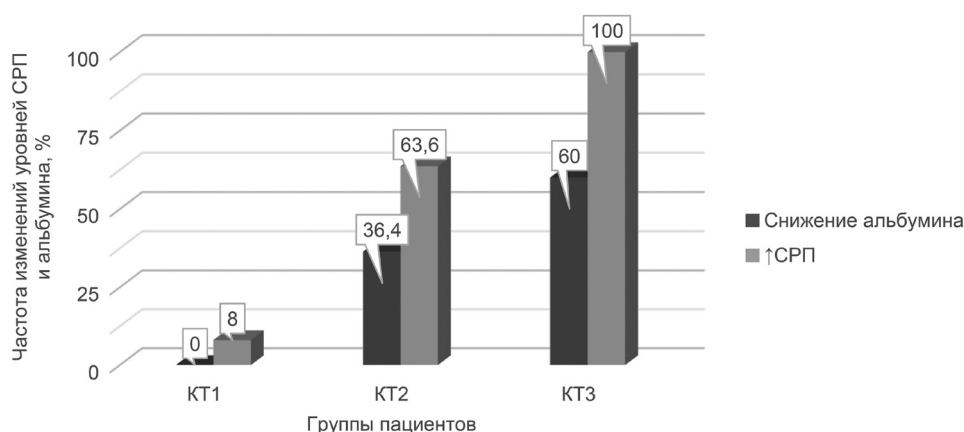


Рисунок 11. Частота снижения уровня альбумина плазмы крови и повышения уровня СРП у пациентов с COVID-19 пневмонией (%)

плазмы крови – у 31 (38,3 %) пациента, причем намного чаще в группах с поражением легких более 25 %, а в группе КТ3 – в 100 % случаев (рисунок 11).

Анализ изменений уровней в плазме крови креатинина, КФК, АлАТ, АсАТ не дает каких-то специфических данных для диагностики COVID-19. Но позволяет судить о развитии органной дисфункции, заподозрить развитие осложнений, правильно подобрать лечение и отследить побочные действия препаратов. Наличие гипоальбуминемии можно объяснить участием альбумина в острой фазе воспалительного ответа и повышенной проницаемостью сосудов, а также возможным вирусным поражением печени и почек у пациентов группы КТ3. СРП при COVID-19, согласно литературным данным, – основной биохимический маркер, который указывает на объем поражения легких и тяжесть течения заболевания [2].

### Выводы

1. У пациентов с пневмонией COVID-19 наблюдались изменения общего анализа крови: лейкопения – у 67,9 % пациентов, тромбоцитопения – в 32 % случаях, эозинофилия – в 4,9 %, лимфопения – в 27,2 %, нейтрофилия – в 23,5 % случаев, увеличение СОЭ – у 50,6 % пациентов, что необходимо учитывать врачам в практической работе для диагностики и выра-

ботки схемы лечения заболевания. Эти изменения ОАК чаще наблюдались и носили более выраженный характер в группе пациентов с поражением более 50 % ткани легких.

2. Выявление лейкоцитоза отмечено только в группе пациентов с поражением более 50 % ткани легких, что может указывать на развитие бактериальной суперинфекции у пациента и необходимость своевременной коррекции терапии.

3. Повышение уровня в плазме крови Д-димера, фибриногена и значения ПТИ наблюдались только у пациентов с объемом поражения легких 50 % и более, что должно настораживать врача в плане развития у этой категории пациентов тромботических осложнений.

4. Анализ уровня в плазме крови прокальцитонина пациентов показал его повышение при поражении ткани легких 50 % и более. Этот тест может быть использован для исключения коинфекции при пневмонии COVID-19 и ранней оценки риска осложнений.

5. Возрастание в плазме крови уровня ЛДГ наблюдалось у 13,6 % пациентов, креатинина – у 24,7 %, КФК – в 29,6 % случаях, АлАТ – у 38,2 %, АсАТ – у 33,3 % пациентов. Изменения этих лабораторных показателей выявлялись чаще в группах пациентов с объемом поражения легких 25 % и более и, очевидно, позволяют оценить «масштаб» органной дисфунк-

ции при инфекции COVID-19, предсказать развитие критических состояний и правильно подобрать препараты для лечения пациентов и/или их дозы.

6. Гипоальбуминемия выявлена у 22 % пациентов с пневмонией COVID-19, только при поражении ткани легких 50 % и более, что при отсутствии в анамнезе пациента заболеваний печени и почек может указывать на поражение этих органов коронавирусом SARS-CoV-2 при тяжелом течении инфекции.

7. Повышение уровня СРП наблюдалось у 38,3 % обследованных пациентов, чаще в группах КТ2 и КТ3 (у 63,6 % и 100 % пациентов соответственно), и может служить косвенным маркером объема поражения легких и тяжести течения заболевания.

Полученные в ходе нашего исследования данные подтверждают связь инфекции COVID-19 с клеточным иммунодефицитом. Сочетание лейкопении с лимфопенией, тромбоцитопенией, увеличением СРП и наличие сопутствующей коагулопатии позволяют предположить возможность развития синдрома цитокинового шторма в группе пациентов с тяжелым течением пневмонии COVID-19 и инициировать изменение лечения.

## Литература

1. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М. Ю. Щелканов, А. Ю. Попова, В. Г. Дедков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221–246.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021)»: метод. рекомендации для врачей / Министерство здравоохранения РФ; сост.: А. С. Николаевич, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.] – М., 2021. – 161.
3. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F McAuley, M. Brown [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033–1034.
4. Storm in COVID-19 and Treatment / Q. Ye, B. Wang, J. Mao [et al.] // Journal of Infection. – 2020. – Vol. 80, iss. 6. – P. 607–613.
5. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.
6. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Articles – 2020 – Vol. 20. – P. 9.
7. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) /

J. W. M. Chan, C. K. Ng, Y. H. Chan [et al.] // Thorax – 2003 – Vol. 58. – P. 89–686.

8. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, А. Ю. Миронов [и др.] // Академия постдипломного медицинского образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России». – М., 2020. – 48 с.

9. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2020. – № 10(2). – С. 87–93.

10. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association / G. B. Danzi, M. Loffi, G. Galeazzi [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41(19). – P. 1858.

## References

1. Istoriya izucheniya i sovremennaya klassifikaciya koronavirusov (Nidovirales: Coronaviridae) / M. Yu. Shchelkanov, A. Yu. Popova, V. G. Dedkov [et al.] // Infekciya i immunitet. – 2020. – T. 10, № 2. – S. 221–246.
2. Vremennye metodicheskie rekomendacii “Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 13 (14.10.2021)”: metod. rekomendacii dlya vrachej / Ministerstvo zdorovoohraneniya RF ; Sost. : A. S. Nikolaevich, L. V. Adamyan, E. I. Alekseeva [et al.] – M., 2021. – 161 s.
3. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F McAuley, M. Brown [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033–1034.
4. Storm in COVID-19 and Treatment / Q. Ye, B. Wang, J. Mao [et al.] // Journal of Infection. – 2020. – Vol. 80, iss. 6. – P. 607–613.
5. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.
6. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Articles – 2020 – Vol. 20. – P. 9.
7. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) / J. W. M. Chan, C. K. Ng, Y. H. Chan [et al.] // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 89–686.
8. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika / V. V. Nikiforov, T. G. Suranova, A. Yu. Mironov [et al.] // Akademiya postdiplomnogo medicinskogo obrazovaniya FGBU “FNKC FMBA Rossii”. – M., 2020. – 48 s.
9. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19): kliniko-epidemiologicheskie aspekty / V. V. Nikiforov, T. G. Suranova, T. Ya. Chernobrovkina [et al.] // Arhiv vnutrennej mediciny. – 2020. – № 10(2). – S. 87–93.
10. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association / G. B. Danzi, M. Loffi, G. Galeazzi [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41(19). – P. 1858.

Поступила 30.11.2021 г.

В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало

## ВЛИЯНИЕ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС КРУПНОВЕСНЫХ И МАЛОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ В ДИНАМИКЕ ПЕРВЫХ ДВУХ ЛЕТ ЖИЗНИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Важнейшими регуляторами скорости роста и физического развития у детей являются рациональное питание и гормоны. Цель — оценить влияние грудного вскармливания на антропометрические показатели и гормональный профиль крупновесных и маловесных детей в динамике первых двух лет жизни. Обследовано 280 доношенных новорожденных с динамическим наблюдением в течение 2 лет жизни. Основная группа 1 (Gr1) — 110 крупновесных к сроку гестации, Gr2 — 95 маловесных к сроку гестации, группа контроля — 72 с соответствующими сроку гестации показателями. Проанализирована динамика антропометрических показателей, характера вскармливания, нутритивного и гормонального статусов детей с учетом массы тела при рождении. Установлено, что младенцы с низкой массой тела при рождении на протяжении первого года жизни значимо реже получают исключительно грудное молоко. Доля детей, получавших исключительно грудное вскармливание в неонатальном периоде, ниже показателя контрольной группы ( $p = 0,002$ ). Установлены корреляционные взаимосвязи продолжительности грудного вскармливания с показателями физического развития и адипокинового статуса у новорожденных и детей раннего возраста. У трехмесячных маловесных детей, получавших заменители грудного молока, выявлены более высокий уровень ИФР-1 ( $p = 0,047$ ) и более низкая концентрация адипонектина ( $p = 0,045$ ) сыворотки крови, у крупновесных — более высокое содержание ИФР-1 ( $p = 0,029$ ) и инсулина ( $p = 0,015$ ). Выявленные особенности антропометрического и гормонального статусов обосновывают важность обеспечения условий для длительного грудного вскармливания, преемственности при оказании медицинской помощи маловесным и крупновесным младенцам, проведение образовательно-просветительской работы с родителями.

**Ключевые слова:** дети, грудное молоко, крупновесный к сроку гестации, маловесный к сроку гестации, новорожденный, физическое развитие, адипокины.

V. A. Prylutsкая, A. V. Sukalo

## INFLUENCE OF BREASTFEEDING ON ANTHROPOMETRIC INDICATORS AND HORMONAL STATUS OF LARGE AND SMALL FOR GESTATIONAL AGE CHILDREN IN THE DYNAMICS OF THE FIRST TWO YEARS OF LIFE

The most important regulators of the rate of growth and physical development in children are rational nutrition and hormones. The aim is to evaluate the effect of breastfeeding on the anthropometric parameters and hormonal profile of large and small for gestational age children in the dynamics of the first two years of life. 280 full-term newborns were examined with dynamic follow-up during 2 years of life. The main group 1 (Gr1) — 110 large for gestational age, Gr2 — 95 small for gestational age, the control group — 72 with indicators corresponding to the gestational age. The dynamics of anthropometric indicators, the nature of feeding, nutritional and hormonal status were analyzed, taking into account body weight at birth. It has been established that infants with low birth weight during the first year of life are significantly less likely to receive exclusively breast milk. The proportion of children who received exclusive breastfeeding in the neonatal period is lower than in the control

group ( $p = 0.002$ ). Correlations between the duration of breastfeeding and indicators of physical development and adipokines status in newborns and young children have been established. Three-month-old low birth weight infants treated with breast milk substitutes showed a higher level of IGF-1 ( $p = 0.047$ ) and a lower concentration of adiponectin ( $p = 0.045$ ) in blood serum. In large for gestational age infants, a higher content of IGF-1 ( $p = 0.029$ ) and insulin ( $p = 0.015$ ) was established. The revealed features of anthropometric and hormonal status substantiate the importance of providing conditions for long-term breastfeeding, continuity in the provision of medical care to small and large for gestational age babies, and educational work with parents.

**Key words:** children, breast milk, large for gestational age, small for gestational age, newborn, physical development, adipokines.

Ключевой составляющей здорового питания детей первого года жизни является материнское молоко, которое обеспечивает гармоничное физическое, психомоторное и интеллектуальное развитие малышей, противоинфекционную защиту, резистентность к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды [6, 8]. Результаты эпидемиологических исследований подтвердили роль грудного молока матери в реализации эволюционно закрепленных защитных механизмов [5]. Однако, в силу объективных причин социального, экономического и медицинского характера количество женщин, кормящих младенцев грудью, может быть различным [4, 8].

Важнейшими регуляторами скорости роста, физического развития (ФР) у плодов и детей являются гормоны (гормон роста, инсулиноподобные факторы роста 1, 2 и др.). В настоящее время большое внимание уделяется гормонам жировой ткани (адипокинам), убедительно доказано, что они секретируются организмом беременной женщины, плацентой и плодом [1, 2]. Исследованиями последних лет в грудном молоке идентифицировано несколько пептидных гормонов (лептин, адипонектин, резистин, обестатин, грелин, апелин и другие) [3]. В литературе высказывается предположение, что протекторный эффект материнского молока в отношении формирования ожирения в более старшем возрасте может быть обусловлен не только составом (количеством и качеством белкового, жирового и углеводного компонентов), но также содержанием адипоцитокинов, выполняющих важные физиологические функции [3]. Некоторые из адипокинов секретируются в биологически активных формах и играют важную роль в поддержании энергетического баланса в организме. Большинство исследовате-

лей признают, что этот вопрос требует дальнейшего изучения [1, 2, 5].

Грудное вскармливание важно для недоношенных, маловесных и крупновесных детей, для которых преимущества молока матери могут быть особенно ценными, обеспечивая в более позднем возрасте защиту от развития ожирения и метаболических расстройств.

**Цель** – оценить влияние грудного вскармливания на антропометрические показатели и гормональный профиль крупновесных и маловесных детей в динамике первых двух лет жизни.

#### Материал и методы

На клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» проведено проспективное когортное исследование. Выполнено клиничко-лабораторное обследование 280 доношенных новорожденных. Основную группу 1 (группа 1, Гр1) составило 110 крупновесных к сроку гестации новорожденных, основную группу 2 (группа 2, Гр2) – 95 маловесных к сроку гестации. Группа контроля (группа 3, Гр3) – 72 ребенка с соответствующим сроку гестации физическим развитием (ФР). Гестационный возраст новорожденных колебался от 37,0 до 41,0 недели. Антропометрические характеристики детей при рождении отражены в таблице 1. В динамике первых двух лет жизни осмотрено и обследовано 262 младенца трехмесячного возраста, 249 детей первого и 186 младенцев второго года жизни.

При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитан показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту

Таблица 1. Антропометрические показатели детей обследованных групп при рождении,  $M \pm SD$

| Показатель                    | Группа детей          |                      |                      |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
|                               | основная 1, $n = 110$ | основная 2, $n = 95$ | контрольная $n = 72$ |
| Масса тела, грамм             | $4354,0 \pm 282,9$    | $2453,8 \pm 204,2$   | $3366,1 \pm 236,1$   |
| Z-score массы тела к возрасту | $1,97 \pm 0,51$       | $-1,92 \pm 0,51$     | $0,14 \pm 0,48$      |
| Перцентиль массы тела         | $96,21 \pm 2,98$      | $4,32 \pm 3,76$      | $54,97 \pm 17,30$    |
| Длина тела, см                | $55,9 \pm 1,6$        | $47,4 \pm 2,1$       | $52,2 \pm 1,6$       |
| Окружность головы, см         | $36,57 \pm 1,32$      | $32,64 \pm 1,20$     | $34,57 \pm 1,11$     |
| Окружность головы, см         | $35,65 \pm 1,38$      | $30,39 \pm 1,48$     | $33,30 \pm 1,01$     |
| ИМТ, $кг/м^2$                 | $13,94 \pm 0,79$      | $10,95 \pm 0,74$     | $12,35 \pm 0,74$     |
| Z-score ИМТ                   | $0,41 \pm 0,59$       | $-2,11 \pm 0,90$     | $-0,88 \pm 0,65$     |

и полу. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Кетле (отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат). Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития новорожденных использовали программы INTERGROWTH-21st [9] и ВОЗ Anthro [7]. Характеристика видов вскармливания у детей в динамике первого года жизни отражена в таблице 2.

Таблица 2. Виды вскармливания детей обследованных групп в динамике первого года жизни, абс. ч. (%)

| Вид вскармливания                | Группа детей |            |             |
|----------------------------------|--------------|------------|-------------|
|                                  | основная 1   | основная 2 | контрольная |
| Исходно (на первом месяце жизни) |              |            |             |
| Грудное                          | 80 (72,7)    | 60 (61,2)  | 60 (83,3)   |
| Смешанное                        | 12 (10,9)    | 23 (23,5)  | 8 (11,1)    |
| Искусственное                    | 18 (16,4)    | 15 (15,3)  | 4 (5,6)     |
| 3 месяца жизни                   |              |            |             |
| Грудное                          | 56 (54,9)    | 39 (41,1)  | 42 (64,6)   |
| Смешанное                        | 16 (15,7)    | 21 (22,1)  | 9 (13,9)    |
| Искусственное                    | 30 (29,4)    | 35 (36,8)  | 14 (21,5)   |
| 6 месяцев жизни                  |              |            |             |
| Грудное                          | 33 (50,8)    | 24 (35,8)  | 21 (47,7)   |
| Смешанное                        | 5 (7,7)      | 3 (4,5)    | 6 (13,7)    |
| Искусственное                    | 27 (41,5)    | 40 (59,7)  | 17 (38,6)   |
| 12 месяцев жизни                 |              |            |             |
| Грудное                          | 32 (34,0)    | 15 (17,1)  | 19 (28,4)   |
| Смешанное                        | 4 (4,3)      | 4 (4,5)    | 6 (8,9)     |
| Искусственное                    | 58 (61,7)    | 69 (78,4)  | 42 (62,7)   |

Определение сывороточных концентраций адипокинов, инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) проведено с использованием коммерческих наборов для иммуноферментного анализа реагентами DRG (Германия) – Adiponectin (human) ELISA, Leptin ELISA, Insulin, IGF-1 600 ELISA. Уровни свободного тироксина (сТ4), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола в сыворотке крови обследованных детей изучали иммуноферментным методом с помощью наборов фирм АнализМедПром (Беларусь), Вектор-БЕСТ (Россия), Диагностические системы (Россия) соответственно.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10. Проверка на нормальность распределения количественных признаков осуществлена по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и его среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ),  $t$ -тест для сравнения данных. При отличии от нормального распределения данных вычисляли медиану ( $Me$ ) и интерквартильный размах [25 %; 75 %], для оценки различий критерий Манна-Уитни ( $U$ ). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовали критерий Пирсона Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), а также точный критерий Фишера ( $F$ ) для небольших выборок. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ особенностей вскармливания крупновесных и маловесных детей свидетельствует, что новорожденных с отклонениями массы тела при рождении существенно чаще получали заменители грудного молока, что во многом обусловлено особенностями прегравидарного состояния матерей, более высокой частотой абдоминального родоразрешения таких женщин. На первом месяце жизни 80 (72,7 %) детей с крупной массой тела находилось на грудном вскармливании, 12 (10,9 %) – на смешанном и 18 (16,4 %) – на искусственном. Лишь 60 (61,2 %) младенцев с низкой массой тела при рождении вскармливались исключительно грудным молоком, что было статистически значимо ниже показателей детей контрольной группы (60 (83,3 %),  $\chi^2 = 9,77$ ,  $p = 0,002$ ). На протяжении всего первого года жизни доля детей с исключительно грудным вскармливанием среди маловесных младенцев была ниже. Клинически данная категория пациентов характеризуется частыми проявлениями функциональных расстройств (метеоризм, срыгивания и колики), низкими прибавками массы тела, что приводит к дополнительному назначению заменителей грудного молока. В этой ситуации использование для докорма малого объема смеси и проведение консультирования матерей по вопросам вскармливания позволяет не только сохранить имеющуюся лактацию, но и в дальнейшем своевременно отменить заменитель и вернуться к исключительно грудному вскармливанию.

На момент планового осмотра в возрасте одного года жизни грудное молоко получало 38,3 % детей Гр1, 21,6 % младенцев Гр2 и 37,3 % Гр3, что отражает наличие доминанты лактации у определенной когорты матерей детей всех групп наблюдения.

В целом, продолжительность грудного вскармливания за анализируемый двухлетний интервал наблюдения за детьми имела особенности. Маловесные при рождении дети получали грудное молоко в среднем  $5,94 \pm 4,03$  месяца, что значимо меньше по сравнению крупновесными младенцами ( $9,29 \pm 7,01$  месяца,  $p = 0,017$ ) и детьми контрольной группы ( $9,13 \pm 7,02$  месяца,  $p = 0,041$ ).

С целью оценки влияния вида вскармливания на антропометрические показатели ФР и адипокиновый статус нами проведен анализ данных параметров у младенцев в возрасте трех месяцев жизни. Вся когорта детей, а также крупновесные, маловесные и нормовесные при рождении дети были разделены на группу А (ГрА) – получавшие исключительно грудное молоко, группу В (ГрВ) – находившиеся на искусственном или смешанном вскармливании.

Характеристика некоторых соматометрических показателей у детей основной группы 1, основной группы 2 и контрольной группы с учетом группировки по виду получаемого энтерального продукта приведена на рисунках 1–3.

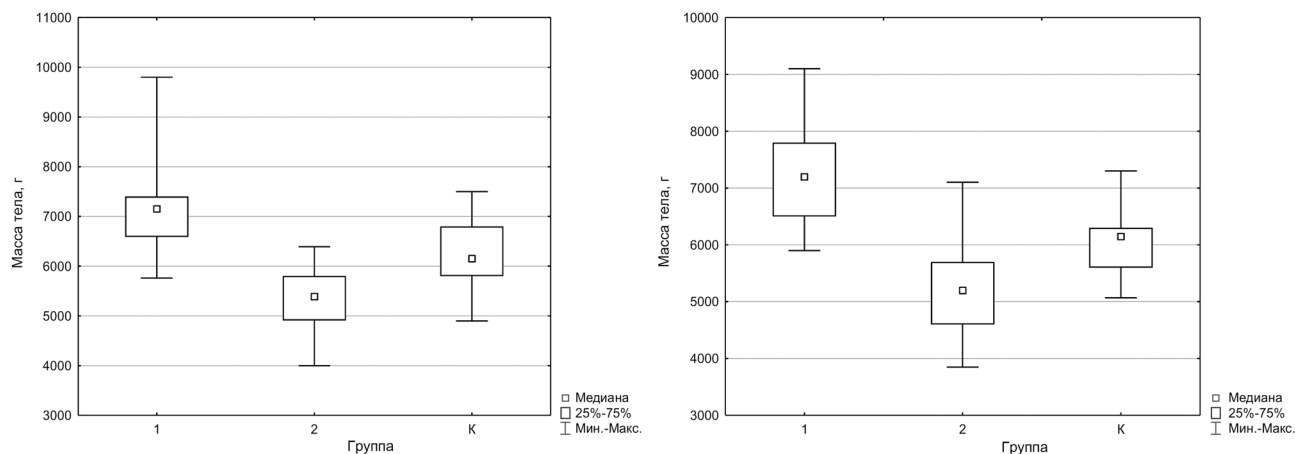


Рисунок 1. Масса тела трехмесячных детей обследованных групп с учетом вида вскармливания

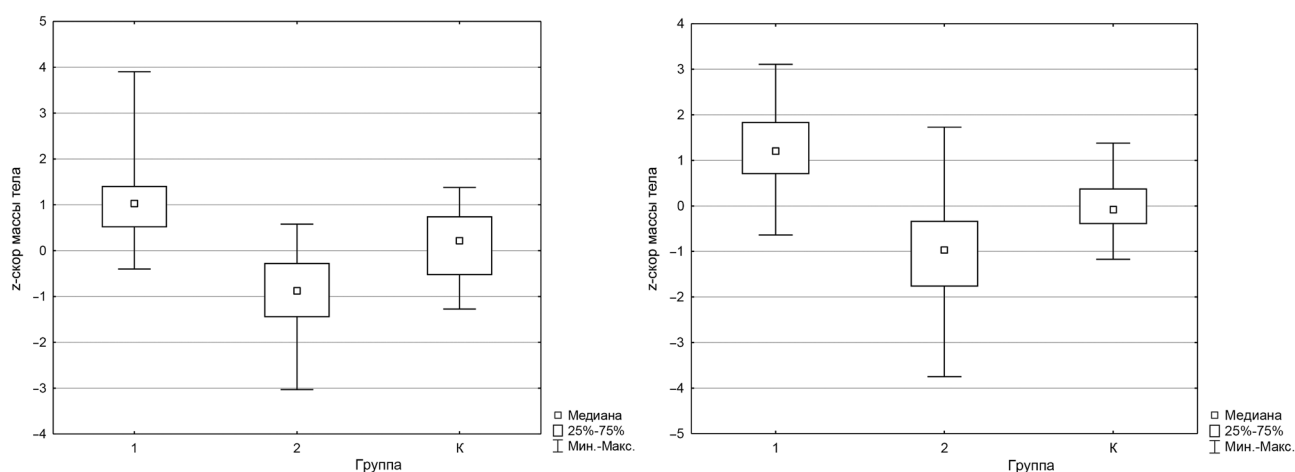


Рисунок 2. Z-скор (z-score) массы тела к возрасту трехмесячных детей обследованных групп с учетом вида вскармливания

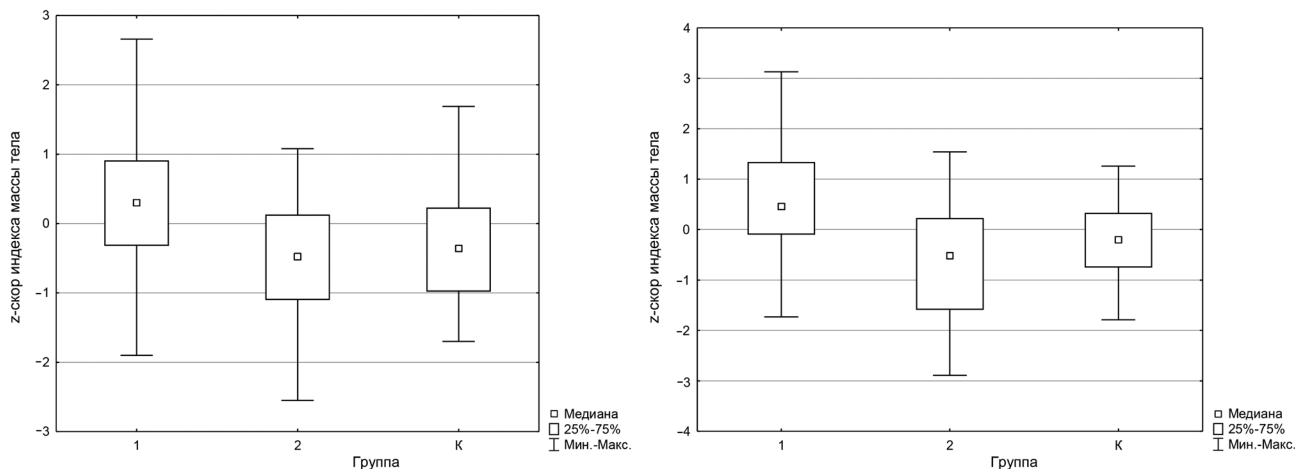


Рисунок 3. Z-скор (z-score) индекса массы тела трехмесячных детей обследованных групп с учетом вида вскармливания

При анализе гормонального статуса младенцев обнаружены статистически значимо более высокие уровни инсулина сыворотки крови в общей выборке детей, находившихся на искусственном или смешанном вскармливании, – 8,98 [4,14; 17,16] мкМЕ/мл по сравнению с теми, кто получал только грудное молоко 6,73 [3,20; 11,60] мкМЕ/мл ( $p = 0,008$ ) (таблица 3). Концентрация ИФР-1 у младенцев, получавших заме-

нители грудного молока, была значимо выше, чем у детей группы сравнения (54,32 [42,52; 87,26] нг/мл против 43,55 [37,40; 64,55] нг/мл,  $p = 0,024$ ). Отличий содержания лептина, кортизола, ТТГ и сТ4 сыворотки не выявлено.

При внутригрупповом сравнении выявлено значимое повышение уровней ИФР-1 у маловесных при рождении детей, находившихся на искусственном



Таблица 3. Содержание гормонов в сыворотке крови трехмесячных детей с учетом вида вскармливания и массы тела при рождении, Ме [25 %; 75 %]

| Гормон                    | Группы детей с учетом вскармливания |                       | Статистическая значимость различий |
|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|
|                           | группа А                            | группа В              |                                    |
| Все дети                  |                                     |                       |                                    |
| Лептин, нг/мл             | 2,32 [1,41; 3,85]                   | 1,96 [1,14; 3,15]     | $U = 1709,0, p = 0,289$            |
| Адипонектин, мкг/мл       | 34,41 [23,26; 42,56]                | 31,73 [24,50; 37,26]  | $U = 916,5, p = 0,118$             |
| Инсулин, мкМЕ/мл          | 6,73 [3,20; 11,60]                  | 8,98 [4,14; 17,16]    | $U = 2310,5, p = 0,008$            |
| Кортизол, нмоль/л         | 236,7 [185,0; 320,0]                | 251,32 [159,7; 401,0] | $U = 2530,0, p = 0,928$            |
| сТ4, пмоль/л              | 17,65 [15,50; 19,60]                | 17,20 [15,40; 18,30]  | $U = 1593,5, p = 0,284$            |
| ТТГ, мМЕ/л                | 2,30 [1,90; 3,16]                   | 2,80 [1,70; 3,88]     | $U = 1850,0, p = 0,282$            |
| ИФР-1, нг/мл              | 43,55 [37,40; 64,55]                | 54,32 [42,52; 87,26]  | $U = 1706,0, p = 0,024$            |
| Крупновесные при рождении |                                     |                       |                                    |
| Лептин, нг/мл             | 2,15 [1,41; 3,23]                   | 2,65 [1,57; 3,38]     | $U = 396,0, p = 0,569$             |
| Адипонектин, мкг/мл       | 28,55 [20,96; 35,99]                | 32,29 [15,49; 39,92]  | $U = 174,5, p = 0,797$             |
| Инсулин, мкМЕ/мл          | 5,77 [3,20; 10,93]                  | 10,36 [4,80; 18,91]   | $U = 545,0, p = 0,015$             |
| Кортизол, нмоль/л         | 237,0 [195,0; 310,0]                | 265,3 [189,0; 406,8]  | $U = 630,0, p = 0,559$             |
| сТ4, пмоль/л              | 18,35 [16,60; 19,70]                | 17,15 [16,10; 18,00]  | $U = 315,5, p = 0,048$             |
| ТТГ, мМЕ/л                | 2,20 [1,80; 3,00]                   | 2,93 [2,40; 3,50]     | $U = 357,0, p = 0,045$             |
| ИФР-1, нг/мл              | 50,12 [39,02; 74,50]                | 66,99 [42,78; 98,30]  | $U = 537,0, p = 0,029$             |
| Маловесные при рождении   |                                     |                       |                                    |
| Лептин, нг/мл             | 2,33 [1,74; 3,75]                   | 1,79 [1,11; 2,19]     | $U = 75,0, p = 0,117$              |
| Адипонектин, мкг/мл       | 33,99 [29,15; 45,71]                | 29,68 [24,98; 33,29]  | $U = 47,0, p = 0,045$              |
| Инсулин, мкМЕ/мл          | 6,20 [2,16; 12,30]                  | 6,57 [3,74; 18,43]    | $U = 189,0, p = 0,314$             |
| Кортизол, нмоль/л         | 286,9 [136,9; 375,6]                | 241,0 [135,0; 409,7]  | $U = 232,0, p = 0,990$             |
| сТ4, пмоль/л              | 17,80 [15,50; 19,60]                | 17,75 [15,95; 19,60]  | $U = 173,5, p = 0,823$             |
| ТТГ, мМЕ/л                | 3,09 [2,20; 4,00]                   | 2,80 [1,94; 4,20]     | $U = 168,5, p = 0,378$             |
| ИФР-1, нг/мл              | 38,86 [38,42; 47,95]                | 53,54 [42,40; 87,26]  | $U = 55,0, p = 0,047$              |
| Нормовесные при рождении  |                                     |                       |                                    |
| Лептин, нг/мл             | 2,26 [1,35; 4,19]                   | 2,10 [0,91; 3,02]     | $U = 81,0, p = 0,556$              |
| Адипонектин, мкг/мл       | 42,24 [32,80; 44,67]                | 36,58 [29,20; 44,42]  | $U = 68,0, p = 0,520$              |
| Инсулин, мкМЕ/мл          | 8,58 [3,83; 11,60]                  | 13,16 [6,30; 18,59]   | $U = 57,0, p = 0,030$              |
| Кортизол, нмоль/л         | 202,5 [184,2; 312,9]                | 229,6 [156,0; 286,9]  | $U = 61,0, p = 0,878$              |
| сТ4, пмоль/л              | 13,70 [11,50; 17,10]                | 14,60 [13,85; 16,60]  | $U = 41,0, p = 0,836$              |
| ТТГ, мМЕ/л                | 2,95 [1,60; 3,05]                   | 2,00 [1,44; 3,50]     | $U = 50,0, p = 0,913$              |
| ИФР-1, нг/мл              | 41,05 [33,83; 58,14]                | 48,01 [40,55; 72,52]  | $U = 48,0, p = 0,109$              |

Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи показателей гормонального статуса детей обследованных групп в возрасте 1 и 2 лет жизни и продолжительности грудного вскармливания

| Показатель   | Продолжительность грудного вскармливания, мес. |       |                   |       |             |       |          |       |
|--------------|------------------------------------------------|-------|-------------------|-------|-------------|-------|----------|-------|
|              | основная группа 1                              |       | основная группа 2 |       | контрольная |       | все дети |       |
|              | $r_s$                                          | $p$   | $r_s$             | $p$   | $r_s$       | $p$   | $r_s$    | $p$   |
| 1 год жизни  |                                                |       |                   |       |             |       |          |       |
| Лептин       | -0,047                                         | 0,826 | 0,434             | 0,283 | -0,204      | 0,466 | 0,116    | 0,579 |
| Адипонектин  | 0,349                                          | 0,047 | -0,170            | 0,688 | -0,014      | 0,963 | 0,021    | 0,882 |
| Инсулин      | -0,039                                         | 0,852 | -0,453            | 0,139 | 0,265       | 0,340 | -0,366   | 0,015 |
| ИФР-1        | -0,299                                         | 0,156 | -0,821            | 0,007 | -0,443      | 0,172 | -0,226   | 0,066 |
| 2 года жизни |                                                |       |                   |       |             |       |          |       |
| Лептин       | -0,362                                         | 0,169 | -0,084            | 0,796 | -0,334      | 0,163 | 0,075    | 0,617 |
| Адипонектин  | 0,038                                          | 0,888 | -0,332            | 0,293 | 0,314       | 0,046 | 0,013    | 0,930 |
| Инсулин      | -0,377                                         | 0,028 | 0,207             | 0,411 | -0,010      | 0,968 | -0,139   | 0,246 |
| ИФР-1        | -0,028                                         | 0,931 | 0,941             | 0,059 | -0,541      | 0,049 | -0,149   | 0,449 |

вскармливания, составив 53,54 [42,40; 87,26] нг/мл против 38,86 [38,42; 47,95] нг/мл у младенцев на грудном вскармливании ( $p = 0,047$ ). Различия анализируемых показателей гормонального статуса внутри группы маловесных детей установлены в отношении адипонектина (29,68 [24,98; 33,29] мкг/мл и 33,99 [29,15; 45,71] мкг/мл,  $p = 0,045$ ). Повышение уровней ИФР-1 и адипокиновый дисбаланс в сыворотке крови трехмесячных маловесных детей, получавших заменители грудного молока, может являться неблагоприятным прогностическим фактором в развитии метаболических нарушений у данной категории пациентов в дальнейшем.

В группе пациентов с крупной массой тела при рождении установлены отрицательные корреляционные связи продолжительности грудного вскармливания с прибавкой массы тела ( $r_s = -0,271$ ,  $p = 0,044$ ) и сывороточной концентрацией инсулина в 2 года жизни ( $r_s = -0,377$ ,  $p = 0,028$ ), а также положительные с уровнем адипонектина сыворотки крови в 1 год ( $r_s = 0,349$ ,  $p = 0,047$ ). Для детей основной группы 2 и контрольной группы были характерны отрицательные взаимосвязи умеренной и сильной степени продолжительности грудного вскармливания и концентрации ИФР-1, что отражено в таблице 4. Более высокое содержание адипонектина в сыворотке крови трехмесячных маловесных при рождении младенцев и положительные корреляционные связи уровня адипонектина и длительности грудного вскармливания у годовалых детей, рожденных крупновесными, могут быть обусловлены протективным воздействием грудного молока на этапе становления метаболизма в младенчестве у детей с отклонениями массы тела при рождении.

Продолжительность грудного вскармливания у двухлетних детей контрольной группы коррелировала с ИМТ ( $r_s = -0,279$ ,  $p = 0,035$ ) и Z-score ИМТ ( $r_s = -0,324$ ,  $p = 0,001$ ).

## Выводы

1. Младенцы с низкой массой тела при рождении на протяжении первого года жизни значимо реже получают исключительно грудное молоко. Доля детей, получавших исключительно грудное вскармливание в неонатальном периоде, статистически значимо ниже показателя контрольной группы ( $p = 0,002$ ).

2. Нами подтверждена важность грудного вскармливания, рационального персонифицированного подхода к энтеральному питанию у младенцев с учетом массы тела при рождении. Установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи продолжительности грудного вскармливания с показателями физического развития и адипокинового статуса у новорожденных и детей раннего возраста.

3. У маловесных детей на смешанном и искусственном вскармливании в 3 месяца жизни выявля-

ны более высокий уровень ИФР-1 ( $p = 0,047$ ) и более низкая концентрация адипонектина ( $p = 0,045$ ) сыворотки крови. У крупновесных при рождении трехмесячных детей, получавших заменители грудного молока, отмечалось значимо более высокое содержание ИФР-1 ( $p = 0,029$ ) и инсулина ( $p = 0,015$ ) сыворотки крови.

4. Более высокое содержание адипонектина в сыворотке крови трехмесячных маловесных при рождении младенцев и положительные корреляционные связи уровня адипонектина и длительности грудного вскармливания у годовалых детей, рожденных крупновесными, могут быть обусловлены протективным воздействием грудного молока на этапе становления метаболизма в младенчестве у детей с отклонениями массы тела при рождении.

5. Выявленные особенности антропометрического и гормонального статусов младенцев обобщают важность оценки базового уровня физического развития новорожденного; создания условий для длительного грудного вскармливания с первых минут жизни; правильного индивидуального планирования сроков, состава и объемов введения докорма и прикорма при выявленных нарушениях или их рисках на основании мониторинга физического развития ребенка на первом году жизни; обеспечение преемственности при оказании медицинской помощи маловесным и крупновесным детям, проведение образовательно-просветительской работы с родителями.

## Литература

1. Briana, D. D., Boutsikou M., Boutsikou T., Malamitsi-Puchner A. Associations of novel adipocytokines with bone biomarkers in intra uterine growth-restricted fetuses/neonates at term // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2014. – Vol. 27, № 10. – P. 984–988.
2. Çamurdan, M. O., Çamurdan A. D., Polat S., Beyazova U. Growth patterns of large, small, and appropriate for gestational age infants: impacts of long-term breastfeeding: a retrospective cohort study / M. O. Çamurdan, A. D. Çamurdan, S. Polat [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 24, № 7–8. – P. 463–468.
3. Çatlı, G. Adipokines in breast milk: an update / G. Çatlı, N. Olgaç Dündar, B. N. Dündar // *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 192–201.
4. Davie, P. Infant feeding practices among macrosomic infants: A prospective cohort study / P. Davie, D. Bick, D. Pasupathy [et al.] // *Maternal and Child Nutrition*. – 2021. – Vol. 17, № 4. – e13222.
5. Gillman, M. W. Breast-feeding and Overweight in Adolescence: Within-family analysis / M. W. Gillman, S. L. Rifas-Shiman, C. S. Berkey [et al.] // *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 112–114.
6. *Nutrition and Growth: Yearbook 2016* / eds. B. Koletzko, R. Shamir, D. Turck, M. Phillip. – Basel: Karger Medical and Scientific Publishers, 2016. – Vol. 114. – 152 p.
7. *The Global Health network* [electronic resource]. – Mode of access: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>. – Data of access: 10.05.2020.
8. Victora, C. G. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect / C. G. Victora, R. Bahl,

A. J. Barros [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10017. – P. 475–490.

9. WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO. 2010. – Mode of access: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>. – Data of access: 10.05.2020.

## References

1. Briana, D. D., Boutsikou M., Boutsikou T., Malamitsi-Puchner A. Associations of novel adipocytokines with bone biomarkers in intra uterine growth-restricted fetuses/neonates at term // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2014. – Vol. 27, № 10. – P. 984–988.

2. Çamurdan, M. O., Çamurdan A. D., Polat S., Beyazova U. Growth patterns of large, small, and appropriate for gestational age infants: impacts of long-term breastfeeding: a retrospective cohort study / M. O. Çamurdan, A. D. Çamurdan, S. Polat [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 24, № 7–8. – P. 463–468.

3. Çatlı, G. Adipokines in breast milk: an update / G. Çatlı, N. Olgaç Dündar, B. N. Dündar // *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. – 2014. – Vol. 6, № 4. – P. 192–201.

4. Davie, P. Infant feeding practices among macrosomic infants: A prospective cohort study / P. Davie, D. Bick, D. Pasupathy [et al.] // *Maternal and Child Nutrition*. – 2021. – Vol. 17, № 4. – e13222.

5. Gillman, M. W. Breast-feeding and Overweight in Adolescence: Within-family analysis / M. W. Gillman, S. L. Rifas-Shiman, C. S. Berkey [et al.] // *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 112–114.

6. *Nutrition and Growth: Yearbook 2016* / eds. B. Koletzko, R. Shamir, D. Turck, M. Phillip. – Basel: Karger Medical and Scientific Publishers, 2016. – Vol. 114. – 152 p.

7. *The Global Health network* [electronic resource]. Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed 10 May 2020).

8. Victora, C. G. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect / C. G. Victora, R. Bahl, A. J. Barros [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10017. – P. 475–490.

9. WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children. – Geneva: WHO. 2010. – Mode of access: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>. – Data of access: 10.05.2020.

Поступила 10.02.2022 г.

Е. Н. Сергиенко, О. Н. Романова

## СПЕКТР ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БАКТЕРИЕМИЙ У ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Проведен анализ результатов бактериологического исследования проб крови пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет.*

*Ретроспективный анализ проведен по результатам вирусно-бактериологической лаборатории УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска за период с 2009 по 2020 гг.*

*Установлено, что в спектре возбудителей бактериемии у пациентов преобладают грамположительные бактерии (59,4 %), среди которых доминируют коагулазонегативные типы стафилококков, что соответствует многочисленным современным исследованиям из других стран, согласно которым самыми распространенными возбудителями бактериемий являются коагулазонегативные стафилококки.*

**Ключевые слова:** бактериемия, структура, бактерии, дети.

E. N. Serhiyenka, O. N. Romanova

## SPECTRUM OF PATHOGENS OF BACTEREMIA IN CHILDREN

*The analysis of the results of bacteriological examination of blood samples of patients aged from 1 month to 18 years was carried out.*

*A retrospective analysis was carried out based on the results of the virus-bacteriological laboratory of the City Children's Infectious Clinical Hospital of Minsk for the period from 2009 to 2020.*

*It was found that gram-positive bacteria predominate in the spectrum of bacteremia pathogens in patients (59.4 %), among which coagulase-negative types of staphylococci dominate, which corresponds to numerous modern studies from other countries, according to which the most common pathogens of bacteremia are coagulase-negative staphylococci.*

**Key words:** bacteremia, structure, bacteria, children.

Спектр возбудителей бактериемии у пациентов разного профиля постоянно претерпевает изменения: например, если в 60-е годы XX века основной причиной были грамположительные бактерии (в основном стафилококки), то в 70-е годы с появлением пенициллиназрезистентных полусинтетических пенициллинов, стали преобладать у грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*). В 80-х годах XX века спектр доминирующих возбудителей снова изменился в сторону грамположительных бактерий, что было связано с достижениями в лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, широким использованием длительно стоящих центральных венозных катетеров и т. д. [1–4]. Среди возбудителей бактериемий, наиболее часто встречавшихся в 80–90-е годы XX века, преобладали коагулазонегативные стафилококки, однако, особую опасность представляло появление и распространение ванкомицинрезистентных энтерококков, мультирезистентных грамотрицательных неферментирующих бактерий, в частности *Pseudomonas aerugi-*

*nosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, а также энтеробактерий-продуцентов β-лактамаз расширенного спектра, и увеличение доли инфекций, вызванных грибами. В последние годы также отмечено расширение спектра возбудителей за счет грамотрицательных неферментирующих микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* и т. д.), т. е. бактерий неспособных использовать глюкозу для своего метаболизма [4, 5].

Знание мировых тенденций спектра возбудителей бактериемий очень важно, но при этом не учитываются местные особенности, характерные как для разных стран, так и для локальных центров. Эти характеристики зависят от многих факторов, наиболее важными из которых являются климат, санитарные условия и система инфекционного контроля в стационаре, используемые эмпирические схемы антибактериальной терапии и лекарственная антибактериальная профилактика [1, 2, 6, 7]. Но отличия в структуре различных континентов, стран и регионов отдельных

стран могут быть значительные, и при этом изменения этиологического спектра возбудителей и резистентности могут происходить в разных странах с временным интервалом в несколько лет или десятилетий.

**Цель** настоящего исследования было определить этиологическую структуру бактериемий у детей по многолетним данным УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска.

### Материал и методы

В ретроспективном исследовании с 2009 по 2020 гг. была изучена этиологическая структура бактериемий. Исследование проведено в вирусно-бактериологической лаборатории УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска. Всего за данный период выделено 686 возбудителей, культивированных из гемокультур пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет. У пациентов при наличии клинических признаков системной инфекции (озноб, тахикардия, гипотензия, олигурия, нарушения сознания, поведения, сыпь и т. д.) на фоне лихорадки 38 °C и выше забирали кровь для микробиологического исследования. Для анализа этиологической структуры регистрировали любой возбудитель, выделенный из гемокультуры. Гемокультуру считали положительной при однократном выделении возбудителя. При одновременном или последовательном выделении нескольких микроорганизмов, относящихся к разным видам, все штаммы включали в анализ. При неоднократном выделении идентичного возбудителя в статистический анализ возбудитель попадал лишь однократно. Гемокультуры выделяли с помощью анализатора гемокультур BacT/alerT 3D с использованием коммерческих питательных сред (BacT/alerT SA, BacT/alerT SN, biomérieux, Франция). Идентификация микроорганизмов проводилась на автоматическом микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact (bioMérieux, Франция).

### Результаты и обсуждение

По результатам исследования доля грамотрицательных бактерий в структуре составила 32,9 % ( $n = 226$ ), грамположительных бактерий – 59,4 % ( $n = 407$ ), грибов – 6,1 % ( $n = 42$ ) и 11 (1,6 %) – выделение 2 или 3 возбудителей в гемокультуре. На рисунке 1 представлена структура возбудителей инфекций кровотока у пациентов по годам. В течение анализируемого периода сохраняется доминирование грамположительных микроорганизмов в структуре бактериемий.

В структуре фунгемий ( $n = 42$ ) преобладала *Candida parapsilosis* – 27 случаев (64,3 %), также выделяли *C. albicans*, *C. glabrata* и грибы рода *Torulopsis*. Согласно литературным данным на долю фунгемий в этиологической структуре инфекций кровотока приходится до 20 %, причем в большинстве исследований преобладающими видами отмечены *C. albicans* (до 50–60 % случаев кандидемий) и *C. parapsilosis* (до 20 %). В нашей работе выявлено доминирование *C. parapsilosis* (65,9 %) в структуре фунгемий.

В структуре грамположительных бактерий ( $n = 407$ ) преобладали стафилококки (74,9 %) за счет коагулазонегативных типов ( $n = 258$ ; 84,6 %); *S. aureus* встречался с частотой 15,4 %. Спектр стрептококков ( $n = 67$ ) был следующим: *Str. группы viridans* (40,3 %), *Str. pneumonia* (28,4 %), *Str. agalacia* (19,4 %) и *Str. pyogenes* (11,9 %). Энтерококки были выделены у 35 пациентов (8,4 % случаев), причем практически с одинаковой частотой встречались *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* (41,2 % и 38,2 % соответственно). Полученные нами данные полностью соответствуют современным исследованиям из других стран, согласно которым самыми распространенными возбудителями бактериемий являются коагулазонегативные стафилококки.

В структуре бактериемий спектр грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* ( $n = 95$ )

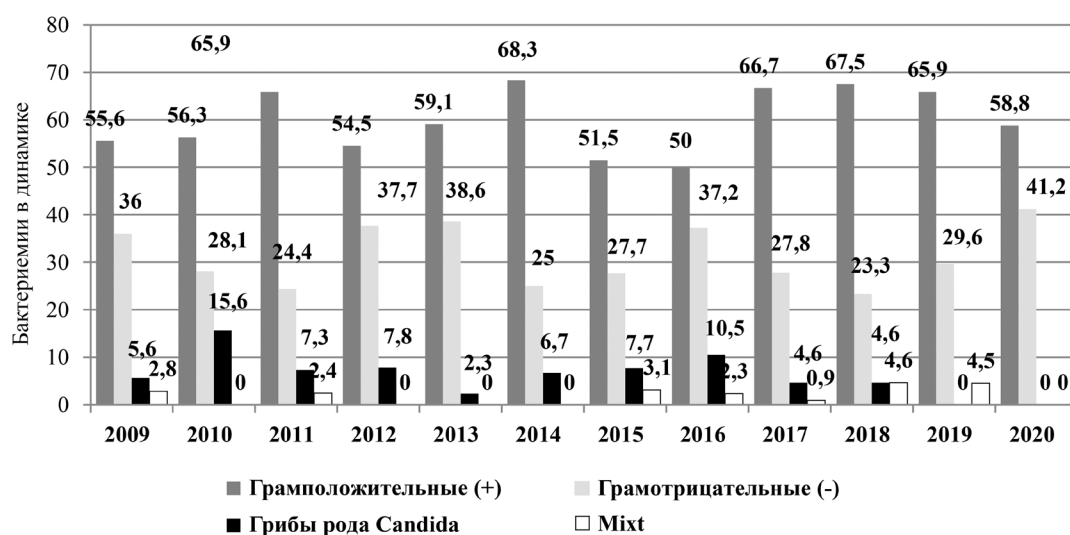


Рисунок 1. Структура возбудителей бактериемий у пациентов в 2009–2020 гг.

Таблица 1. Микробиологический пейзаж инфекций кровотока с 2009 по 2020 гг.

| Микроорганизмы                       | Абс. кол. | Отн.кол. (%) |
|--------------------------------------|-----------|--------------|
| Грамположительные бактерии (n = 407) |           |              |
| Enterococcus                         | 34        | 8,4          |
| Enterococcus sp.                     | 4         |              |
| Enterococcus faecalis                | 14        |              |
| Enterococcus faecium                 | 13        |              |
| Enterococcus gallinarum              | 2         |              |
| Enterococcus avium                   | 1         |              |
| Staphylococcus                       | 305       | 74,9         |
| Staphylococcus aureus                | 47        |              |
| Staph. коагулазонегативные           | 258       |              |
| Streptococcus                        | 67        | 16,5         |
| Streptococcus agalacia               | 13        |              |
| Streptococcus pneumoniae             | 19        |              |
| Streptococcus pyogenes               | 8         |              |
| Streptococcus viridans               | 27        |              |
| Др. грамположительные микроорганизмы | 1         | 0,2          |
| Грамотрицательные бактерии (n = 226) |           |              |
| Неферментирующие бактерии (НФБ)      | 107       | 47,3         |
| Acinetobacter                        | 47        |              |
| Achromobacter                        | 14        |              |
| Pseudomonas                          | 19        |              |
| Stenotrophomonas maltophilia         | 9         |              |
| Burkholderia                         | 5         |              |
| Другие НФБ                           | 13        |              |
| Семейство Enterobacteriaceae         | 95        | 42,1         |
| Escherichia                          | 11        |              |
| Salmonella                           | 7         |              |
| Shigella                             | 23        |              |
| Serratia                             | 12        |              |
| Klebsiella                           | 28        |              |
| Enterobacter                         | 13        |              |
| Другие представители семейства       | 1         |              |
| Менингококк                          | 15        | 6,6          |
| Гемофильная палочка                  | 9         | 4            |

был разнообразен: *Escherichia* – 11 случаев (11,6 %), *Salmonella* – 7 (7,4 %), *Shigella* – 23 (24,2 %), *Serratia* – 12 (12,6 %), *Klebsiella* – 28 (29,5 %, в т. ч. *Kl. pneumoniae* 26 случаев (92,9 %), *Enterobacter* – 13 (13,7 %, в т. ч. *Enterobacter cloacae* – 9 (69,2 %) и другие – 1 (1 %). Грамотрицательные неферментирующие бактерии (НФБ) выделены в 107 гемокультурах. Среди них доминировали *Acinetobacter* – 47 случаев (43,9 %, в т. ч. *Ac. baumannii* – 25 (53,2 %), *Pseudomonas* – 19 случаев (17,8 %, в т. ч. *Ps. aeruginosa* – 12 (63,2 %), *Achromobacter* – 14 случаев (13,1 %) и *Stenotrophomonas maltophilia* – 9 случаев (8,4 %). Также были выделены из крови следующие грамотрицательные неферментирующие бактерии: *Burkholderia* spp. (в т. ч. *cepacia*), *Flavobacterium indologenes*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Ochrobactrum anthropic*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Sphingobacterium spiritivorum* – в 18 случаев (16,8 %).

Нами проведен анализ структуры возбудителей, выделенных из гемокультур, с учетом возраста пациентов. В таблице 2 представлена этиологическая структура бактериемий в различных возрастных группах.

Таблица 2. Структура бактериемий в различных возрастных группах

| Микроорганизмы             | до 1 года | 1–2 года | 3–6 лет | старше 7 лет |
|----------------------------|-----------|----------|---------|--------------|
| Грамположительные бактерии | 184/56,3  | 86/59,7  | 66/61,7 | 71/65,7      |
| Грамотрицательные бактерии | 107/32,7  | 50/34,7  | 37/34,6 | 32/29,7      |
| Смешанная этиология        | 8/2,4     | 2/1,4    | 0/0     | 1/0,9        |
| Грибы                      | 28/8,6    | 6/4,2    | 4/3,7   | 4/3,7        |
| ВСЕГО                      | 327       | 144      | 107     | 108          |

Из представленной таблицы видно, что в структуре бактериемий во всех возрастных группах преобладали грамположительные бактерии, однако, в возрастной группе до 1 года более чаще в гемокультурах выделяли несколько возбудителей (2,4 % против 1,4 %, 0 % и 0,9 %) и грибы (8,6 % против 4,2 %, 3,7 % и 3,7 %).

Анализируя этиологическую структуру бактериемий в различных возрастных группах (рисунок 2), установлено доминирование стафилококков во всех группах, среди других лидирующих возбудителей в группе до 1 года следует отметить бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (17,7 %) и НФБ (12,9 %); 1–2 лет – НФБ (18,1 %) и стрептококки (11,8 %); 3–6 лет – НФБ (17,8 %) и бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (12,2 %); старше 7 лет – НФБ (18,5 %), бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и стрептококки (по 8,3 %).

Спектр бактерий, выделенных из гемокультур пациентов в различных возрастных группах, представлен в таблицах 3 и 4.

В структуре грамположительных бактерий во всех возрастных группах доминировали стафилококки (67,9–89,4 %), однако, нами были установлены следующие особенности:

- энтерококки выделялись преимущественно в группах пациентов в возрасте до 3-х лет, причем в группе до 1 года преобладал *E. faecium* (44 %), 1–2 лет – *E. faecalis* (50 %);
- с возрастом частота стафилококков в структуре бактериемий возрастает, причем преобладают во всех группах коагулазонегативные стафилококки;
- частота стрептококков в структуре бактериемий в различных группах составила от 10,6 % до 19,8 %). *Str. agalactia* выделяли только в группе пациентов до 1 года, а *Str. pneumoniae* преимущественно в группах детей старше 1 года. Среди лидеров следует отметить стрептококки группы *viridans* (28,6–44,4 %). *Str. pyogenes* был выделен из гемокультур пациентов до 7 лет, причем в группе 3–6 лет в 2 раза чаще, чем в группах до 1 года и 1–2 года.

Анализ структуры грамотрицательных бактерий в разных возрастных группах позволил выявить следующие особенности:

- с возрастом возрастает роль неферментирующих бактерий в структуре бактериемий: до 1 года – 39,3 %, старше 7 лет – 62,5 %, причем доминирует среди НФБ *Acinetobacter* во всех возрастных группах;

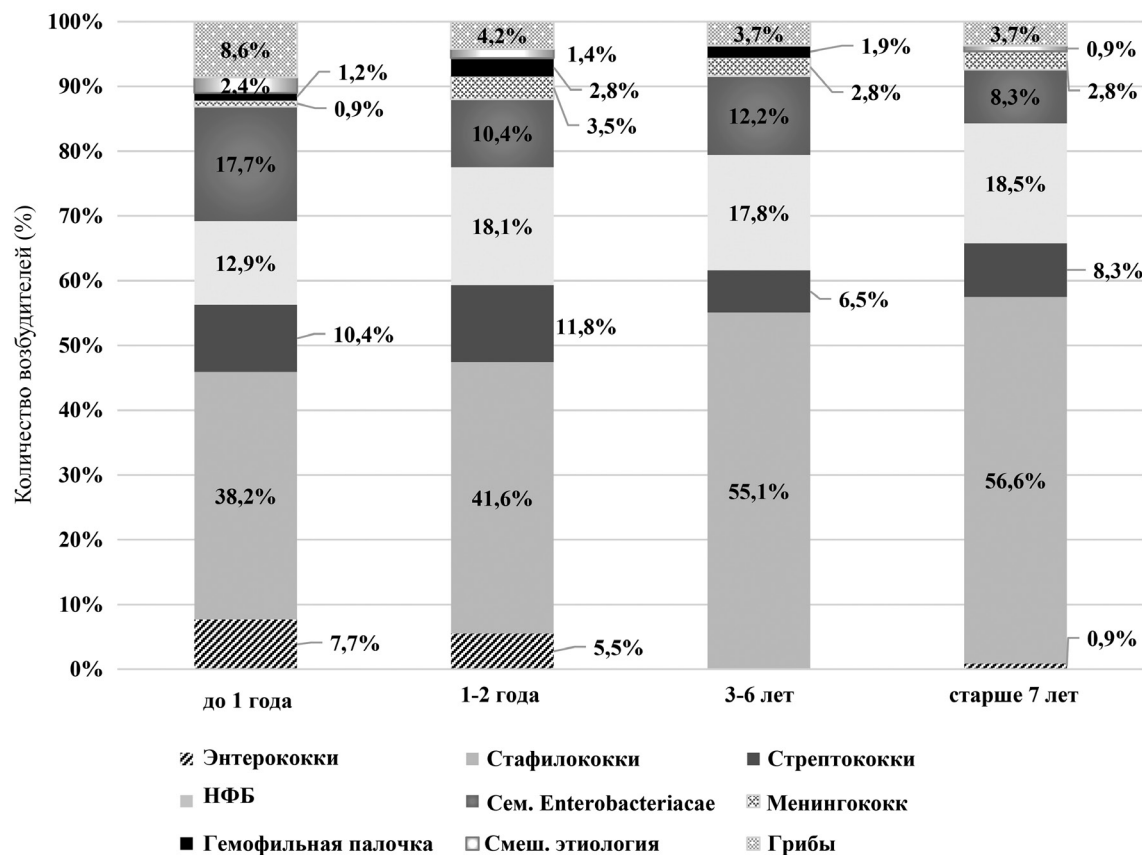


Рисунок 2. Микробиологический пейзаж бактериемий в различных возрастных группах

Таблица 3. Этиологическая структура грамположительных бактерий, выделенных из гемокультур пациентов в различных возрастных группах

| Микроорганизмы                       | До 1 года       | 1-2 года       | 3-6 лет        | старше 7 лет   |
|--------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Enterococcus                         | <b>25/13,6</b>  | <b>8/9,3</b>   | <b>0/0</b>     | <b>1/1,4</b>   |
| Enterococcus sp.                     | 2/8             | 2/25           | 0              | 0              |
| Enterococcus faecalis                | 9/36            | 4/50           | 0              | 1              |
| Enterococcus faecium                 | 11/44           | 2/25           | 0              | 0              |
| Enterococcus gallinarum              | 2/8             | 0              | 0              | 0              |
| Enterococcus avium                   | 1/4             | 0              | 0              | 0              |
| Staphylococcus                       | <b>125/67,9</b> | <b>60/69,8</b> | <b>59/89,4</b> | <b>61/85,9</b> |
| Staphylococcus aureus                | 23/18,4         | 7/11,7         | 7/11,9         | 10/16,4        |
| Staph. коагулазонегативные           | 102/81,6        | 53/88,3        | 52/88,1        | 51/83,6        |
| Streptococcus                        | <b>34/18,5</b>  | <b>17/19,8</b> | <b>7/10,6</b>  | <b>9/12,7</b>  |
| Streptococcus agalacia               | 13/38,2         | 0/0            | 0/0            | 0/0            |
| Streptococcus pneumoniae             | 2/5,9           | 9/52,9         | 3/42,8         | 5/55,6         |
| Streptococcus pyogenes               | 4/11,8          | 2/11,8         | 2/28,6         | 0/0            |
| Streptococcus viridans               | 15/44,1         | 6/35,3         | 2/28,6         | 4/44,4         |
| Др. грамположительные микроорганизмы | <b>0/0</b>      | <b>1/1,1</b>   | <b>0/0</b>     | <b>0/0</b>     |
| ВСЕГО                                | 184             | 86             | 66             | 71             |

– частота бактерий семейства Enterobacteriaceae максимальная в группе до 1 года (54,2 %) и минимальная в группе старше 7 лет (28,1 %). У детей до 1 года доминирующими возбудителями являются *Klebsiella* (39,7 %), *Escherichia* (15,5 %) и *Shigella* (15,5 %), 1-2 лет – *Shigella* (40 %), *Enterobacter* (20 %), 3-6 лет – *Shigella* (46,1 %), *Serratia* (23,1 %) и старше 7 лет – *Enterobacter* и *Serratia* (по 33,35 %).

Таким образом в структуре бактериемий преобладают грамположительные бактерии, преимуще-

ственно за счет стафилококков. При анализе спектра возбудителей бактериемий в различных возрастных группах среди других лидирующих возбудителей в группе до 1 года следует отметить бактерии семейства Enterobacteriaceae (17,7 %) и НФБ (12,9 %); 1-2 лет – НФБ (18,1 %) и стрептококки (11,8 %); 3-6 лет – НФБ (17,8 %) и бактерии семейства Enterobacteriaceae (12,2 %); старше 7 лет – НФБ (18,5 %), бактерии семейства Enterobacteriaceae и стрептококки (по 8,3 %).

Таблица 4. Этиологическая структура грамотрицательных бактерий, выделенных из гемокультур пациентов в различных возрастных группах

| Микроорганизмы                      | До 1 года      | 1–2 года     | 3–6 лет        | старше 7 лет   |
|-------------------------------------|----------------|--------------|----------------|----------------|
| Неферментирующие бактерии (НФБ)     | <b>42/39,3</b> | <b>26/52</b> | <b>19/51,4</b> | <b>20/62,5</b> |
| <i>Acinetobacter</i>                | 16/38,1        | 14/53,8      | 8/42,1         | 9/45           |
| <i>Achromobacter</i>                | 6/14,3         | 2/7,7        | 1/5,3          | 5/25           |
| <i>Pseudomonas</i>                  | 11/26,2        | 4/15,4       | 2/10,5         | 2/10           |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 4/9,5          | 2/7,7        | 0/0            | 3/15           |
| <i>Burkholderia</i>                 | 0/0            | 2/7,7        | 3/15,8         | 0/0            |
| Другие НФБ                          | 5/11,9         | 2/7,7        | 5/26,3         | 1/5            |
| Семейство Enterobacteriaceae        | <b>58/54,2</b> | <b>15/30</b> | <b>13/35,1</b> | <b>9/28,1</b>  |
| <i>Escherichia</i>                  | 9/15,5         | 1/6,7        | 1/7,7          | 0/0            |
| <i>Salmonella</i>                   | 4/6,9          | 2/13,3       | 1/7,7          | 0/0            |
| <i>Shigella</i>                     | 9/15,5         | 6/40         | 6/46,1         | 2/22,2         |
| <i>Serratia</i>                     | 5/8,6          | 1/6,7        | 3/23,1         | 3/33,35        |
| <i>Klebsiella</i>                   | 23/39,7        | 2/13,3       | 2/15,4         | 1/11,1         |
| <i>Enterobacter</i>                 | 7/12,1         | 3/20         | 0/0            | 3/33,35        |
| Другие представители семейства      | 1/1,7          | 0            | 0/0            | 0/0            |
| Менингококк                         | <b>4/3,7</b>   | <b>5/10</b>  | <b>3/8,1</b>   | <b>3/9,4</b>   |
| Гемофильная палочка                 | <b>3/2,8</b>   | <b>4/8</b>   | <b>2/5,4</b>   | <b>0/0</b>     |
| ВСЕГО                               | <b>107</b>     | <b>50</b>    | <b>37</b>      | <b>32</b>      |

## Литература

1. Этиология бактериемий и фунгемий у онкологических больных / Н. П. Стижак, Е. И. Кайтанджан, Е. Е. Щетинкина // Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 133–134.
2. Beyond blood culture and Gram stain analysis: A review of molecular techniques for the early detection of bacteremia in surgical patients / M. Scerbo [et al.] // Surgical infections. – 2016. – Vol. 17. – P. 294–302.
3. Epidemiology and microbiology of Gram-positive bloodstream infections in a tertiary-care hospital in Beijing, China: a 6-year retrospective study / Zhu [et al.] // Antimicrobial resistance and infection control. – 2018. – Vol. 7. – P. 107–116.
4. Goto, M. Over all burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in north American and Europe / M. Goto, M. N. Al-Hasan // Clin. Microbiol. Infect. – 2013. – Vol. 19(6). – P. 501–507.
5. Greenhow, T. L. Bacteremia in children 3 to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines / T. L. Greenhow, Y. Y. Hung, A. Herz // Pediatrics. – 2017. – Vol. 139. – P. e20162098.
6. Prevalence of occult bacteremia in infants with very high fever without a source / I. Gangaiti [et al.] // Pediatric Infect Dis J. – 2018. – Vol. 37. – P. e271–e273.
7. Waters, D., Jawad I., Ahmad A. et al. Aetiology of community-acquired neonatal sepsis in low and middle income countries // J. Glob. Health. – 2011. – № 1. – P. 154–170.

## References

1. Stizhak, N. P., Kajtandzhan E. I., Shhetinkina E. E. Jetiologija bakteriemij i fungemij u onkologicheskikh bolnyh [Etiology of bacteremia and fungemia in cancer patients] // Problemy medicinskoj mikologii [Problems of medical mycology]. – 2014. – Vol. 16(2). – P. 133–134 (Russian).
2. Scerbo, M. H., Kaplan H. B., Dua A. et al. Beyond blood culture and Gram stain analysis: A review of molecular techniques for the early detection of bacteremia in surgical patients // Surgical infections. – 2016. – Vol. 17. – P. 294–302.
3. Zhu, Q., Yue Y., Zhu L. et al. Epidemiology and microbiology of Gram-positive bloodstream infections in a tertiary-care hospital in Beijing, China: a 6-year retrospective study // Antimicrobial resistance and infection control. – 2018. – Vol. 7(107).
4. Goto, M., Al-Hasan M. N. Over all burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in north American and Europe // Clin. Microbiol Infect. – 2013. – Vol. 19(6). – P. 501–7.
5. Greenhow, T. L., Hung Y. Y., Herz A. Bacteremia in children 3 to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines // Pediatrics. – 2017. – Vol. 139. – P. e20162098.
6. Gangaiti, I., Rodriguez E., Zubizarreta A. et al. Prevalence of occult bacteremia in infants with very high fever without a source // Pediatr Infect Dis J. – 2018. – Vol. 37. – P. e271–e273.
7. Waters, D., Jawad I., Ahmad A. et al. Aetiology of community-acquired neonatal sepsis in low and middle income countries // J. Glob. Health. – 2011. – № 1. – P. 154–170.

Поступила 12.01.2022 г.

Г. А. Соломонова<sup>1</sup>, С. И. Третьяк<sup>1</sup>, Е. П. Домаренок<sup>2</sup>

## НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ОПУХОЛЬ СЛЕПОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННАЯ НЕКРОЗОМ СТЕНКИ НА ФОНЕ COVID-19

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>

УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минск<sup>2</sup>

*Цель настоящей работы — провести анализ диагностики и лечения нейроэндокринной опухоли слепой кишки осложненной некрозом стенки, перитонитом при наличии инфекции COVID-19.*

*Материалы и методы.* Проанализированы результаты обследования и лечения пациента Л. 63 лет, госпитализированного в хирургическое отделение с диагнозом: острая кишечная непроходимость. В анамнезе аппендэктомия. Проводилось исследование биологического материала на инфекцию Covid-19 (5.09.2021 г.): РНК коронавируса SARS-CoV-2 не обнаружена. При контроле пассажа бариевой взвеси по кишечнику установлено: контрастная масса по ходу толстой кишки. Имеются патологические уровни жидкости в мезогастррии. Определяются участки сужения правого и левого флангов толстого кишечника. На третьи сутки появились симптомы раздражения брюшины. Оперирован. В брюшной полости мутноватый выпот. В правой подвздошной области определяется инфильтрат, образованный слепой кишкой, восходящей ободочной, терминальным отделом подвздошной, сигмовидной, пряжкой большого сальника. Здесь же налеты фибрина. Купол слепой кишки черного цвета.

В кишке пальпаторно определяется объемное образование плотное, распространяющееся на проксимальный отдел восходящий ободочной и терминальный отдел подвздошной кишки. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия с анастомозом «конец в бок», лимфодиссекции D 2. Выполнена санация и дренирование брюшной полости.

*Результаты и обсуждение.* На следующие сутки после операции пациент в ОРИТ. Состояние тяжёлое. Не адекватен. Возбужден. Температура тела — 36,4 °С. Дыхание самостоятельное, аускультативно несколько ослаблено в нижних отделах, единичные сухие хрипы. ЧД — 16/минуту, SpO<sub>2</sub> — 97–98 % на фоне инсуффляции увлажненного кислорода со скоростью 1,5 литра/минуту. Гемодинамика стабильная: АД — 137/105 мм рт. ст. ЧСС — 80 уд/мин. Кардиомониторинг — синусовый ритм. Живот: реагирует на пальпацию в области послеоперационной раны. Перистальтика вялая. Экспресс-тест на антиген SARS-CoV-2 № 784 — положительный. Ag SARS-CoV-2 — обнаружен (08.09.2021 г.).

*Гистологическое заключение:* высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль слепой кишки с прорастанием стенки кишки, врастанием в околокишечную жировую клетчатку. Края резекции: опухолевого роста нет. Флегмонозно-язвенный тифлит. Очаговый флегмонозно-гнойный перитонит. Оментит. На 6-е сутки пациент в сознании, принимает пищу. Удалены дренажи из брюшной полости. На 7-е сутки переведен в инфекционное отделение другой больницы для долечивания.

**Ключевые слова:** Covid-19, нейроэндокринная опухоль слепой кишки, правосторонняя гемиколэктомия.

G. A. Solomonova, S. I. Tretiak, E. P. Domarenok

## NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE CAECUM, COMPLICATED WITH NECROSIS OF THE WALL ON THE BACKGROUND OF COVID-19

*Aims/Objectives.* The purpose of this work is to analyze the diagnosis and treatment of a neuroendocrine tumor of the caecum complicated by wall necrosis, peritonitis in the presence of COVID-19 infection.

*Materials and methods. The results of the examination and treatment of a 63-year-old patient L., who was hospitalized in the surgical department with a diagnosis of acute intestinal obstruction, were analyzed. History of appendectomy. Biological material was tested for Covid-19 infection (September 5, 2021): SARS-CoV-2 coronavirus RNA was not detected. When controlling the passage of barium suspension through the intestines, it was established: a contrast mass along the colon. There are abnormal fluid levels in the mesogastrium. Areas of narrowing of the right and left flanks of the large intestine are determined. On the third day, symptoms of peritoneal irritation appeared. Operated. There is a cloudy effusion in the abdominal cavity. In the right iliac region, an infiltrate is determined, formed by the caecum, ascending colon, terminal ileum, sigmoid, strand of the greater omentum. There are also fibrin plaques here.*

*The dome of the caecum is black. In the intestine, palpation is determined by volume formation dense, spreading to the proximal section of the ascending colon and the terminal section of the ileum. Performed right-sided hemicolectomy with anastomosis "end to side", lymph node dissection D 2. Performed sanitation and drainage of the abdominal cavity.*

*Results and discussion. The next day after surgery, the patient is in the ICU. Severe condition. Not adequate. Excited. Body temperature – 36.4 °C. Breathing is independent, auscultatory is somewhat weakened in the lower sections, single dry rales. Respiratory rate – 16/minute, SpO<sub>2</sub> – 97–98 % against the background of humidified oxygen insufflation at a rate of 1.5 liters/minute. Hemodynamics stable: blood pressure – 137/105 mm Hg. Art. Heart rate – 80 beats/min. Cardio monitoring – sinus rhythm. Abdomen: responds to palpation in the area of the postoperative wound. Peristalsis is sluggish. Rapid test for SARS-CoV-2 antigen No. 784 is positive. Ag SARS-CoV-2 – detected (09/08/2021). Histological conclusion: highly differentiated neuroendocrine tumor of the caecum with germination of the intestinal wall, ingrowth into the periintestinal fatty tissue.*

*Resection margins: no tumor growth. Phlegmonous-ulcerative typhlitis. Focal phlegmonous-purulent peritonitis. Omentit. On the 6th day the patient is conscious and takes food. Removed drainage from the abdominal cavity. On the 7-th day, he was transferred to the infectious diseases department of another hospital for aftercare.*

**Key words:** Covid-19, neuroendocrine tumor of the caecum, right hemicolectomy.

Коронавирусы (CoV) представляют собой большое семейство вирусов, которые вызывают заболевания, начиная от обычной простуды и заканчивая более тяжелыми, такими как ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) и тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV). Новый коронавирус (nCoV) представляет собой новый штамм, который ранее не был идентифицирован у людей. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 года объявила вспышку коронавируса COVID-19 пандемией [2, 3].

На сегодняшний день в мире не существует официально зарегистрированных специфического лечения от коронавируса SARS-CoV-2. Выделены группы повышенного риска инфицирования новым коронавирусом и риска развития тяжелых осложнений [8]. К таким группам относятся и онкобольные [2, 3]. Несмотря на пандемию, лечение онкологических пациентов необходимо продолжать, так как наличие опухолевого процесса не допускает задержки проведения терапии, оно требует тщательного контроля вне зависимости от обстоятельств [2, 4]. Мировое онкологическое сообщество продолжает активно разрабатывать рекомендации по оптимальному ведению онкологических больных в условиях пандемии, руководствуясь в определении тактики, в том числе, принципом соот-

ношения пользы от лечения больных и рисков заражения коронавирусной инфекцией [8]. Тем не менее в случае с каждым больным вопрос должен решаться индивидуально [1, 6, 7].

Во всем мире с начала пандемии число заболевших превысило 393 000 000. В Беларуси число подтвержденных случаев Covid-19 по данным МЗ Республики Беларусь (агентство «Минск-Новости») на начало февраля 2022 г. составило 769076 человек. За это время умерло 6132 пациентов с указанной патологией. Периодически Covid-19 сочетается с хирургической патологией органов брюшной полости, требующих хирургического лечения [10].

В связи с выше изложенным, экстренная хирургическая помощь в условиях общесоматического и инфекционного стационаров является актуальной проблемой во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 [5, 9].

**Цель** настоящей работы – провести анализ диагностики и лечения нейроэндокринной опухоли слепой кишки, осложненной некрозом стенки, перитонитом при наличии инфекции COVID-19.

#### Материал и методы

Пациент Л., 63 лет доставлен в приемное отделение УЗ «ГК БСМП» в 05.09.2021 08:26 с направля-

ющим диагнозом: острый панкреатит? Спаечная болезнь брюшной полости. При поступлении жаловался на боль в эпигастриальной области, правом подреберье, тошноту, отсутствие стула и газов в течение трех суток. Трижды была рвота. Указанные жалобы беспокоят со 02.09.2021 г. COVID-19 не болел. Не вакцинирован. Из анамнеза: аппендэктомия в детстве. Объективно: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Телосложение правильное. Кожные покровы бледно-розовые. Температура тела – 36,6 градусов. Ps – 76 ударов в минуту, ритмичный. АД 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца: ясные. Число дыханий – 17 в мин. Одышки нет. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. Язык влажный, не обложен. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии, по правой половине. Перистальтика кишечника прослушивается, ослаблена. Печень, желчный пузырь, селезенка не увеличены. Газы не отходят. Стула не было 3-е суток.

Анализ крови общий: эритроциты –  $5,14 \cdot 10^{12}/л$ ; гемоглобин – 157 г/л; лейкоциты –  $10,5 \cdot 10^9/л$  (↑); эозинофилы – 0 % (↓); нейтрофилы сегментоядерные – 80,9 % (↑); лимфоциты – 7,4 % (↓); моноциты – 11,2 % (↑).

Биохимический анализ крови: общий белок 63,8 (↓); АСТ 51,1 (↑); альбумин 32,4 (↓); амилаза 38,9 Е/л.

Исследование системы гемостаза: АЧТВ – 39,7 (↑) сек; АЧТВ ratio: 1,24 (↑); протромбиновое время: 11,9 сек; протромбиновый индекс: 97; МНО (INR) – 1; фибриноген по Клаусу – 5,7 (↑) г/л; Д-димер (высокочувствительный) – 2212 (↑) нг/мл.

УЗИ ОБП. Заключение: Гепатомегалия. ЖКБ. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы. Атеросклероз брюшного отдела аорты.

Исследование биологического материала на инфекцию Covid-19 (5.09.2021 г.): РНК коронавируса SARS-CoV-2 не обнаружена.

Обзорная R-графия грудной и брюшной полости: Легочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Корни структурны. Синусы свободны. Свободного газа, патологических уровней жидкости не выявлено. С диагнозами: острый панкреатит?, спаечная болезнь брюшной полости? госпитализирован в хирургическое отделение.

Проводилась антибактериальная, инфузионная терапия, спазмолитики. Проведен лечебно-диагностический прием. Дана бариевая взвесь per os. Прослежен пассаж бария по кишечнику. R-графия брюшной полости через 10 часов: контрастная масса в тонком кишечнике. Через 20 часов: контраст в толстой кишке (просвет кишки в проекции печеночного изгиба деформирован, сужен до нескольких мм). Горизонтальные кишечные уровни не определяются (рис. 1). R-графия брюшной полости через 24 часа: контрастная масса по ходу толстой кишки. Патологических уровней жидкости не выявлено (рис. 2).

R-графия брюшной полости через 36 часов: контрастная масса по ходу толстой кишки. Пат. уровни



Рис. 1. Контраст в толстой кишке

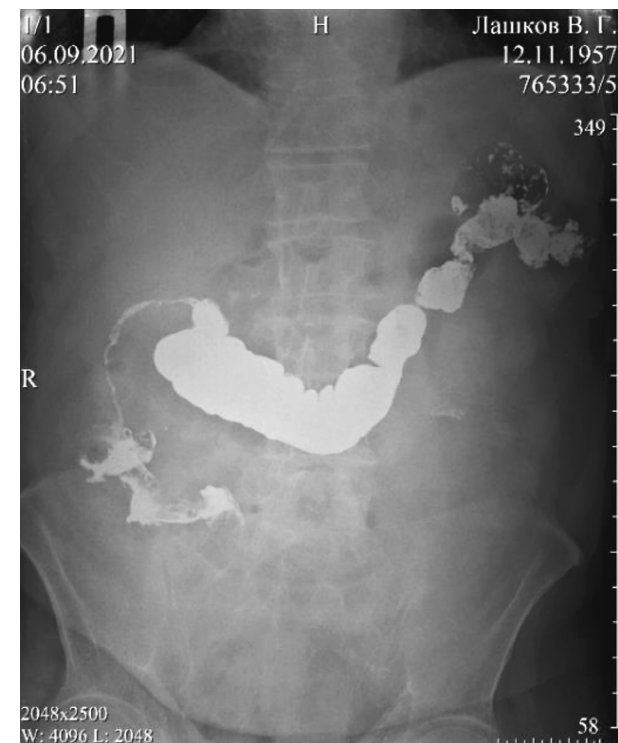


Рис. 2. Контрастная масса по ходу толстой кишки

жидкости в мезогастррии. Участок сужения правого фланга толстого кишечника, в мезогастррии слева (рис. 3). R-графия брюшной полости через 48 часов: контрастная масса по ходу толстой кишки. Патологические уровни жидкости в мезогастррии. Участок су-



Рис. 3. Участок сужения правого фланга толстой кишки



Рис. 4. Участок сужения правого фланга толстой кишки. Патологические уровни жидкости в мезогастрии слева

жения правого фланга толстого кишечника, в мезогастрии слева. Прослеживается суженный левый фланг толстой кишки. Патологические уровни жидкости в мезогастрии слева (рис. 4).

7.09.2021 г. состояние ухудшалось: усилились боли в животе, появились симптомы раздражения брюшины.

Оперирован. Тотальная лапаротомия. В брюшной полости мутноватый выпот, больше в полости малого таза, правой подвздошной области. Петли тонкого и толстого кишечника паретичны, увеличены в объеме. В правой подвздошной области определяется инфильтрат, образованный слепой кишкой, восходящей ободочной, терминальным отделом подвздошной, сигмовидной, пряжью большого сальника. Здесь же налеты фибрина. Инфильтрат разъединен. Купол слепой кишки черного цвета. В ней пальпаторно определяется объемное образование, плотное, распространяющееся на проксимальный отдел восходящий ободочной и терминальный отдел подвздошной кишки.

Учитывая имеющуюся патологию, решено выполнить правостороннюю гемиколэктомия. Мобилизованы терминальный отдел подвздошной кишки с измененной брыжейкой (40 см), слепая, правый фланг ободочной кишки, 2/3 поперечноободочной, большой сальник. Удалены единым блоком с выполнением лимфодиссекции D 2. Дистальный конец поперечноободочной кишки ушит. Сформирован илеотрансверзоанастомоз «конец в бок». Проподимость достаточная. Кишечник перистальтирует. Выполнена санация и дренирование брюшной полости.

### Результаты и обсуждение

На следующие сутки после операции пациент в ОРИТ ОППН. Состояние тяжёлое. Не адекватен. Возбужден. Зрачки S = D, средней величины, РЗС сохранена. Менингеальных знаков нет. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, теплые, сухие. Периферических отеков нет. Температура тела – 36,4 °C. Дыхание самостоятельное, эффективное. ЧД – 16 в минуту, SpO<sub>2</sub> – 97–98 % на фоне инсуффляции увлажненного O<sub>2</sub> со скоростью 1,5 литр/минуту, при FiO<sub>2</sub> – 21 % – SpO<sub>2</sub> – 95 %. Аускультативно дыхание проводится во всех отделах легких, несколько ослаблено в нижних отделах, единичные сухие хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Гемодинамика стабильная: АД – 137/105 мм рт. ст. ЧСС – 80 уд/мин. Кардиомониторинг – синусовый ритм. Живот при пальпации мягкий, реагирует на пальпацию в области послеоперационной раны. Перистальтика вялая. По дренажам справа – справа до 100 мл серозно-геморрагического отделяемого. Повязки сухие. Диурез 4400 мл мочи в сутки.

Экспресс-тест на антиген SARS-CoV-2 № 784 – положительный. Ag SARS-CoV-2 – обнаружен (08.09.2021 г.). R-графия грудной клетки (9.09.2021 г.): двусторонний гидроторакс с компрессионными ателектазами нижних долей.

Гистологическое заключение: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль слепой кишки с прорастанием стенки, врастанием в околокишечную жировую клетчатку. pT3N0Mx G1. Края резекции: (подвздошная кишка, толстая кишка) – опухолевого роста нет. Флегмонозно-язвенный тифлит. Очаговый флегмонозно-гнойный перитонит. Оментит.

Медикаментозное лечение: инфузионная терапия, парентеральное питание, пиробактам 4,0/0,5 4 раза в сутки с 07.09.21, флюконазол 200 мг × 1, пантопразол, айрон 100 мг в сутки внутримышечно, фрагмин 2500 ед в сутки, метопролол 12,5 мг × 3, индапамид 2,5 мг утром, периндоприл 8 мг утром, моксонидин 0,2 × 2, симптоматическая терапия.

Состояние пациента улучшилось, стабилизировалось. На 6-е сутки он в сознании, принимает пищу. Удалены дренажи из брюшной полости. На 7-е сутки переведен в инфекционное отделение другой больницы для долечивания.

### Выводы

1. ПЦР тест не всегда своевременно позволяет выявить Covid-19 при его наличии.
2. Несмотря на наличие Covid-19 у пациентов, страдающих осложненной злокачественной опухолью кишечника, следует выполнять радикальную операцию с последующим лечением основной патологии.

### Литература

1. Вечорко, В. И. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний у пациентов с COVID-19 / В. И. Вечорко, В. Д. Аносов, Б. В. Силаев // Вестник РГМУ. – 2020. – № 3. – С. 71–76.
2. Влияние пандемии Covid-19 на онкологическую практику / А. Д. Каприн, Е. В. Гамеева, А. А. Поляков, А. Л. Корниецкая, Н. А. Рубцова, А. А. Феденко // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 5–22.
3. Оказание экстренной хирургической помощи в условиях многопрофильного стационара, перепрофилированного под лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / А. Ю. Корольков, В. М. Теплов, Д. А. Зайцев, Е. А. Цебровская, Т. О. Никитина // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 5. – С. 11–15.
4. Румянцев, А. Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания / А. Г. Румянцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО). – 2020. – Т. 7, № 3. С. 47–53.
5. Соломонова, Г. А. Лечение нейроэндокринной опухоли слепой кишки, осложненной некрозом стенки в сочетании с Covid-19 / Г. А. Соломонова, С. И. Третьяк, Е. П. Домаренок // Декабрьские чтения по неотложной хирургии: сб. тр., Минск, 17 дек. 2021. – 2021. – Т. 10. – С. 129–133.
6. Экстренная хирургическая помощь в условиях COVID-19 / С. В. Готье, А. Ш. Ревшвили, Д. Ю. Пушкар, Л. В. Адамян, В. В. Крылов, Ю. А. Шельгин, Г. Р. Касян // Методические рекомендации. – М., 2020. – 14 с.
7. COVID 19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care, Emergency General Surgery. American College of Surgeons. 2020 March 24. Available at: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>.

8. *Divergent: Age, Frailty, and Atypical Presentations of COVID-19 in Hospitalized Patients* / P. C. E. Poco, M. J. R. Aliberti, M. B. Dias [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2021. – Vol. 76, № 3. – P. 46–51.

9. *The management of surgical patients in the emergency setting during COVID-19 pandemic: the WSES position paper* / B. De Simone, E. Chouillard, M. Sartelli [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2021. – Vol. 16. – P. 14.

10. WSES COVID-19 emergency surgery survey collaboration group. Impact of the SARSCoV-2 pandemic on emergency surgery services-a multi-national survey among WSES members / M. Reichert, M. Sartelli, M. A. Weigand [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2020. – Vol. 15. – P. 64–72.

### References

1. Vechorko, V. I. Diagnostika i lechenie ostrykh hirurgicheskikh zabolevanij u pacientov s COVID-19 / V. I. Vechorko, V. D. Anosov, B. V. Silaev // Vestnik RGMU. – 2020. – № 3. – S. 71–76.
2. Vliyanie pandemii Covid-19 na onkologicheskuyu praktiku / A. D. Kaprin, E. V. Gameeva, A. A. Polyakov, A. L. Kornieckaya, N. A. Rubcova, A. A. Fedenko // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. – 2020. – T. 19, № 3. – S. 5–22.
3. Okazanie ekstretnnoj hirurgicheskoy pomoshchi v usloviyah mnogoprofil'nogo stacionara, pereprofilirovannogo pod lechenie pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) / A. Yu. Korol'kov, V. M. Teplov, D. A. Zajcev, E. A. Cebrovskaya, T. O. Nikitina // Vestnik hirurgii imeni I. I. Grekova. – 2020. – T. 179, № 5. – S. 11–15.
4. Rumjancev, A. G. Koronavirussnaya infekciya COVID-19. Nauchnye vyzovy i vozmozhnye puti lecheniya i profilaktiki zabolevaniya / A. G. Rumjancev // Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii (RZHDGiO). – 2020. – T. 7, № 3. – S. 47–53.
5. Solomonova, G. A. Lechenie nejroendokrinnoj opuholi slepoj kishki, oslozhennoj nekrozom stenki v sochetanii s Covid-19 / G. A. Solomonova, S. I. Tret'yak, E. P. Domarenok // Dekabr'skie chteniya po neotlozhnoj hirurgii: sb. tr., Minsk, 17 dek. 2021. – 2021. – T. 10. – S. 129–133.
6. Ekstretnaya hirurgicheskaya pomoshch' v usloviyah COVID-19 / S. V. Got'e, A. Sh. Revishvili, D. Yu. Pushkar, L. V. Adamyan, V. V. Krylov, Yu. A. Shelygin, G. R. Kasyan // Metodicheskie rekomendacii. – M., 2020. – 14 s.
7. COVID 19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care, Emergency General Surgery. American College of Surgeons. 2020 March 24. Available at: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>.
8. *Divergent: Age, Frailty, and Atypical Presentations of COVID-19 in Hospitalized Patients* / P. C. E. Poco, M. J. R. Aliberti, M. B. Dias [et al.] // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2021. – Vol. 76, № 3. – P. 46–51.
9. *The management of surgical patients in the emergency setting during COVID-19 pandemic: the WSES position paper* / B. De Simone, E. Chouillard, M. Sartelli [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2021. – Vol. 16. – P. 14.
10. WSES COVID-19 emergency surgery survey collaboration group. Impact of the SARSCoV-2 pandemic on emergency surgery services-a multi-national survey among WSES members / M. Reichert, M. Sartelli, M. A. Weigand [et al.] // World Journal of Emergency Surgery. – 2020. – Vol. 15. – P. 64–72.

Поступила 08.02.2022 г.

*В. В. Строгий*

## ПРИМЕНЕНИЕ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*В статье рассматриваются вопросы использования биотехнологических лекарственных средств (БТЛС) в лечении детей Республики Беларусь, преимущественно страдающих ревматоидным артритом. Данная группа лекарственных средств является новой, весьма перспективной и недостаточно изученной группой в мировой педиатрической практике. В работе оценена результативность применения БТЛС с учетом показаний в детской практике. Приводятся результаты изучения структуры пациентов, получающих БТЛС в зависимости от нозологической единицы заболевания, возраста, пола, места жительства пациентов; анализируются эффективность деэскалации терапии, переключения на другой препарат, «ускользания» эффекта при применении БТЛС. Авторы обосновывают необходимость дальнейшего дифференцированного подхода к применению группы БТЛС в лечении тяжелых форм ревматоидного артрита у детей, необходимости учета эффектов проводимой терапии.*

**Ключевые слова:** дети, биотехнологические лекарственные средства, ревматоидный артрит, идиопатический артрит, деэскалация терапии.

*V. V. Strogiiy*

## THE USE OF BIOTECHNOLOGICAL DRUGS IN PEDIATRIC PRACTICE OF THE REPUBLIC OF BELARUS

*The article deals with the use of biotechnological drugs (BTLG) in the treatment of children of the Republic of Belarus, mainly suffering from rheumatoid arthritis. This group of drugs is a new, very promising and insufficiently studied group in the world pediatric practice. The work assessed the effectiveness of the use of BTLG, taking into account the indications in pediatric practice. The results of studying the structure of patients receiving BTLG depending on the nosological unit of the disease, age, sex, place of residence of patients are presented; analyzes the effectiveness of de-escalation of therapy, switching to another drug, «escape» of the effect when using BTLG. The authors substantiate the need for a further differentiated approach to the use of the BTLG group in the treatment of severe forms of rheumatoid arthritis in children, the need to take into account the effects of the therapy.*

**Key words:** children, biotechnological drugs, rheumatoid arthritis, idiopathic arthritis, deescalation of therapy.

Биотехнологические лекарственные средства (БТЛС) представляют собой препараты, предназначенные для профилактики, лечения или диагностики заболеваний на основании развития биологической активности. Их производство осуществляется с использованием нанотехнологии: биотехнологических процессов и методов (ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов и других), гибридного метода и метода моноклональных антител. Действующее вещество биотехнологических препаратов имеет биологическое происхождение [1]. Сегодня невозможно представить лечение таких сложных заболеваний, как системные заболева-

ния соединительной ткани, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, тяжелые формы коронавирусной инфекции COVID-19 без данной группы препаратов. Несмотря на то что эти лекарственные средства появились относительно недавно, в 80–90-е годы прошлого столетия, их широкое распространение обусловлено тем, что они статистически значимо увеличивают выживаемость, продолжительность жизни и улучшают качество жизни. В настоящее время зарегистрировано уже более 200 препаратов, а более 3000 находятся на различных стадиях разработки. В педиатрической практике в Республике Беларусь наибольшее применение биологические препараты

Таблица 1. Результативность применения БТАС в зависимости от заболевания в 2020 году

| Диагноз (МКБ)                                                                                  | Результативность применения БТАС |             |        |                                             | Всего |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------|--------|---------------------------------------------|-------|
|                                                                                                | инициация                        | продолжение | отмена | повторное применение после отмены (рецидив) |       |
| Юношеский ревматоидный артрит (M08.0)                                                          | 4                                | 98          | 9      | 5                                           | 116   |
| Болезнь Крона (K50)                                                                            | 6                                |             |        | 1                                           | 7     |
| Язвенный колит (K51)                                                                           | 1                                |             |        |                                             | 1     |
| Органическое психотическое расстройство вследствие аутоиммунного хронического энцефалита (F07) | 1                                |             |        |                                             | 1     |
| Всего                                                                                          | 12                               | 98          | 9      | 6                                           | 125   |

нашли в детской ревматологии, где с 2013 г. активно используются при лечении суставной и системной форм ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Актуальность применения БТАС обусловлена быстрой эффективностью, предотвращением ранней инвалидизации пациентов. Вместе с тем существует ряд проблем, возникающих при их использовании: длительность приема препаратов, их отмена, развитие в перспективе побочных эффектов, замена препарата при неэффективности на другой БТАС [2].

**Цель исследования:** анализ применения биотехнологических лекарственных средств в детском возрасте в Республике Беларусь для последующей коррекции проводимой терапии.

#### Задачи исследования:

- оценка результативности применения БТАС с учетом показаний в детской практике;
- изучение структуры пациентов в зависимости от нозологической единицы заболевания, возраста, пола, места жительства пациентов;
- исследование эффективности деэскалации терапии, переключения на другой препарат, «ускользания» эффекта при применении БТАС.

#### Материал и методы

Исследование проведено в период с июня по декабрь 2020 г. среди 125 детей, направленных главными областными детскими кардиоревматологами. В направлении на Республиканский консилиум были представлены: выписки из историй болезни, амбулаторных карт, результаты инструментальных и лабораторных исследований. В итоге представлены статистические данные на 1 января 2021 г. Назначение БТАС проводилось по строгим показаниям, указанным в приказе Министерства здравоохранения № 1408 от 30 декабря 2020 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний и порядке назначения биотехнологических лекарственных средств пациентам до 18 лет» с учетом ранее проводимого лечения, эффективности базисной терапии, наличия отрицательной динамики.

#### Результаты и обсуждение

Из рассмотренных 125 врачебных направлений 116 детей были направлены на инициацию/продление/отмену применения препаратов для лечения системных заболеваний соединительной ткани; 7 пациентов

с хроническими заболеваниями гастроэнтерологического профиля и 1 пациент с заболеванием нервной системы (таблица 1).

Группа пациентов с юношеским ревматоидным артритом была неоднородна (рисунок 1). Преобладала суставная форма артрита (81,4 %) в виде пауциартикулярной формы юношеского артрита, серонегативный вариант (53,5 %). (M08.4). Реже встречался системный вариант заболевания (M08.2). В единичных случаях – анкилозирующий спондилит (M08.1) и юношеский артрит при псориазе (M09.0).

В группе пациентов, направленных на консилиум достоверно ( $p = 0,001$ ) преобладали девочки (61,8 % против 38,2 %). Средний возраст пациентов составляет  $10,75 \pm 0,39$  лет. При этом длительность заболевания составила  $5,58 \pm 0,34$  года, среди 15 детей (14,7 %) длительность ревматоидного артрита была более 10 лет. Длительность терапии БТАС составила в среднем  $2,56 \pm 0,17$  лет, что соответствует международным данным (минимальный срок применения БТАС – 2 года). Следует отметить развитие обострения ревматоидного процесса после отмены БТАС у 28,4 % пациентов, ранее получавших данные средства. Поражение глаз отмечено у 16 детей (15,7 %), которое протекало в форме преимущественно хронического иридоциклита (H20.1). У 4 детей с системной формой заболевания отмечено поражение тазобедренных суставов.

Пациенты, получавшие терапию БТАС в 2020 г., проживали во всех областях республики (рисунок 2). Преимущественно дети направлялись из г. Минска.

Наиболее часто из БТАС пациентам назначался Адалимумаб и несколько реже – Тоцилизумаб (таблица 2). В единичных случаях другие, зарегистрированные в РБ биотехнологические средства для лечения заболеваний у детей – Ритуксимаб и Инфликсимаб. В республике

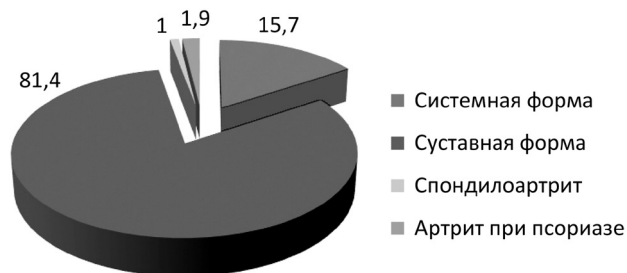


Рис. 1. Структура пациентов с юношеским ревматоидным артритом (в %)

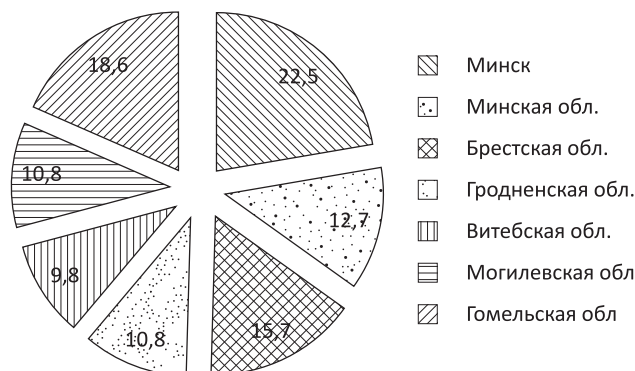


Рис. 2. Распределение пациентов по месту жительства, получивших БТАС в РБ в 2020 г.

3 детей получает незарегистрированные в стране БТАС: Канакинумаб – 1 и Этанерцепт – 2. Эти средства назначены специалистами за рубежом.

Адалимумаб применялся у пациентов с суставной формой ревматоидного артрита. Тоцилизумаб в основном использовался в лечении более тяжелой, системной формы заболевания, реже – при полиартикулярном варианте суставной формы, т. е. при поражении более 4 суставов (у 8 детей).

В таблице 3 представлено количественное применение БТАС с учетом места жительства пациентов. Наиболее востребованным оказался Адалимумаб в форме выпуска 40 мг, несколько реже применялся Тоцилизумаб и Адалимумаб в форме выпуска 20 мг.

Среди детей, получавших БТАС, отмечена эффективность использования данных средств, за исключением 3 детей с ревматоидным артритом и 1 ребенка с болезнью Крона, у которых требуется уточнение характера поражения и возможность переключения на другой препарат из данной группы. Следует также отметить удовлетворительную переносимость данных средств.

Отмечены единичные побочные эффекты у 5 детей, связанные с местными проявлениями и не требовавшие отмены препарата. У 2 детей выявлена гиперферментемия, которая носила транзиторный характер. Таких серьезных осложнений, описываемых в литературе при использовании БТАС, как волчаночноподобный синдром, малигнизация, развитие нейтропении и других аутоиммунных заболеваний нами не выявлено.

Особое внимание в нашем исследовании было уделено таким современным проблемам при применении БТАС, как: эффективность деэскалации терапии при планируемой отмене препарата, эффективность переключения на другой препарат по медицинским показаниям, «ускользание» эффекта при применении БТАС [4].

В виду отсутствия достаточного количества наблюдений на сегодняшний день в мире нет единого мнения об эффективности и режиме проведения деэскалации терапии [5, 6]. В нашем исследовании у 9 детей была проведена отмена препарата. 3 пациентам отмена препарата проведена одномоментно. Деэскалация проведена у 6 детей: 3 детям проведено увеличение интервала между введением препарата, 3 – постепенное уменьшение дозы. Независимо от вида отмены препарата, обострение заболевания у детей, получавших только базисную терапию метотрексатом, через 6 месяцев было отмечено у 6 детей (66,7 %), что согласуется с международными данными (частота обострений составляет 60–83 %).

В связи с клинической неэффективностью переключение по медицинским показаниям было проведено 4 детям с полиартикулярным вариантом ЮИА (замена лекарственного средства Адалимумаб на Тоцилизумаб). В литературе указывают, что при частой смене БТАС возможна поломка механизма толерантности

Таблица 2. Структура применяемых БТАС у детей в зависимости от нозологических форм заболевания

| БТАС        | Юношеский ревматоидный артрит | Болезнь Крона | Язвенный колит | Органическое психотическое расстройство | Всего |
|-------------|-------------------------------|---------------|----------------|-----------------------------------------|-------|
| Адалимумаб  | 75                            | 4             | –              | –                                       | 79    |
| Тоцилизумаб | 31                            | –             | –              | –                                       | 31    |
| Инфликсимаб | –                             | 2             | 1              | –                                       | 3     |
| Ритуксимаб  | –                             | –             | –              | 1                                       | 1     |
|             | 106                           | 6             | 1              | 1                                       | 114   |

Таблица 3. Количественная структура применяемых БТАС в зависимости от места жительства ребенка

| Административная единица | Кол-во детей, получающих БТАС | Адалимумаб |       | Тоцилизумаб | Инфликсимаб | Ритуксимаб |
|--------------------------|-------------------------------|------------|-------|-------------|-------------|------------|
|                          |                               | 20 мг      | 40 мг |             |             |            |
| Брестская обл.           | 18                            | 8          | 3     | 7           |             |            |
| Витебская обл.           | 10                            | 1          | 6     | 3           |             |            |
| Гомельская обл.          | 19                            | 7          | 9     | 3           |             |            |
| Гродненская обл.         | 10+1 (канакинумаб)            | 1          | 5+1*  | 4           |             |            |
| Минская обл.             | 13                            | 6          | 2+1*  | 5           | 1*          |            |
| Могилевская обл.         | 9                             | 3          | 4     | 2           | 1*          |            |
| г. Минск                 | 27                            | 3          | 17+2* | 7           | 1*          | 1^         |
| Всего                    | 106+1 (канакинумаб)           | 29         | 46+4* | 31          | 3*          | 1^         |

Примечание: \* – дети с патологией желудочно-кишечного тракта; ^ – дети с патологией центральной нервной системы.

и стимуляция иммунного ответа по типу «вакцинации», что ведет к возрастанию рисков в отношении эффективности и безопасности очередного БТЛС. Нашим пациентам переключение было проведено однократно, а эффективность была отмечена в первые месяцы применения нового препарата.

При применении БТЛС у всех пациентов явления «ускользания» эффекта в виде снижения либо утраты эффективности не было отмечено, что, возможно, обусловлено применением оригинальных препаратов, малым количеством и короткой длительностью наблюдений.

Таким образом, применение группы БТЛС является приоритетным в лечении тяжелых форм ревматоидного артрита, хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, что позволяет достичь ремиссии на ранних этапах болезни и не приводит к инвалидизации в детском возрасте. Следует отметить, что проведение республиканского консилиума позволило системно подойти к вопросу назначения, контроля течения и корректировки лечения больных, получающих данные средства. Требуется дальнейшее проведение изучения вопросов, связанных с деэскалацией терапии, переключением препарата как по медицинским, так и по немедицинским показаниям, исследование «ускользания» эффекта от применения БТЛС.

### Литературы

1. Rizzuto, M. A. et al. Are nanotechnological approaches the future of treating inflammatory diseases? // *Nanomedicine (Lond)*. – 2019. – Vol. 14, № 9. – P. 2379–2390. – doi: 10.2217/nnm-2019-0159. Epub 2019 Aug 15.
2. Garcia-Fernandez, A. et al. Evolution of Flare Rate and Tapering Strategies in Juvenile Idiopathic Arthritis // *Arthritis Rheumatol*. – 2020. – Vol. 72 (suppl. 10).

3. Halyiabar, Olha et al. Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature // *Pediatr. Drugs*. – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 469–492. – doi: 10.1007/s40272-019-00362-6.

4. Klein, A. et al. Biologic Therapies in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Comparison of Long-Term Safety Data from the German BIKER Registry // *ACR Open Rheumatol*. – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. 37–47. – doi: 10.1002/acr2.11091. Epub 2019 Nov 24.

5. Reynolds et al. When is switching warranted among biologic therapies in rheumatoid arthritis? – *Expert. Rev. Pharmacoecon Outcomes Res*. – 2012. – Vol. 3, № 12. – P. 319–33. – doi: 10.1586/erp.12.27.

6. Shankar, G. et al. The quintessence of immunogenicity reporting for biotherapeutics // *Nat. Biotechnol*. – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 334–336. – doi: 10.1038/nbt.3181.

### References

1. Rizzuto, M. A. et al. Are nanotechnological approaches the future of treating inflammatory diseases? // *Nanomedicine (Lond)*. – 2019. – Vol. 14, № 9. – P. 2379–2390. – doi: 10.2217/nnm-2019-0159. Epub 2019 Aug 15.
2. Garcia-Fernandez, A. et al. Evolution of Flare Rate and Tapering Strategies in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. – 2020. – Vol. 72 (suppl. 10).
3. Halyiabar, Olha et al. Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature // *Pediatr. Drugs*. – 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 469–492. – doi: 10.1007/s40272-019-00362-6.
4. Klein, A. et al. Biologic Therapies in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Comparison of Long-Term Safety Data from the German BIKER Registry // *ACR Open Rheumatol*. – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. 37–47. – doi: 10.1002/acr2.11091. Epub 2019 Nov 24.
5. Reynolds et al. When is switching warranted among biologic therapies in rheumatoid arthritis? // *Expert. Rev. Pharmacoecon Outcomes Res*. – 2012. – Vol. 3, № 12. – P. 319–33. – doi: 10.1586/erp.12.27.
6. Shankar, G. et al. The quintessence of immunogenicity reporting for biotherapeutics // *Nat. Biotechnol*. – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 334–336. – doi: 10.1038/nbt.3181.

Поступила 29.11.2021 г.

А. В. Сукало, В. А. Прилуцкая, А. В. Сапотницкий

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И РОДИТЕЛЬСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРАЕКТОРИЙ МАССЫ ТЕЛА И ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У КРУПНОВЕСНЫХ ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Проведено динамическое проспективное обследование 93 новорождённых детей с целью изучения траекторий роста антропометрических показателей у крупновесных новорождённых в первые два года жизни. Выявлены различия скорости траекторий массы тела и прибавок массы тела у крупновесных детей в динамике двухлетнего периода, в том числе и с учетом гендерного признака. Установлена статистически значимо меньшая длительность грудного вскармливания у младенцев с избыточной массой тела в возрасте 2 лет. Крупновесные младенцы с избыточной массой тела в возрасте 2 лет имели опережающие траектории роста, начиная с 3 месяцев жизни. Полученные данные обосновывают важность мониторинга траекторий антропометрических показателей ребенка в первые 2 года жизни, с особым акцентом на индекс массы тела в интервале от 3 до 12 месяцев жизни.*

**Ключевые слова:** предикторы, траектории роста, крупновесные новорожденные, индекс массы тела, z-score.

A. V. Sukalo, V. A. Prylutsкая, A. V. Sapotnitski

## PERINATAL AND PARENTAL PREDICTORS OF BODY MASS AND BODY MASS INDEX TRAJECTORIES IN LARGE-WEIGHT CHILDREN

*A dynamic prospective examination of 93 newborn was conducted to study the growth trajectories of anthropometric indicators in large for gestational age newborns in the first two years of life. The differences in the speed of the body weight and body weight gain trajectories in large-bodied children in the two-year period dynamic were revealed, including taking into account the gender trait. Statistically significantly shorter duration of breastfeeding was established in overweight infants at the age of 2 years. Large for gestational age infants at the 2 years age had advanced growth trajectories starting from 3 months of life. The data obtained substantiate the importance of monitoring the trajectories of anthropometric indicators of a child in the first 2 years of life, with a special emphasis on body mass index in the interval from 3 to 12 months of life.*

**Key words:** predictors, growth trajectories, large for gestational age, newborns, body mass index, z-score.

Избыточная масса тела и ожирение сегодня являются широко распространенными нарушениями обмена веществ, их частота проявления у детей школьного возраста достигает по различным оценкам 25–30 % [1]. Поэтому поиск ранних предикторов развития детского ожирения привлекает все большее внимание исследователей, особенно в части изучения траекторий различных антропометрических показателей в процессе развития ребёнка. Масса тела (МТ) при рождении – один из важнейших показателей, регистрируемых уже при рождении ребенка. Дети, имеющие при рождении МТ 4000 грамм и более, диагностируются как новорожденные с крупной МТ.

Масса тела с одной стороны является важным показателем состояния здоровья ребенка, с другой – отражает влияние наследственных факторов и может показывать генетическую предрасположенность к развитию детского ожирения.

В настоящее время активно изучаются также взаимосвязи различных факторов риска с производными антропометрическими показателями, такими как индекс массы тела (ИМТ), показатели z-score. Особое внимание исследователей привлекает период первых двух лет жизни ребенка, учитывая известную концепцию о влиянии первых 1000 дней развития на всю последующую жизнь [2, 4]. Влияние разно-

образных факторов, как перинатальных, так и возникающих в первые годы жизни ребенка, может определять различные траектории показателей физического развития (ФР), в частности ИМТ [6]. Поэтому комплексная оценка динамики МТ в первые годы жизни ребенка с учетом параметров родителей, а также особенностей перинатального периода, представляется крайне важной.

**Цель** – проанализировать взаимосвязи отдельных перинатальных и родительских факторов с изменениями траекторий антропометрических показателей крупновесных новорождённых в первые два года жизни.

### Материал и методы

Проведено комплексное проспективное обследование детей, рожденных в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» Минска. В исследование включены 93 младенца: 54 крупновесных к сроку гестации при рождении (основная группа, Гр1) и 39 нормовесных детей (группа контроля (ГрК)). Дети были сопоставимы по полу и гестационному возрасту. Критерии включения: срок гестации 37–41 неделя; масса тела при рождении более 90-й перцентили для пола и срока гестации, информированное согласие родителя ребенка. В качестве критериев исключения определены сахарный диабет (СД), гестационный СД с инсулинотерапией, декомпенсированные эндокринные и соматические заболевания женщины, многоплодная беременность, врожденные пороки развития или наследственные синдромы у ребенка. При оценке антропометрического статуса рассчитывался показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Для оценки ФР и вычисления производных антропометрических показателей (ИМТ и z-score) использовали по таблице Fenton [3] и антропометрический калькулятор программы ВОЗ Anthro [5].

В группе крупновесных при рождении младенцев избыточная МТ в возрасте 2 лет (z-score ИМТ  $\geq 1$  SDS) выявлена у 53,7 % детей (29/54). Поэтому в основной группе выделено 2 подгруппы: 1-я подгруппа (Гр1а) – 29 новорожденных с показателями z-score ИМТ более 1, 2-я подгруппа (Гр1б) – 25 детей с показателями z-score ИМТ менее 1 в 2 года жизни ( $n = 25$ ). Важно отметить, что детей с показателями z-score ИМТ  $< -1$  в основной группе не было.

Полученные результаты обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладной программы Statistica 10.0 («StatSoft», США). Рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Для определения статистически значимых количественных различий между группами использовали критерии Краскера-Уолиса (H) и Манна-Уитни (U), качественных различий – критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и точный критерий Фишера (F). Различия считались статистически значимыми при величине уровня значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Детальный анализ антропометрических параметров крупновесных детей при рождении в зависимости от z-score ИМТ в 2 года представлен в таблице 1. Не выявлено значимых различий исходных прямых и производных соматометрических показателей у детей 1-й и 2-й подгрупп основной группы новорожденных с крупной массой тела при рождении.

При анализе анамнестических данных родителей значимое различие в подгруппах Гр1 выявлено только у отцов (таблица 2). В 1-й подгруппе масса отцов была статистически значимо выше, чем во 2-й ( $p < 0,05$ ) и контрольной ( $p < 0,05$ ) и составила 88,5 [82,0; 97,5] кг. Также установлено, что у отцов детей с избыточной массой тела в 2 года был статистически значимо более высоким и ИМТ ( $p < 0,001$ ). При этом важно

Таблица 1. Антропометрические показатели при рождении обследованных детей в зависимости от z-score ИМТ в двухлетнем возрасте, Me [25; 75 %]

| Показатель                      | Основная группа            |                            | Контрольная группа ( $n = 39$ ) |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------|
|                                 | 1-я подгруппа ( $n = 29$ ) | 2-я подгруппа ( $n = 25$ ) |                                 |
| Срок гестации, недель           | 39,0 [39,0; 40,0]          | 39,0 [39,0; 39,5]          | 39,0 [38,50; 40,0]              |
| Масса тела, грамм               | 4285 [4175; 4400]***       | 4240 [4110; 4390]***       | 3330 [3190; 3460]               |
| Z-score МТ к возрасту           | 1,92 [1,60; 2,25]***       | 1,72 [1,48; 2,20]***       | 0,11 [-0,18; 0,39]              |
| Перцентиль МТ                   | 97,10 [94,30; 98,60]***    | 95,80 [93,00; 98,60]***    | 54,15 [42,90; 65,10]            |
| Длина тела, см                  | 56,0 [55,0; 57,0]***       | 56,0 [54,0; 56,0]***       | 53,0 [52,0; 53,0]               |
| Z-score длины тела              | 3,23 [2,70; 3,99]***       | 3,23 [2,17; 3,68]***       | 1,65 [0,99; 2,07]               |
| Перцентиль ДТ                   | 99,70 [99,50; 99,70]***°   | 98,50 [98,50; 99,70]***    | 94,35 [84,00; 98,10]            |
| Окружность головы, см           | 36,0 [36,0; 37,0]***       | 37,0 [36,0; 38,0]***       | 35,0 [34,0; 35,0]               |
| Окружность груди, см            | 35,0 [35,0; 36,0]***       | 36,0 [35,0; 37,0]***       | 33,0 [33,0; 34,0]               |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>          | 13,89 [13,46; 14,25]***    | 13,97 [13,50; 14,37]***    | 12,15 [11,80; 12,60]            |
| Z-score ИМТ                     | 0,40 [0,04; 0,63]***       | 0,49 [0,07; 0,72]***       | -1,02 [-1,33; -0,65]            |
| Перцентиль ИМТ                  | 65,45 [51,45; 73,60]***    | 68,80 [52,80; 76,30]***    | 15,25 [9,20; 25,70]             |
| Прогнозируемый рост мальчика, м | 1,85 [1,79; 1,88]          | 1,79 [1,78; 1,86]          | 1,83 [1,79; 1,86]               |
| Прогнозируемый рост девочки, м  | 1,71 [1,69; 1,75]*         | 1,68 [1,66; 1,75]          | 1,66 [1,63; 1,71]               |

Примечания: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  разница статистически значима по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля; °  $p < 0,05$ , °°  $p < 0,01$ , °°°  $p < 0,001$  статистически значимая разница между показателями детей 1-й и 2-й подгрупп.

Таблица 2. Антропометрические показатели родителей обследованных детей в зависимости от z-score ИМТ в двухлетнем возрасте, Ме [25; 75 %]

| Показатель                      | Основная группа        |                        | Контрольная группа (n = 39) |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
|                                 | 1-я подгруппа (n = 29) | 2-я подгруппа (n = 25) |                             |
| Возраст матери, лет             | 28,5 [24,0; 31,0]      | 29,0 [27,0; 32,0]      | 29,0 [26,0; 33,0]           |
| Прегравидарная масса матери, кг | 69,0 [63,5; 74,3]***   | 66,6 [62,0; 71,4]**    | 59,0 [53,0; 66,0]           |
| Рост матери, м                  | 1,72 [1,66; 1,75]**    | 1,69 [1,63; 1,74]      | 1,66 [1,62; 1,69]           |
| ИМТ матери, кг/м <sup>2</sup>   | 24,1 [21,6; 24,9]**    | 23,3 [21,9; 26,7]**    | 21,3 [19,1; 23,1]           |
| Прибавка за беременность, кг    | 16,0 [13,5; 20,0]*     | 14,0 [13,0; 20,0]      | 13,0 [12,0; 16,0]           |
| Возраст отца, лет               | 30,0 [26,0; 33,0]      | 30,0 [29,0; 35,0]      | 29,0 [27,0; 33,0]           |
| Масса отца, кг                  | 88,5 [82,0; 97,5]*, °  | 80,0 [75,0; 88,0]*     | 80,0 [76,0; 94,0]           |
| Рост отца, м                    | 1,83 [1,79; 1,90]      | 1,80 [1,76; 1,86]      | 1,80 [1,78; 1,87]           |
| ИМТ отца, кг/м <sup>2</sup>     | 26,6 [25,3; 29,0]**, ° | 24,2 [22,9; 26,3]**    | 24,6 [23,4; 26,3]           |

Примечания: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  разница статистически значима по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля; °  $p < 0,05$ , °°  $p < 0,01$ , °°°  $p < 0,001$  статистически значимая разница между показателями детей 1-й и 2-й подгрупп.

отметить, что прегравидарная масса тела матерей детей как первой, так и второй подгрупп значимо превышала аналогичный показатель группы контроля ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно).

В таблице 3 представлены антропометрические данные детей в динамике двухлетнего периода. В 1 месяц жизни прямые и производные показатели ФР

у крупновесных новорожденных как Gr1a, так и Gr1b не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), но отличались от группы контроля. Однако уже в возрасте 3-х месяцев жизни у детей первой подгруппы обнаружены статистически значимо более высокие показатели значений z-score ИМТ и массы тела к длине и к возрасту по сравнению с младенцами Gr1b и GrK.

Таблица 3. Динамика антропометрических показателей обследованных детей в динамике анализируемого периода в зависимости от z-score ИМТ в двухлетнем возрасте, Ме [25; 75 %]

| Показатель                           | Основная группа          |                         | Контрольная группа<br>(n = 39) |
|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------|
|                                      | 1-я подгруппа (n = 29)   | 2-я подгруппа (n = 25)  |                                |
| 1 месяц жизни                        |                          |                         |                                |
| Масса тела, грамм                    | 4990 [4845; 5370]***     | 5090 [4630; 5290]***    | 4400 [4070; 4760]              |
| Z-score МТ к возрасту                | 1,07 [0,86; 1,39]***     | 1,03 [0,70; 1,36]***    | -0,08 [-0,65; 0,33]            |
| Перцентиль МТ                        | 85,9 [80,4; 91,7]***     | 84,8 [75,9; 91,2]***    | 47,15 [25,9; 62,8]             |
| Прибавка массы к массе при рождении  | 710 [480; 973]**         | 710 [510; 1150]*        | 1010 [830; 1280]               |
| Длина тела, см                       | 58,3 [57,5; 59,0]***     | 58,0 [57,0; 59,0]***    | 56,0 [54,0; 56,5]              |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>               | 15,01 [13,99; 15,78]     | 14,91 [14,43; 15,97]    | 14,47 [13,35; 15,08]           |
| Z-score ИМТ                          | 0,15 [-0,56; 0,69]*      | 0,12 [-0,42; 0,72]*     | -0,48 [-1,22; 0,17]            |
| Перцентиль ИМТ                       | 56,0 [32,6; 81,2]**      | 54,7 [33,8; 76,3]*      | 31,6 [11,1; 56,8]              |
| Окружность головы, см                | 38,5 [38,0; 39,0]***     | 39,0 [38,0; 39,5]***    | 37,5 [36,8; 38,0]              |
| 3 месяца жизни                       |                          |                         |                                |
| Масса тела, грамм                    | 7300 [6850; 7890]***     | 7100 [6500; 7300]***    | 6150 [5720; 6425]              |
| Z-score МТ к возрасту                | 1,47 [0,84; 1,95] ***. ° | 1,03 [0,62; 1,41]***    | 0,05 [-0,37; 0,57]             |
| Перцентиль МТ                        | 91,50 [75,80; 96,60]***  | 84,80 [73,20; 92,10]*** | 51,50 [30,80; 70,20]           |
| Прибавка массы к массе при рождении  | 2965 [2385; 3520]        | 2835 [2320; 3050]       | 2800 [2350; 3200]              |
| Длина тела, см                       | 64,0 [63,0; 65,0]***     | 64,0 [62,0; 65,5]***    | 61,0 [60,0; 64,0]              |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>               | 17,81 [16,71; 18,83]***  | 17,07 [16,60; 17,58]*   | 16,11 [15,38; 16,93]           |
| Z-score ИМТ                          | 0,75 [0,10; 1,37]***. °  | 0,28 [-0,22; 0,47]*     | -0,30 [-0,93; 0,25]            |
| Перцентиль ИМТ                       | 74,30 [53,30; 90,90]***  | 60,90 [41,50; 68,00]*   | 38,10 [17,60; 62,90]           |
| Окружность головы, см                | 42,0 [41,5; 42,5]***     | 41,8 [41,0; 42,0]***    | 40,0 [39,8; 41,0]              |
| 6 месяцев жизни                      |                          |                         |                                |
| Масса тела, грамм                    | 8850 [8200; 9500]***     | 8400 [8223; 8898]***    | 7700 [7315; 8200]              |
| Z-score МТ к возрасту                | 1,53 [0,35; 2,43]***     | 0,99 [0,52; 1,44]***    | 0,07 [-0,17; 0,27]             |
| Перцентиль МТ                        | 88,60 [62,80; 96,40]***  | 83,75 [69,65; 92,40]*** | 52,80 [43,20; 60,50]           |
| Прибавка массы от массы при рождении | 4402 [3880; 5500]        | 4165 [3763; 4620]       | 4410 [4060; 4740]              |
| Длина тела, см                       | 70,0 [68,0; 71,0]**      | 69,0 [67,8; 71,0]       | 68,0 [65,5; 69,0]              |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>               | 18,50 [16,38; 19,67]**   | 17,68 [17,21; 18,47]**  | 16,90 [16,20; 17,68]           |
| Z-score ИМТ                          | 1,10 [-0,35; 1,61]**     | 0,54 [0,01; 1,13]**     | -0,18 [-0,82; 0,39]            |
| Перцентиль ИМТ                       | 81,05 [29,00; 91,85]*    | 70,65 [50,40; 87,10]**  | 40,60 [20,70; 61,20]           |
| Окружность головы, см                | 44,0 [43,5; 45,0]**. °   | 43,0 [42,5; 44,0]       | 43,0 [42,0; 44,0]              |

| Показатель                          | Основная группа              |                        | Контрольная группа<br>(n = 39) |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------------|
|                                     | 1-я подгруппа (n = 29)       | 2-я подгруппа (n = 25) |                                |
| 12 месяцев жизни                    |                              |                        |                                |
| Масса тела, кг                      | 11,8 [11,3; 12,9]***, °      | 11,1 [10,4; 11,6]**    | 10,2 [9,5; 10,8]               |
| Z-score МТ к возрасту               | 2,06 [1,54; 2,56]***, °°     | 1,28 [0,67; 1,80]**    | 0,72 [0,29; 1,04]              |
| Перцентиль МТ                       | 96,70 [93,55; 99,10]***, °°  | 89,50 [73,10; 95,90]** | 76,40 [61,50; 85,00]           |
| Прибавка массы к массе при рождении | 7450 [6915; 8600]**, °       | 6820 [5880; 7210]      | 6850 [6290; 7560]              |
| Длина тела, см                      | 80,50 [78,50; 82,50]***, °   | 78,00 [77,00; 81,00]   | 77,75 [75,50; 79,00]           |
| Z-score длины тела                  | 2,11 [1,40; 2,85]***, °      | 1,11 [0,48; 2,07]      | 0,82 [0,09; 1,39]              |
| Перцентиль                          | 96,00 [79,90; 98,90]*        | 85,70 [67,60; 96,10]   | 79,35 [53,70; 91,70]           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>              | 18,51 [17,43; 19,32]***      | 17,72 [16,92; 18,35]** | 16,89 [16,18; 17,68]           |
| Z-score ИМТ                         | 1,29 [0,59; 1,87]***         | 0,73 [0,09; 1,09]*     | 0,32 [-0,29; 0,74]             |
| Перцентиль ИМТ                      | 87,40 [70,80; 95,60]***      | 76,70 [53,80; 86,30]*  | 62,75 [38,60; 77,00]           |
| Окружность головы, см               | 47,5 [46,5; 48,5]***         | 46,5 [45,0; 47,0]      | 46,0 [45,0; 47,0]              |
| 24 месяца жизни                     |                              |                        |                                |
| Масса тела, грамм                   | 15,0 [14,5; 16,6]***, °°°    | 13,0 [12,0; 13,8]      | 12,5 [11,6; 13,2]              |
| Прибавка массы к массе при рождении | 10,9 [9,9; 12,0]***, °°°     | 8,7 [7,7; 9,3]         | 9,1 [8,1; 10,0]                |
| Z-score МТ к возрасту               | 2,03 [1,59; 2,83]***, °°°    | 0,76 [0,26; 1,21]      | 0,59 [-0,06; 0,99]             |
| Перцентиль МТ                       | 97,50 [94,30; 99,70]***, °°° | 77,60 [60,30; 88,80]   | 72,25 [47,50; 83,90]           |
| Длина тела, см                      | 90,0 [88,0; 92,0]*           | 90,0 [86,0; 92,0]      | 88,0 [85,0; 91,0]              |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>              | 18,37 [17,87; 19,83]***, °°° | 16,30 [15,84; 16,67]   | 16,29 [15,80; 16,91]           |
| Z-score ИМТ                         | 1,91 [1,61; 2,61]***, °°°    | 0,44 [-0,05; 0,80]     | 0,51 [0,06; 0,95]              |
| Перцентиль ИМТ                      | 97,10 [94,10; 99,00]***, °°° | 67,10 [48,10; 78,70]   | 69,40 [52,50; 82,80]           |
| Окружность головы, см               | 49,5 [49,0; 51,0]            | 49,5 [49,0; 50,5]      | 48,0 [47,0; 49,0]              |

Примечания: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  разница статистически значима по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля; °  $p < 0,05$ , °°  $p < 0,01$ , °°°  $p < 0,001$  статистически значимая разница между показателями детей 1-й и 2-й подгрупп.

В 6 месяцев различий анализируемых показателей не достигли статистически значимого уровня. В возрасте 1 года жизни у детей первой подгруппы выявлены достоверно более высокие показатели целого ряда антропометрических параметров (масса тела, z-score и перцентили массы, длина тела, z-score, прибавки массы и длины тела за соответствующий период, ИМТ, z-score ИМТ, окружность груди), что согласуется с результатами других авторов о более раннем начале и пролонгированном характере скачка ИМТ у крупновесных при рождении детей [6].

Похожая тенденция сохранилась и в возрасте 2 лет жизни: у детей Гр1а были статистически значимо выше масса тела, прибавка массы тела, z-score и перцентили массы, ИМТ, z-score и перцентили ИМТ. При этом

не установлена значимость внутригрупповых различий по длине тела и ее прибавкам.

Траектории значений массы тела, ИМТ, Z-score ИМТ у обследованных детей в течение первых двух лет жизни представлены на рис. 1–3. Крупновесные дети с показателем z-score ИМТ в 2 года более 1, начали существенно опережать своих сверстников по МТ с 6 месяцев, а по показателям ИМТ и z-score ИМТ с возраста 3 месяцев, при этом показывая прогрессирующие превышения изученных параметров.

С целью выявления влияния гендерного фактора на параметры физического развития крупновесных новорожденных к двум годам жизни проведен дополнительный внутригрупповой анализ. Отмечены значимо более высокие показатели значений МТ у мальчиков

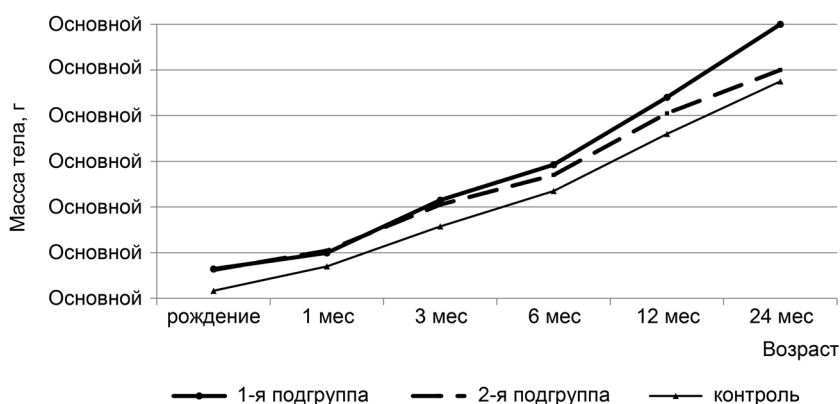


Рис. 1. Траектории массы тела у детей обследованных групп в первые 2 года жизни

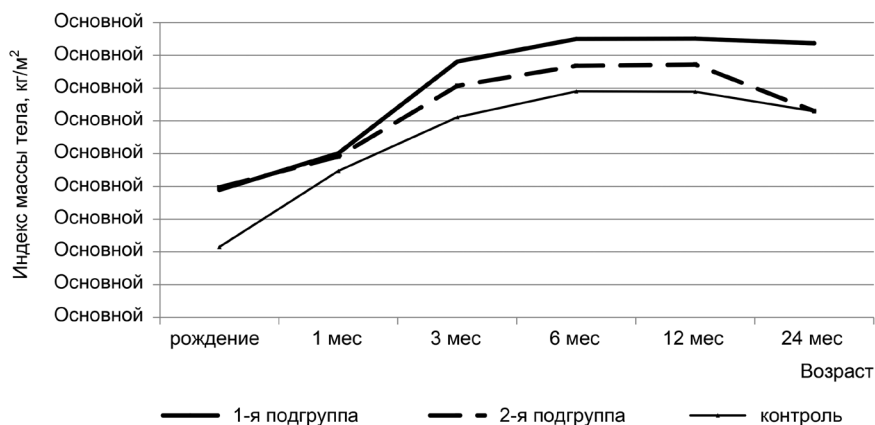


Рис. 2. Траектории индекса массы тела у детей обследованных групп в первые 2 года жизни

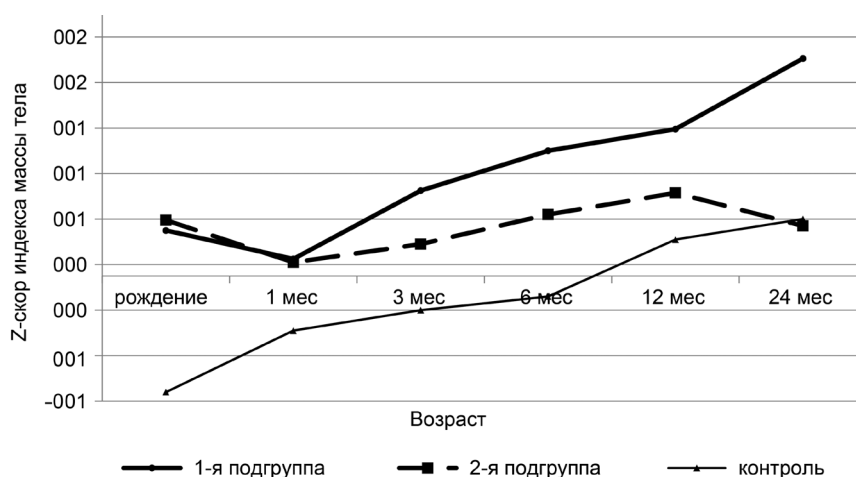


Рис. 3. Траектории показателя z-скор (z-score) индекса массы тела у детей обследованных групп в первые 2 года жизни

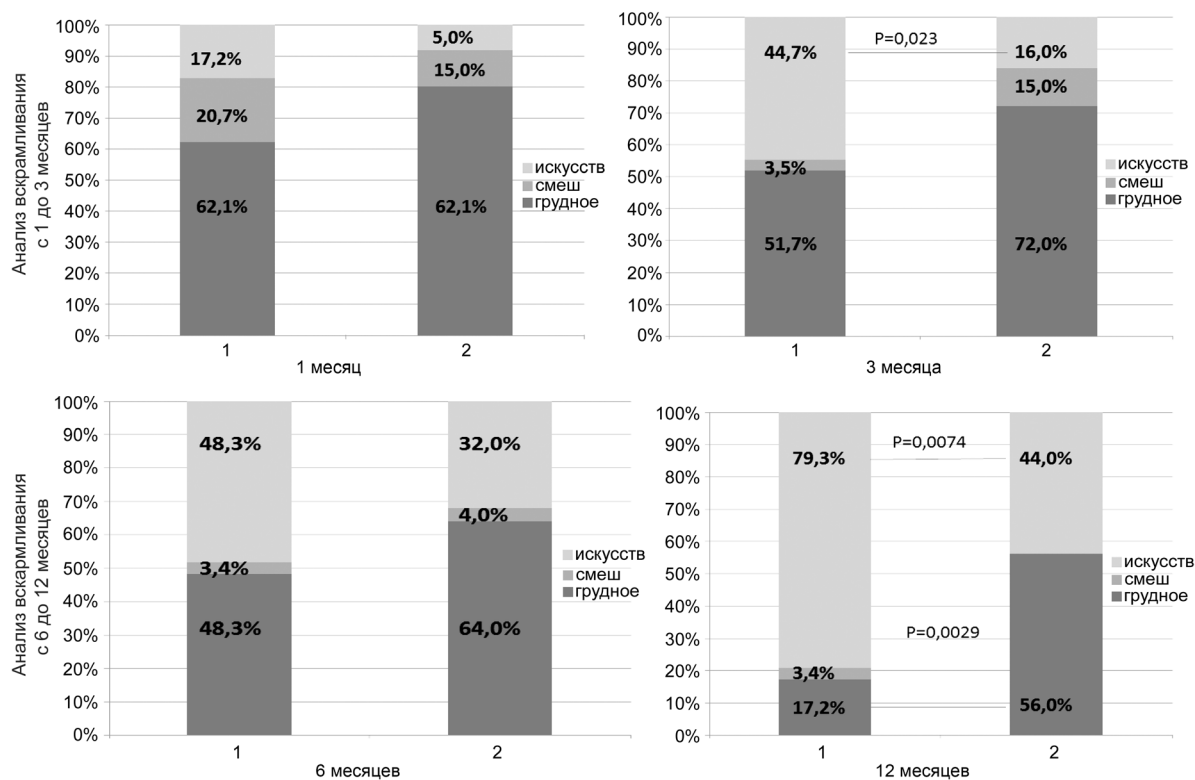


Рис. 4. Характеристика вскармливания крупновесных детей в динамике первого года жизни в зависимости от z-score ИМТ в 2 года жизни

в возрасте 1 месяца жизни: 5250 [4970; 6125] г по сравнению с девочками (4845 [4740; 5000] г,  $p < 0,05$ ). Мальчики имели существенно более высокие значения прибавки МТ за первый месяц жизни (920 [750; 1430] г против 500 [430; 610] г у девочек,  $p < 0,05$ ), данная особенность сохранялась в динамике первого года жизни. Среди мальчиков возраст пика ИМТ составил 6 месяцев.

При изучении длительности грудного вскармливания было выявлено, что значения у младенцев первой подгруппы были статистически значимо меньше, чем у детей второй подгруппы и группы контроля, составив в среднем 6,5 месяцев (от 0,75 до 10,25). При этом во второй подгруппе данный показатель составил 11,5 месяцев [3,50; 16,00] ( $p = 0,039$ ), а у детей контрольной группы – 5,50 [2,00; 12,00] месяцев ( $p = 0,350$ ).

Далее был проведён ретроспективный внутригрупповой анализ видов грудного вскармливания (рис. 4). Выявлено, что более трети детей к одному месяцу были переведены на смешанное и искусственное вскармливание. В три месяца жизни доля детей на искусственном вскармливании в Gr1a была статистически значимо выше, чем в Gr1b (44,7 % и 16,0 %,  $F = 0,10$ ,  $p = 0,023$ ). К году месяцам жизни лишь 17,2 % младенцев 1-й подгруппы получали грудное молоко, что было статистически значимо ниже аналогичного показателя у детей 2-й подгруппы (17,2 % против 56,0 %,  $\chi^2 = 8,84$ ,  $p = 0,0029$ ).

### Выводы

1. Выявлено увеличение ряда антропометрических показателей родителей крупновесных детей, которые могут рассматриваться в качестве факторов риска нарушений физического развития их детей в последующем.

2. У крупновесных младенцев с избыточной массой тела в возрасте 2 лет отмечались опережающие траектории роста прямых и производных показателей ФР в динамике двухлетнего периода, начиная с 3 месяцев жизни.

3. Выявлены различия скорости траекторий массы тела и прибавок массы тела у крупновесных при рождении детей с учетом гендерного признака.

4. Установлена статистически значимо меньшая длительность грудного вскармливания у младенцев с избыточной массой тела в возрасте 2 лет.

5. Полученные данные свидетельствуют как о наличии долгосрочного воздействия (как минимум в течение первых 2 лет жизни) родительских и перинатальных факторов, так и о присутствии влияния факторов внешней среды (длительность грудного вскармливания) на физическое развитие крупновесных детей. Это дик-

тует необходимость тщательного мониторинга траекторий антропометрических показателей ребенка в первые 2 года жизни, с особым акцентом на ИМТ и Z-score ИМТ в интервале от 3 до 12 месяцев жизни.

6. Часть предродовых или ранних младенческих факторов, связанных траекторией ИМТ у крупновесных при рождении детей, являются модифицируемыми. Важна разработка стратегии профилактики на самых ранних этапах жизни, чтобы контролировать развитие ожирения и связанных с ним заболеваний в более поздние возрастные периоды.

### Литература

1. Дедов, И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 311–325.
2. Epure, A. M., Rios-Leyvraz M., Anker D. et al. Risk factors during first 1,000 days of life for carotid intima-media thickness in infants, children, and adolescents: A systematic review with meta-analyses // PLoS Med. – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. e1003414.
3. Fenton, T. R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T. R. Fenton, J. H. Kim // BMC Pediatrics. – 2013. – Vol. 20, № 13. – Art. 59.
4. Özbörü Aşkan, Ö., Bozaykut A., Sezer R. G. et al. Effect of maternal factors and fetomaternal glucose homeostasis on birth weight and postnatal growth // Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 168–174.
5. The WHO Child Growth Standards [Электронный ресурс] / World Health Organization. – Электрон. дан. и прогр.: Швейцария, 2015. – Режим доступа: <http://www.who.int/childgrowth>. – Дата доступа: 10.05.2020.
6. Wen, X., Kleinman K., Gillman M. W. et al. Childhood body mass index trajectories: modeling, characterizing, pairwise correlations and socio-demographic predictors of trajectory characteristics // BMC Medical Research Methodology. – 2012. – Vol. 12. – Art. 38.

### References

1. Dedov, I. I., Mokrysheva N. G., Mel'nichenko G. A. et al. Ozhireniye u detey. Klinicheskie rekomendacii // Consilium Medicum. – 2021. – Vol. 23(4). – P. 311–325.
2. Epure, A. M., Rios-Leyvraz M., Anker D. et al. Risk factors during first 1,000 days of life for carotid intima-media thickness in infants, children, and adolescents: A systematic review with meta-analyses // PLoS Med. – 2020. – Vol. 17(11). – P. e1003414.
3. Fenton, T. R., Kim J. H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants // BMC Pediatrics. – 2013. – Vol. 20(13). – P. 59.
4. Özbörü Aşkan, Ö., Bozaykut A., Sezer R. G. et al. Effect of maternal factors and fetomaternal glucose homeostasis on birth weight and postnatal growth // Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 168–174.
5. The WHO Child Growth Standards / World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/childgrowth>. (accessed 10 May 2020).
6. Wen, X., Kleinman K., Gillman M. W. et al. Childhood body mass index trajectories: modeling, characterizing, pairwise correlations and socio-demographic predictors of trajectory characteristics // BMC Med. Res. Method. – 2012. – Vol. 12. – Art. 38.

Поступила 10.02.2022 г.

Д. Г. Терешко

## ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРА ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ НА СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ КОНЕЧНОСТИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены результаты исследования, посвященного оценке частоты встречаемости клинически значимого повреждения мышц в структуре травм конечностей. Был проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов с травматическими поражениями мышц конечности в период с 2017 по 2019 гг. С учетом критериев включения отобрано в исследование 245 пациентов с повреждением мышц конечностей той или иной степени тяжести. Высокоэнергетические повреждения были выявлены в 111 случаях (45,3 %), низкоэнергетические определялись в 134 случаях (54,7 %). Выполнялась оценка степени повреждения мышечной ткани. Повреждение мышц в пределах одного мышечного футляра относили к минимальным, повреждения в пределах двух мышечных футляров — к умеренным. Выраженное повреждение мышц характеризовалось разрушением поперечно-полосатой мускулатуры в более чем в двух фасциальных футлярах. Минимальные повреждения относили к клинически незначимым, умеренные и выраженные к клинически значимым повреждениям мышц. Клинически значимые повреждения мышц встречались в 62,9 % случаев. При анализе учитывали средний срок лечения, необходимость выполнения фасциотомии, возникшие осложнения и летальный исход. Наличие клинически значимого повреждения мышц не влияло на увеличение показателей летальности, но приводило к значимому повышению числа осложнений, выполнению дополнительных оперативных вмешательств и увеличению продолжительности лечения пациентов.

**Ключевые слова:** травма мышц конечности, открытый перелом, высокоэнергетическая травма.

D. G. Tereshko

## INFLUENCE OF THE CHARACTER OF TRAUMATIC DAMAGE ON THE DEGREE OF EXPRESSION OF MUSCLE TISSUE INJURY OF THE LIMB

The article presents the results of a study on the assessment of the incidence of clinically significant muscle damage in the structure of limb injuries. A retrospective analysis of medical records of inpatients with traumatic lesions of the muscles of the limb in the period from 2017 to 2019 was carried out. Taking into account the inclusion criteria, 245 patients with limb muscle injuries of varying severity were selected for the study. High-energy damage was detected in 111 cases (45.3 %), low-energy damage was detected in 134 cases (54.7 %). The degree of damage to muscle tissue was assessed. Muscle damage within one muscle sheath was considered minimal, and damage within two muscle sheaths was moderate. Severe muscle damage was characterized by the destruction of striated muscles in more than two fascial sheaths. Minimal damage was classified as clinically insignificant, moderate and severe to clinically significant muscle damage. Clinically significant muscle damage occurred in 62.9 % of cases. The analysis took into account the average duration of treatment, the need for fasciotomy, complications and death. The presence of clinically significant muscle damage did not affect the increase in mortality rates, but led to a significant increase in the number of complications, additional surgical interventions, and an increase in the duration of patient treatment.

**Key words:** limb muscle injury, open fracture, high-energy injury.

В современном обществе все больше возрастает актуальность проблемы травматизма, который является третьей по значимости причиной смертности у людей до 40 лет. При этом развитие скоростного транспорта, высотное строительство, модернизация стрелкового оружия повышают удельный вес высокоэнергетических травм. Данный вид травм характеризуется наличием сложных ран с обширным повреждением мышечной ткани и нередко приводит к потере конечности и инвалидности [2]. Помимо этого, высокоэнергетические травмы имеют повышенный риск инфекционных осложнений (21–45 %), ампутаций (17–30 %) [3, 8] и несращения костных отломков (19–23 %) [6, 7, 9] при наличии открытых переломов костей конечности. Решение спасти тяжело травмированную конечность должно оставаться объективным, основываясь на повреждении мышц с учётом потенциала для восстановления сосудистого и нервного компонента.

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости клинически значимого повреждения мышц в структуре травм конечностей.

#### Материал и методы

Для достижения цели исследования был проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов с травматическими повреждениями мышц конечности.

Для создания репрезентативной выборки отбор пациентов осуществлялся в следующих лечебных учреждениях: учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» города Минска, на базе которого функционирует городской центр сочетанной травмы; учреждении здравоохранения «6-я городская клиническая больница», на базе которого функционирует один из городских центров изолированной и множественной травмы; государственном учреждении «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», который является Республиканским центром огнестрельной травмы.

Аналізу было подвержено 2187 пациентов с открытыми повреждениями конечностей.

Критерии включения в исследование: открытые переломы одной или нескольких длинных трубчатых костей конечности; наличие раны (с повреждением тканей глубже собственной фасции) в проекции конечности; период получения травмы – с 2017 по 2019 г. включительно.

Критерии исключения: закрытые переломы костей конечности; повреждения (раны, открытые

переломы) в проекции кистей, стоп, дистальной трети предплечья и голени (в виду небольшого объема мышц).

С учетом критериев включения отобрано в исследование 245 пациентов. У всех пациентов было диагностировано повреждение мышц конечностей той или иной степени тяжести. Результаты исследования подвергались статистической обработке общепринятыми методами параметрической и непараметрической статистики при помощи программы STATISTICA 10.0. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил  $40,1 \pm 18,8$  лет. Из них пациентов мужского пола было 182 (74,3 %), женского пола – 63 (25,7 %). Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

Как видно из рисунка 1, основная часть пациентов была трудоспособного возраста (181 пациент (73,9 %)), что является подтверждением социальной значимости изучаемой проблемы. Более того наибольшее количество травм приходилось на возрастную группу от 20–39 лет (112 случаев (45,7 %)), которая представляет наиболее трудоспособную часть населения.

Непосредственно скорой медицинской помощью в приемные отделения организаций здравоохранения было доставлено 162 пациента (66,1 %), переведено из других лечебных учреждений – 40 (16,3 %), обратилось самостоятельно – 43 (17,6 %).

Поступление в период первых 6 часов от получения травмы отмечалось в 82,8 % случаев, от 7 до 24 часов – в 3,7 % случаев, позднее 24 часов – в 13,5 % случаев.

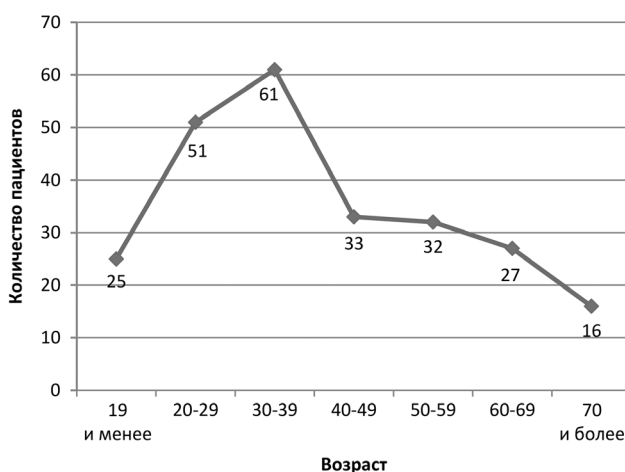


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста

Таблица 1. Количество пациентов в зависимости от причины травмы

| Причина травмы                               | Количество пациентов (абс.) | Количество пациентов (%) |
|----------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Дорожно-транспортная травма V01-99           | 64                          | 26,1                     |
| Падение (с высоты собственного роста) W00-11 | 61                          | 24,9                     |
| Воздействие неживых механических сил W28-W31 | 36                          | 14,7                     |
| Соприкосновение с острым предметом W25-W26   | 29                          | 11,8                     |
| Огнестрельная травма W32-W34, W35-W40        | 18                          | 7,3                      |
| Травма, вызванная режущим инструментом W29   | 17                          | 6,9                      |
| Кататравма W12-W13                           | 16                          | 6,5                      |
| Другие                                       | 4                           | 1,6                      |
| Всего                                        | 245                         | 100,0                    |

В таблице 1 представлены этиологические факторы получения травмы (в соответствии с МКБ-10).

55 пациентов (22,4 %) поступило в стационар в состоянии алкогольного опьянения. Сочетанный характер травмы определялся у 91 пациента (37,1 %).

176 пациентов (71,8 %) получили травмы в результате личной неосторожности, 58 пациентам (23,7 %) травма была нанесена другим лицом, у 11 пациентов (4,5 %) повреждения возникли в результате парасуицида. Производственный характер травмы был выявлен в 6,9 % (17 пациентов), криминальный – в 4,9 % (12 пациентов).

При анализе причин травматизма учитывали уровень энергетического фактора воздействия. Все повреждения были разделены на низкоэнергетические (энергия травмирующего фактора вызывает повреждения в тканях, но не сопровождается общей патологической реакцией организма) и высокоэнергетические (энергия травмирующего фактора вызывает множество повреждений в пределах как одного, так и нескольких органов и систем, с массивным разрушением поврежденных тканей и последующей аутоинтоксикацией с тяжелой реакцией всего организма) [4, 5]. К низкоэнергетическим повреждениям относили травмы, возникшие в результате падения с высоты собственного роста, соприкосновения с острым предметом, режущим инструментом, часть случаев при дорожно-транспортных происшествиях (с учетом анамнеза). Высокоэнергетическими считали повреждения в результате применения огнестрельного оружия, при взрывных травмах, кататравмах, дорожно-транспортных происшествиях (с учетом анамнеза).

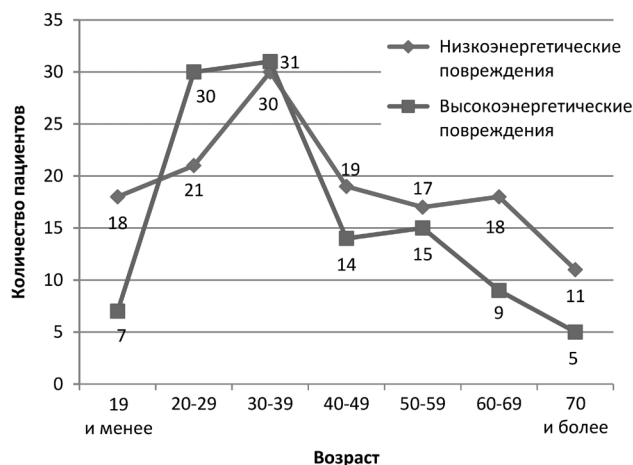


Рисунок 2. Распределение пациентов по возрасту с учетом механизма травмы

Таким образом, низкоэнергетические повреждения определялись в 134 случаях (54,7 %), высокоэнергетические были выявлены в 111 случаях (45,3 %).

Из рисунка 2 видно, что высокоэнергетические повреждения преобладали у лиц молодого возраста.

Открытые переломы длинных трубчатых костей наблюдались в 116 случаях (47,3 %). Количество поврежденных конечностей варьировало от 1 до 4. Повреждения одной конечности наблюдались в 229 случаях (93,5 %), двух конечностей – в 13 случаях (5,3 %), трех – в двух случаях (0,8 %), четырех – в 1 случае (0,4 %).

При этом повреждения нижних конечностей отмечались в 155 случаях, верхних – в 110. Всего было выявлено повреждение 275 сегментов конечностей (рисунок 3).

Анализ диаграммы показывает, что повреждения голени (31,3 %), предплечья (28,36 %) и бедра (28,36 %) встречались примерно в одинаковом проценте случаев. Наименьшее количество повреждений отмечалось в области плеча (12,0 %).

В ходе исследования осуществлялась оценка степени повреждения мышечной ткани. По ана-

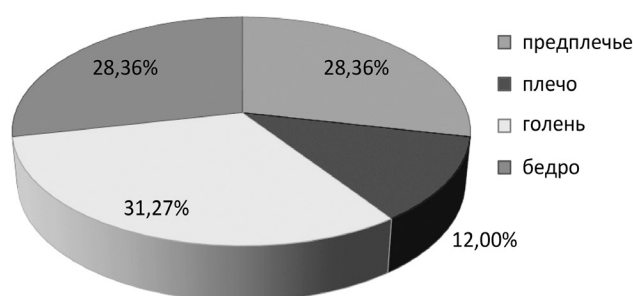


Рисунок 3. Распределение повреждений по сегментам конечности

логии с классификацией AO/ASIF выделяли минимальное, умеренное и выраженное повреждение мышц [1]. Минимальное повреждение мышечной ткани характеризовалось повреждением мышц в пределах одного мышечного футляра. Повреждения в пределах двух мышечных футляров относили к умеренным. Выраженное повреждение мышц характеризовалось разрушением поперечнополосатой мускулатуры в более чем в двух фасциальных футлярах.

Минимальное повреждение встречалось в 91 случае (37,1 %) и чаще наблюдалось при падениях с высоты собственного роста, а также травмах, вызванных острым предметом. Умеренный вид повреждений отмечался в 122 случаях (49,8 %) и был более специфичен для травм, возникших в результате воздействия неживых механических сил. Выраженное повреждение встречалось в 32 случаях (13,1 %) и наиболее часто возникало в результате дорожно-транспортных происшествий, железнодорожной, взрывной и огнестрельной травмы. Таким образом, умеренное повреждение мышечной ткани наблюдалось у большинства пациентов.

Был проведен анализ степени повреждения мышц в зависимости от механизма получения травмы. Для низкоэнергетических травм были более специфичны минимальное и умеренное повреждение мышечной ткани, а также отсутствие выраженных повреждений. При высокоэнергетических травмах умеренные повреждения встречались в 61,3 % случаев, выраженные – в 28,8 % случаев (рисунок 4). Стоит отметить, что все выраженные повреждения мышечной ткани возникали исключительно в результате высокоэнергетической травмы.

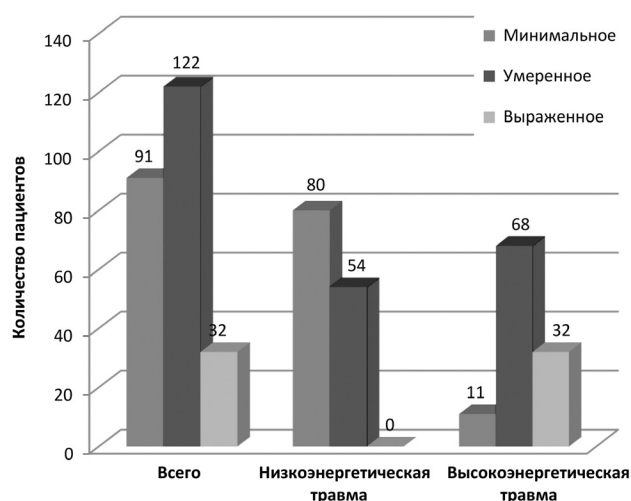


Рисунок 4. Повреждение мышц в зависимости от механизма травмы

Также была произведена оценка результатов в зависимости от степени повреждения мышечной ткани. Минимальные повреждения относили к клинически незначимым, умеренные и выраженные – к клинически значимым повреждениям мышц. Таким образом, клинически значимые повреждения мышц встречались в 154 случаях (62,9 %).

Фасциотомия поврежденного сегмента конечности выполнялась 23 пациентам (9,4 %). При этом необходимость выполнения фасциотомии достоверно была выше у пациентов с клинически значимыми повреждениями мышц ( $\chi^2 = 4,241$ ;  $p = 0,04$ ).

Частота возникших осложнений со стороны мышц также значимо преобладала в группе пациентов с клинически значимыми повреждениями мышц ( $\chi^2 = 5,521$ ;  $p = 0,019$ ).

Сроки лечения варьировали от 1 до 119 суток. Средний срок лечения для пациентов с клинически незначимыми повреждениями мышц составил 6 [4; 12] суток, с клинически значимыми повреждениями мышц – 15 [8; 29] суток. При анализе были выявлены статистически значимые различия в сроках нахождения в стационаре у пациентов в изучаемых группах ( $U = 3653$ ;  $p < 0,001$ ). Данный факт свидетельствует о более тяжелых последствиях при умеренных и выраженных повреждениях мышц, возникающих в организме пострадавшего, и соответственно необходимости более длительного пребывания в лечебном учреждении.

Однако оценка летальности не позволила выявить статистически значимых различий ( $\chi^2 = 1,562$ ;  $p = 0,212$ ). Данный факт был связан с тем, что минимальное повреждение мышц не вызывает выраженных изменений в организме. Смерть пациента наступает в виду развивающихся осложнений.

## Выводы

1. Открытые повреждения крупных сегментов конечностей в 62,9 % случаев сопровождались наличием клинически значимого повреждения мышц.

2. Наличие клинически значимого повреждения мышц не влияет на увеличение показателей летальности, но приводит к значимому повышению числа осложнений, выполнению дополнительных оперативных вмешательств и увеличению продолжительности лечения пациентов. Это требует дополнительного изучения вопросов диагностики и лечения данного вида повреждений.

## Литература

1. Волгас, Д. А., Хардер И. Мягкие ткани в травматологии / Д. А. Волгас. – СПб.: Вассамедиа, 2016. – 319 с.
2. Сергеев, С. В. Ампутации конечностей и протезирование / С. В. Сергеев, Б. Ш. Минасов, Э. А. Риос // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 39–41. – DOI 10.36425/2658-6843-2019-4-39-41.
3. Соколов, В. А. Множественные и сочетанные травмы / В. А. Соколов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
4. Третьяков, А. А. Введение в травматологию: методические рекомендации для врачей травматологов-ортопедов и врачей-хирургов / А. А. Третьяков, В. И. Николаев. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 32 с.
5. Шапкин, Ю. Г. Роль скелетных повреждений в патофизиологии политравмы / Ю. Г. Шапкин, П. А. Селиверстов, Е. А. Скрипаль // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 37–50.
6. Chen, A. T., Vallier H. A. Noncontiguous and open fractures of the lower extremity: epidemiology, complications, and unplanned procedures // Injury. – 2016. 47. (3). 742–747.
7. Chua, W., Murphy D., Siow W. et al. Epidemiological analysis of outcomes in 323 open tibial diaphyseal fractures: a nine-year experience // Singapore Med. J. – 2012. – Vol. 53 (6). – P. 385–389.
8. Court-Brown, C., Honeyman C., Bugler K. et al. The spectrum of open fractures of the foot in adults // Foot Ankle Int. – 2013. – Vol. 34 (3). – P. 323–328.
9. Olesen, U. K., Juul R., Bonde C. T. et al. A review of forty five open tibial fractures covered with free flaps. Analysis of complications, microbiology and prognostic factors // Int. Orthop. – 2015. – Vol. 39 (6). – P. 1159–1166.

## References

1. Volgas, D. A., Harder I. Myagkie tkani v travmatologii / D. A. Volgas. – SPb.: Vassamedia, 2016. – 319 s.
2. Sergeev, S. V. Amputacii konechnostej i protezirovanie / S. V. Sergeev, B. Sh. Minasov, E. A. Rios // Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina, medicinskaya reabilitaciya. – 2019. – T. 4, № 4. – S. 39–41. – DOI: 10.36425/2658-6843-2019-4-39-41.
3. Sokolov, V. A. Mnozhestvennye i sochetannye travmy / V. A. Sokolov. – M.: GEOTAR-Media, 2006. – 512 s.
4. Tret'yakov, A. A. Vvedenie v travmatologiyu: metodicheskie rekomendacii dlya vrachej travmatologov-ortopedov i vrachej-hirurgov / A. A. Tret'yakov, V. I. Nikolaev. – Gomel': GomGMU, 2015. – 32 s.
5. Shapkin, Yu. G. Rol' skeletnyh povrezhdenij v patofiziologii politravmy / Yu. G. Shapkin, P. A. Seliverstov, E. A. Skripal' // Astrahanskij medicinskij zhurnal. – 2017. – T. 12, № 3. – S. 37–50.
6. Chen, A. T., Vallier H. A. Noncontiguous and open fractures of the lower extremity: epidemiology, complications, and unplanned procedures // Injury. – 2016. – Vol. 47 (3). – P. 742–747.
7. Chua, W., Murphy D., Siow W. et al. Epidemiological analysis of outcomes in 323 open tibial diaphyseal fractures: a nine-year experience // Singapore Med. J. – 2012. – Vol. 53 (6). – P. 385–389.
8. Court-Brown, C., Honeyman C., Bugler K. et al. The spectrum of open fractures of the foot in adults // Foot Ankle Int. – 2013. – Vol. 34 (3). – P. 323–328.
9. Olesen, U. K., Juul R., Bonde C. T. et al. A review of forty five open tibial fractures covered with free flaps. Analysis of complications, microbiology and prognostic factors // Int. Orthop. – 2015. – Vol. 39 (6). – P. 1159–1166.

Поступила 03.02.2022 г.

А. С. Ластовка, Е. А. Лабонарская

## МОДЕЛИРОВАНИЕ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТВЕРДОГО НЁБА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Рассмотрен вопрос выбора оптимального лабораторного животного для моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба. Установлено, что оптимальным лабораторным животным для экспериментального моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба является кролик. Разработана и описана методика операции моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба. Для эксперимента в качестве моделей использовали 10 кроликов породы «Шиншилла». Моделирование раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба выполняли под общим обезболиванием путем формирования двух симметричных дефектов слизистой оболочки твердого неба на всю толщину до кости заданной геометрической формы и заданных размеров с использованием модифицированного ручного инструмента. Разработанный метод моделирования одинаковых раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба позволяет изучать течение раневого процесса при использовании различных методов лечения в идентичных условиях на одном животном и провести объективную математическую оценку процесса заживления раневых поверхностей в сравнительном аспекте.

**Ключевые слова:** моделирование раневых дефектов, дефекты слизистой оболочки твердого неба, лабораторные животные, экспериментальная модель.

A. S. Lastovka, E. A. Labonarskaya

## MODELING OF WOUND DEFECTS OF THE MUCOSA OF THE HARD PALATE IN THE EXPERIMENT

The issue of choosing the optimal laboratory animal for modeling wound defects of the mucous membrane of the hard palate is considered. It has been established that the rabbit is the optimal laboratory animal for experimental modeling of wound defects in the mucous membrane of the hard palate. A technique for the operation of modeling wound defects of the mucous membrane of the hard palate has been developed and described. For the experiment, 10 Chinshila rabbits were used as models. Modeling of wound defects of the mucous membrane of the hard palate was performed under general anesthesia by the formation of two symmetrical defects of the mucous membrane of the hard palate for the entire thickness to the bone of a given geometric shape and specified dimensions using a modified manual instrument. The developed method for simulating the same wound defects of the mucous membrane of the hard palate makes it possible to study the course of the wound process using different methods of treatment in identical conditions on one animal and to conduct an objective mathematical assessment of the healing process of wound surfaces in a comparative aspect.

**Key words:** modeling of wound defects, defects of the mucous membrane of the hard palate, laboratory animals, experimental model.

Проблема лечения раневых дефектов мягких тканей, особенно ран, заживающих вторичным натяжением, не теряет своей актуальности и на сегодняшний день. Современные исследования направлены на изучение особенностей регенерации поврежденных тканей, поиск оптимальных способов закрытия раневого дефекта и ускорения течения раневого процесса. Несостоятельность традиционных методов лечения ра-

невых дефектов слизистой оболочки твердого неба, заживающих вторичным натяжением, по мнению ряда авторов, обусловлена дискомфортом и болезненностью для пациента, возможностью развития осложнений в виде бактериального инфицирования, кровотечения и формирования послеоперационных рубцов [1, 2].

Для исследования процессов заживления с применением различных методов лечения используют

моделирование патологического процесса у экспериментальных животных, которое дает возможность оценить эффективность такого лечения в сравнительном аспекте [1–6].

Успешное решение задач эксперимента во многом зависит от правильного выбора лабораторного животного, а также от адекватной методики моделирования изучаемого патологического процесса [7–9].

В современной специальной литературе описывается моделирование раны на небе мелких видов животных: собак [3], крыс [4–6], морских свинок и кроликов [2].

Выбор вида животного в большинстве случаев определяется следующими критериями [10]:

- анатомическое, физиологическое и генетическое сходство с людьми;
- удобством работы с животным (отсутствие агрессивности, удобный доступ к изучаемой области, простота ухода за животным);
- легкий подбор особей одной породы;
- быстрое воспроизводство потомства.

Для переноса экспериментальных данных с модели (имитатора) на человека необходимо соблюдение принципа воспроизводимости, т. е. сходства морфофизиологических характеристик у человека и выбранного животного, подобие симптомов моделируемого процесса [7].

Так согласно литературным данным слизистая оболочка полости рта собаки имеет наибольшее гистологическое и физиологическое сходство с тканями человека и может применяться в качестве экспериментальной модели [11], эпителий кролика – является промежуточным вариантом [13], образцы тканей слизистой оболочки крысы, морской свинки имеют скромное или ограниченное гистологическое сходство с тканями человека [11, 12].

Согласно литературным данным часть исследователей моделирует один раневой дефект на слизистой оболочке твердого неба у экспериментального животного с определенным методом лечения и выделяет несколько групп животных для сравнительной характеристики методик [3–6]. Другие авторы прибегают к моделированию нескольких ран с различными методами лечения у одного и того же животного, имеющего большую площадь твердого неба [2, 14], тем самым достигают идентичных условий и сокращают количество использованных животных в эксперименте.

**Цель:** Выбрать оптимальное экспериментальное животное для моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба и разработать методику операции, дающую возможность проведения объективной оценки эффективности лечения различными методами в сравнительном аспекте.

#### Методы исследования

Исследование проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории Белорусского государственного медицинского университета в стандартных усло-

виях вивария. При проведении экспериментальных исследований руководствовались инструкцией Министерства здравоохранения Республики

Беларусь 1.11.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ»; методическими указаниями «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств» (Руководящий нормативный документ РД-126-91. М., 1992); ТПК 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика» (утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008 г.).

В результате проведенного анализа, в качестве экспериментального лабораторного животного для моделирования раневых дефектов твердого неба был выбран кролик. Экспериментальную группу составили 10 кроликов породы «Шиншилла», массой  $3500 \pm 500$  г. Перед проведением эксперимента оценивали внешний вид животного и поведение, физиологическую окраску видимых слизистых оболочек, проводили контрольное взвешивание.

При построении предложенной нами модели эксперимента мы опирались на анализ литературы, описывающий моделирование раны в области твердого неба у мелких видов животных [2, 14], и соблюдение принципа уменьшения по концепции «трех R» (использование минимального количества животных) [7].

Предложенный способ моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба проводился под общим обезболиванием (30 мг/кг тиопентал натрия, внутривенно) путем формирования двух симметричных дефектов слизистой оболочки твердого неба на всю толщину до кости округлой формы с использованием модифицированного ручного инструмента (патент на полезную модель Республики Беларусь № 12867 от 01.02.2022).

Данное устройство представляет собой инструмент, выполненный из стальной трубчатой заготовки «Г» образной формы, на медиальном конце, которого имеется отверстие для размещения пальца экспериментатора (1), а на дистальном конце содержится рабочая часть с круговой режущей кромкой (2), предназначен для моделирования экспериментальной раны на слизистой оболочке свода твердого неба у лабораторного животного (рис. 1).

Методика моделирования заключается в следующем: после стандартной обработки операционного поля устройство (1) надеваем на палец экспериментатора, вводим в открытую ротовую полость экспериментального животного, рабочую часть (2) с круговой режущей кромкой подносим к слизистой оболочке в месте предполагаемой раны; установив инструмент в заданную анато-топографическую зону, экспериментатор пальцем надавливает на рабочую часть (2) инструмента с круговой режущей кромкой и перфорирует слизисто-надкостничный лоскут на всю глубину до кости по всему периметру режущей кромки

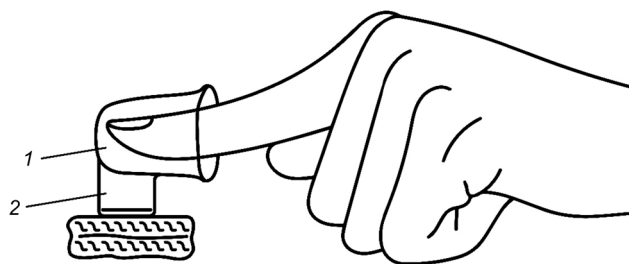


Рис. 1. Устройство для моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба у лабораторного животного

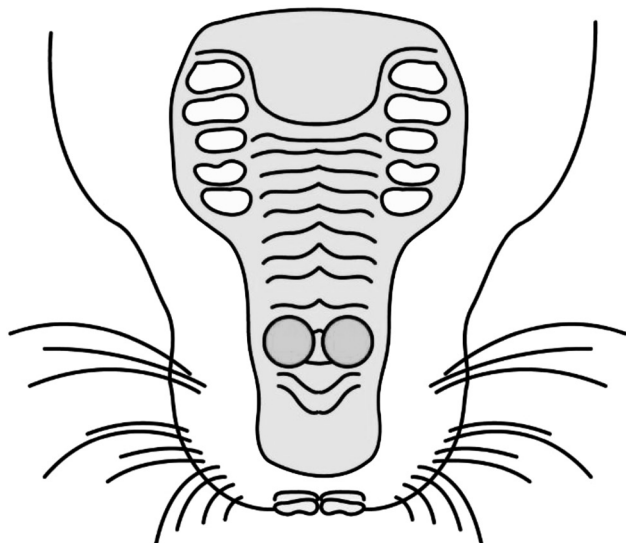


Рис. 2. Созданные идентичные раневые дефекты слизистой оболочки твердого неба

равномерно; далее инструмент осторожно извлекаем из полости рта, с помощью прямого распатора удаляем образовавшийся сегмент слизистой оболочки.

Таким образом, получаем два идентичных раневых дефекта заданной геометрической формы и заданных размеров (рис. 2). Моделирование двух одинаковых раневых дефектов проводилось с целью возможности дальнейшего изучения течения раневого процесса при использовании различных методов лечения на одном животном.

Животные содержались в соответствии с нормативами индивидуального размещения [15]. При динамическом

наблюдении отмечалось заживление раневых дефектов вторичным натяжением у всех экспериментальных животных на 18–21 сутки с момента операции с формированием грубых послеоперационных рубцов.

### Результаты

В таблице 1 представлена полученная нами сравнительная характеристика различных видов животных, используемых для экспериментального моделирования раневых дефектов на твердом небе.

В результате проведенного анализа мы пришли к выводу, что оптимальным лабораторным животным для экспериментального моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба является кролик. Данный вид мелких лабораторных животных доступен для эксперимента, т. к. имеет относительно небольшую стоимость и легкий подбор идентичных особей одной породы; обладает большой площадью твердого неба, по сравнению с другими грызунами, что позволяет моделировать нескольких ран с различными методами лечения у одного и того же животного; соответствует принципу воспроизводимости, т. к. имеет высокое анатомическое и гистологическое сходство с тканями человека.

Предложенный нами метод моделирования позволяет сформировать относительно одинаковые раневые дефекты на слизистой оболочке твердого неба экспериментального животного заданной геометрической формы и заданных размеров. И предполагает сохранность анатомической целостности небного шва, что обеспечивает относительную изоляцию раневых дефектов друг от друга и исключает взаимное влияние на процесс заживления операционных ран.

Это достигается путем использования оригинального устройства, конструкция которого дает возможность четко позиционировать расположение экспериментальных ран в зоне ограниченного операционного поля полости рта лабораторного животного, что позволяет моделировать раны с четкими контурами и одинаковым диаметром, снижает риск возникновения травмы окружающих тканей и послеоперационных осложнений (рис. 2).

Таблица 1. Характеристика животных, используемых для экспериментального моделирования раневых дефектов на твердом небе

| Вид животного | Крысы                                                                                                                                       | Морские свинки                                                                                                                              | Кролики                                                                                                                                                  | Собаки                                                                           |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Преимущества  | Быстрое воспроизводство потомства. Легко подобрать особей одной породы                                                                      | Быстрое воспроизводство потомства. Легко подобрать особей одной породы                                                                      | Относительно быстрое воспроизводство потомства. Легко подобрать особей одной породы. Высокое гистологическое и анатомическое сходство с тканями человека | Высокое гистологическое и анатомическое сходство с тканями человека              |
| Недостатки    | Ограниченное гистологическое и анатомическое сходство с тканями человека<br>Неудобством работы с животным (Маленький объем ротовой полости) | Ограниченное гистологическое и анатомическое сходство с тканями человека<br>Неудобством работы с животным (Маленький объем ротовой полости) | Сложное анатомическое строение: поверхностное расположение крупных сосудов, тонкостенное строение костей лицевого скелета                                | Длительное воспроизводство потомства.<br>Трудность подобрать особей одной породы |

Моделирование двух идентичных раневых дефектов дает возможность изучения течения раневого процесса при использовании различных методов лечения в одинаковых условиях на одном животном, а заданная геометрическая форма и заданные размеры этих дефектов позволяют провести математический расчет и объективизировать мониторинг регенерации раневых поверхностей в сравнительном аспекте.

## Выводы

1. Оптимальным лабораторным животным для экспериментального моделирования раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба является кролик.
2. Предложенный метод моделирования позволяет сформировать относительно одинаковые раневые дефекты заданной геометрической формы и размера на слизистой оболочке твердого неба экспериментального животного.
3. Сохранность анатомической целостности нёбного шва обеспечивает относительную изоляцию раневых дефектов друг от друга и исключает взаимное влияние на процесс заживления операционных ран.
4. Разработанный нами способ моделирования двух одинаковых раневых дефектов слизистой оболочки твердого неба позволяет изучать течение раневого процесса при использовании различных методов лечения в идентичных условиях на одном животном и провести объективную математическую оценку процесса заживления раневых поверхностей в сравнительном аспекте.

## Литература

1. *Palatal wound healing using a xenogeneic collagen matrix – histological outcomes of a randomized controlled clinical trial* / D. S. Thoma [et al.] // J Clin Periodontol. – 2016. – P. 1124–1131.
2. *Полимерная фосфолипидная матрица для закрытия открытых ран на слизистой оболочке полости рта* / Д. А. Рябова, [и др.]. – М.: СТМ, 2016. – Т. 8, № 1. – С. 55–63.
3. *Bishara, S. E. Effects of a fibrin-sealant wound dressing on the healing of full-thickness wounds of the hard palate: preliminary report* / S. E. Bishara, D. L. Zeitler, C. R. Kremenak // Cleft Palate J. – 1986. – Vol. 23(2). – P. 144–152.
4. *Naofumi, Tamaki. Hydrogen-Rich Water Intake Accelerates Oral Palatal Wound Healing via Activation of the Nrf2/Antioxidant Defense Pathways in a Rat Model* / Naofumi Tamaki, Rita Cristina Orihuela-Campos, Makoto Fukui, Hiro-O Ito // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2016. – Art. 5679040.
5. *Yang, L. Social isolation impairs oral palatal wound healing in sprague-dawley rats: a role for miR-29 and miR-203 via VEGF suppression* / L. Yang, C. G. Engeland, B. Cheng. – USA: PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 8. – Art. ID e72359.
6. *Topical application of the lectin Artin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF-beta and VEGF production* / Y. J. Kim [et al.] // Wound Repair and Regeneration. – 2013. – Vol. 21, № 3. – P. 456–463.
7. *Экспериментальное моделирование в современной раневой баллистике* / А. В. Денисов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 2 (62). – С. 144–149.
8. *Engineered in vitro disease models* / Kambez H. Benam [et al.] // Annu. Rev. Pathol. – 2015. – № 10. – P. 195–262.
9. *Tissue-engineered disease models* / Published online: Nat. Biomed. Eng. – 2018. – № 12. – P. 879–880.
10. *Bryda, E. C. The Mighty Mouse: The Impact of Rodents on Advances in Biomedical Research* / E. C. Bryda. – St. Louis. MO: Mo. Med. – 2013. – Vol. 110(3). – P. 207–211.

11. *Histological features of oral epithelium in seven animal species: As a reference for selecting animal models* / Guoliang Sa [et al.] // Eur. J. Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 81. – P. 10–17.
12. *Dannan, A. Animal Models in Periodontal Research: A Mini-Review of the Literature* / A. Dannan, F. Alkattan // The Internet Journal of Veterinary Medicine. – 2007. – Vol. 5, № 1.
13. *Significantly different proliferative potential of oral mucosal epithelial cells between six animal species* / M. Kondo [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2014. – Vol. 102. – P. 1829–1837.
14. *Bismuth subgallate as a topical haemostatic agent at the palatal wounds: a histologic study in dogs* / S. H. Kim [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012. – Vol. 41(2). – P. 239–243.
15. *Санитарные правила и нормы 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев): приняты постановлением Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь от 31.10.2006 г. № 131.* – Минск: М-во здравоохранения Республики Беларусь, 2006. – 2 с.

## References

1. *Palatal wound healing using a xenogeneic collagen matrix – histological outcomes of a randomized controlled clinical trial* / D. S. Thoma [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2016. – P. 1124–1131.
2. *Polimernaya fosfolipidnaya matricza dlya zakry'tiya otkry'ty'kh ran na slizistoy obolochke polosti rta* / D. A. Ryabova [et al.]. – M.: STM, 2016. – T. 8, № 1. – S. 55–63.
3. *Bishara, S. E. Effects of a fibrin-sealant wound dressing on the healing of full-thickness wounds of the hard palate: preliminary report* / S. E. Bishara, D. L. Zeitler, C. R. Kremenak // Cleft Palate J. – 1986. – Vol. 23(2). – P. 144–152.
4. *Naofumi Tamaki Hydrogen-Rich Water Intake Accelerates Oral Palatal Wound Healing via Activation of the Nrf2/Antioxidant Defense Pathways in a Rat Model* / Naofumi Tamaki, Rita Cristina Orihuela-Campos, Makoto Fukui, Hiro-O Ito // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2016. – Art. 5679040.
5. *Yang, L. Social isolation impairs oral palatal wound healing in sprague-dawley rats: a role for miR-29 and miR-203 via VEGF suppression* / L. Yang, C. G. Engeland, B. Cheng. – USA: PLoS ONE, 2013. – Vol. 8, № 8. – Art. ID e72359.
6. *Topical application of the lectin Artin M accelerates wound healing in rat oral mucosa by enhancing TGF-beta and VEGF production* / Y. J. Kim [et al.] // Wound Repair and Regeneration. – 2013. – Vol. 21, № 3. – P. 456–463.
7. *E'ksperimental'noe modelirovanie v sovremennoj ranевой ballistike* / A. V. Denisov [et al.] // Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. – 2018. – № 2 (62). – С. 144–149.
8. *Engineered in vitro disease models* / Kambez H. Benam [et al.] // Annu. Rev. Pathol. – 2015. – Vol. 10. – P. 195–262.
9. *Tissue-engineered disease models* / Published online: Nat. Biomed. Eng. – 2018. – Vol. 12. – P. 879–880.
10. *Bryda, E. C. The Mighty Mouse: The Impact of Rodents on Advances in Biomedical Research* / E. C. Bryda. – St. Louis. MO: Mo. Med., 2013. – Vol. 110(3). – P. 207–211.
11. *Histological features of oral epithelium in seven animal species: As a reference for selecting animal models* / Guoliang Sa [et al.] // Eur. J. Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 81. – P. 10–17.
12. *Dannan, A. Animal Models in Periodontal Research: A Mini-Review of the Literature* / A. Dannan, F. Alkattan // The Internet Journal of Veterinary Medicine. – 2007. – Vol. 5, № 1.
13. *Significantly different proliferative potential of oral mucosal epithelial cells between six animal species* / M. Kondo [et al.] // Published online: J. Biomed. Mater. Res. – 2014. – Vol. 102. – P. 1829–1837.
14. *Bismuth subgallate as a topical haemostatic agent at the palatal wounds: a histologic study in dogs* / S. H. Kim [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2012. – Vol. 41(2). – P. 239–243.
15. *Sanitarny'e pravila i normy` 2.1.2.12-18-2006 «Ustrojstvo, oborudovanie i soderzhanie e'ksperimental'no-biologicheskikh kliniki (vivarijev): prinyaty` postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Respubliki Belarus` ot 31.10.2006 g. № 131.* – Minsk: Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Belarus`, 2006.

Поступила 04.02.2022 г.

В. Н. Сидоренко<sup>1</sup>, И. С. Кухта<sup>2</sup>, Е. О. Барановская<sup>2</sup>,  
Я. Б. Станкевич<sup>2</sup>, А. В. Годяева<sup>2</sup>, А. А. Будкина<sup>1</sup>

## НЕДОСТАТОЧНЫЙ РОСТ ПЛОДА: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

УО «Белорусский государственный медицинский университет,  
г. Минск»<sup>1</sup>

УЗ «5-я городская клиническая больница, г. Минск»<sup>2</sup>

*В статье представлены собственные данные и обобщены данные литературы, касающиеся причин, методов диагностики и лечения задержки роста плода. Хроническая фетоплацентарная недостаточность и задержка роста плода являются актуальными акушерскими проблемами, требующими тщательного подхода к диагностике, динамике наблюдения, лечению и принятию коллегиального решения для выбора стратегии о методе и сроке родоразрешения. Согласно мнению отечественных и зарубежных исследователей, ЗРП диагностируют на основании снижения массы тела конкретного плода по сравнению со среднестатистической массой, соответствующей данному сроку беременности. Проведен сравнительный анализ достоверности диагнозов хронической фетоплацентарной недостаточности и задержки роста плода на амбулаторном и стационарном этапах. Показано, что внедрение в клиническую практику шкалы INTERGROWTH-21st позволяет не только своевременно диагностировать задержку развития плода, но и в определенной степени снизить частоту необоснованного выставления диагноза ЗРП и связанного с ним досрочного оперативного родоразрешения.*

**Ключевые слова:** беременность, задержка роста плода, хроническая фетоплацентарная недостаточность, шкала INTERGROWTH-21<sup>st</sup>.

V. N. Sidorenko, I. S. Kuchta, E. O. Baranovskaya, Y. B. Stankevich,  
A. V. Godyaeva, A. A. Budkina

## INSUFFICIENT GROWTH OF THE FETUS: MODERN POSSIBILITIES OF PRENATAL DIAGNOSTICS IN THE PRACTICE OF AN OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST

*The article presents its own data and summarizes the literature data concerning the causes, methods of diagnosis and treatment of fetal growth restriction. Chronic placental insufficiency and fetal growth restriction are relevant obstetric problems that require a careful approach to diagnosis, follow-up dynamics, treatment and collegial resolution for choosing a strategy for the method and timing of delivery. According to the opinion of researchers, IGR is diagnosed on the basis of a decrease in the body weight of a particular fetus in comparison to the average weight corresponding to the gestational age. A comparative analysis of the reliability of diagnoses of chronic placental insufficiency and fetal growth restriction at the outpatient and inpatient clinics was carried out. It has been shown that the introduction of the INTERGROWTH-21st scale into the clinical practice allows not only to punctually diagnose fetal growth restriction, but also to a certain extent reduce the frequency of unjustified diagnosis of IGR and associated with it early operative delivery.*

**Key words:** pregnancy, fetal growth restriction, chronic placental insufficiency, INTERGROWTH-21<sup>st</sup> scale.

**С**индром задержки роста плода (СЗРП) является одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности, риска внезапной младенческой смертности во всем мире, представляя проблему для глобального здравоохранения [1].

Нарушение роста плода напрямую коррелирует с увеличением риска перинатальной смертности и заболеваемости, а также с частотой долгосрочных неблагоприятных последствий для новорождённых. В соответствии с показателями статистики Всемирной организации здравоохранения, число новорожденных с синдромом задержки роста плода варьирует в диапазоне от 31,1 % в странах Центральной Азии до 6,5 % в развитых странах Европы. В США ЗРП отмечается в 10–15 % родов, при этом признаки перинатальной гипоксии встречаются у 30 % детей с диагнозом ЗРП. В России этот синдром отмечается с частотой 2,4–17 % случаев по данным разных авторов [2]. ЗРП занимает второе место после преждевременных родов среди причин рождения детей с маленьким весом [3]. Дети с диагнозом ЗРП составляют 30,1 % от числа недоношенных новорожденных, из которых около 23 % – дети с очень низкой массой тела и около 38 % – с экстремально низкой массой тела [4]. В структуре перинатальной смертности 20 % занимают случаи ЗРП, которые не были своевременно диагностированы.

В целом, плоды с задержкой роста имеют более высокий уровень патологических состояний перинатального возраста, тяжелых психоневрологических поражений и повышенного риска соматических заболеваний в зрелом возрасте, таких как артериальная гипертензия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет второго типа, ишемическая болезнь сердца и инсульт [5].

Пrenатальное распознавание задержки роста плода (ЗРП) является ключом к предотвращению антенатальной гибели, которая до 30 % случаев связана с ЗРП или маловесными для гестационного возраста плодами (МГВП) в конце III триместра.

«Малый для гестационного возраста плод» – группа плодов с размерами ниже предопределённого порогового значения для соответствующего гестационного возраста, но низким риском перинатальных осложнений. В свою очередь, задержка роста плода – это состояние, которое зачастую определяется, как неспособность плода достичь свою генетически запрограммированную способность к росту. Основное различие между МГВП и ЗРП заключается в том, что маловесный плод может быть небольшим, но не подвергаться повышенному риску неблагоприятных перинатальных исходов, в то время как плод с размерами выше 10-го перцентиля может иметь ЗРП и подвергаться повышенному риску неблагоприятных перинатальных и отдаленных исходов. Плоды

с массой тела при рождении ниже 10-го перцентиля подвержены повышенному риску мертворождения и перинатальной смертности, а плоды с массой тела при рождении ниже 3-го перцентиля подвержены наибольшему риску [5].

Некоторые младенцы с СЗРП относятся к категории малого гестационного возраста, в то время как 50–70 % МГВ плодов являются конституционально маленькими и рост плода соответствует материнским размерам и этнической принадлежности.

Чтобы различить МГВП и ЗРП в случаях, когда размер плода ниже 10-го перцентиля, требуются дополнительные биофизические параметры: оценка скорости роста плода, использование индивидуальных графиков роста, доплеровская оценка плацентарного и плодового кровообращения, использование биомаркеров.

Согласно мнению отечественных и зарубежных исследователей, СЗРП диагностируют на основании снижения массы тела конкретного плода по сравнению со среднестатистической массой, соответствующей данному сроку беременности [6].

На данный момент факторами риска возникновения СЗРП считаются: материнские факторы, к которым относятся хроническая артериальная гипертензия или артериальная гипертензия, ассоциированная с беременностью, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, заболевания легких, анемия, хроническая почечная недостаточность, антифосфолипидный синдром, недостаточное питание и вредные привычки; плодовые факторы, включающие в себя генетические заболевания, врожденные пороки развития, внутриутробную инфекцию, многоплодную беременность; плацентарные факторы, такие как плацентарная недостаточность и инфаркт плаценты [7]. Плохое питание, отсутствие должной медицинской помощи являются предрасполагающими факторами к увеличению частоты СЗРП.

В исследованиях, изучающих влияние курения и употребления алкоголя на развитие СЗРП, выявлено, что курение увеличивает риск данной патологии в 3,5 раза по сравнению с некурящими. У женщин, выкуривающих до 15 сигарет в день в течение всего срока беременности, особенно в III триместре, риск рождения ребенка с диагнозом ЗРП увеличивается до 16 % [8]. Вместе с тем исследование показало, что масса плода у женщины, бросившей курить до 16 недель беременности, практически равна массе ребенка, родившегося у никогда не курившей женщины [9].

Плодовые факторы, в частности, генетические аномалии, составляют 5–20 % случаев СЗРП. Хромосомные аномалии, такие как трисомия по 21, 18, 13 и 16-й хромосомам, ассоциированы с развитием СЗРП [10]. Инфекция является причиной СЗРП

в 5 % случаев, при этом чаще всего причиной ЗРП являются вирусные (краснуха, цитомегаловирус, герпес, ВИЧ) и паразитарные заболевания (малярия). Бактериальные инфекции редко ассоциируются с ЗРП, хотя случаи ЗРП описаны при туберкулезе и хламидиозе.

Важнейшими гуморальными факторами, влияющими на рост и развитие плода, являются, например, гормоны роста и инсулин [11]. К числу факторов, вызывающих нарушение нормального роста и развития плода, относится недостаточная продукция факторов роста или недостаточность специфических рецепторов.

В 2005 г. было проведено исследование 4390 женщин с одноплодной беременностью на сроке 11–13 недель гестации, которое подтвердило, что низкий уровень протеина А, ассоциированного с беременностью (РАРП-А) – предиктор неблагоприятного исхода беременности [12]. Низкий уровень РАРП-А был также назван «предсказателем» развития ЗРП в 2009 г. [13].

*Диагностика синдрома задержки роста плода.* Рост плода – это динамичный процесс, требующий непрерывного наблюдения за его размером в течение всего срока гестации.

Размер плода определяется при измерении в ходе ультразвукового исследования окружности головы (ОГ), бипариетального размера головы (БПР), окружности живота (ОЖ), длины бедренной кости (ДБ) и предполагаемой массы плода (ПМП), вычисляемой по различным формулам. Выявление ЗРП часто бывает затруднительным, поскольку рост плода не может быть оценен при однократном измерении его размеров, а потенциал роста является понятием гипотетическим.

*Физикальное обследование.* Рекомендовано измерение высоты стояния дна матки (ВДМ) с последующим использованием специальных таблиц роста в качестве первого уровня скрининговой диагностики ЗРП, несмотря на его ограниченную информативность. Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность, определение массо-ростовых показателей ВДМ является единственным общедоступным методом рутинного физикального обследования. Рекомендовано измерять ВДМ с 22 недель и вносить данные в индивидуальные графики – *гравидограммы*, применяя правило Макдональда, когда высота стояния дна матки меньше, чем на  $\geq 3$  см соответствующего срока беременности в неделях. Измерение ВДМ с 22 недель может способствовать своевременному выявлению МГВ, поскольку отставание роста может появиться в любой срок гестации. ВДМ, не соответствующая сроку беременности, также может быть выявлена у беременных с повышенной массой тела (ИМТ  $> 35$ ), при наличии миомы матки больших раз-

меров, при этом необходимо направить пациентку на дополнительное ультразвуковое исследование. При этом беременным, включенным в группу высокого риска, рекомендовано проведение УЗИ плода в 30–34 недели беременности с целью своевременной диагностики ЗРП.

В ситуации, когда ВДМ на 3 см меньше соответствующего срока беременности в неделях, рекомендовано УЗИ плода с оценкой объема околоплодных вод после 26 недель. При проведении УЗИ плода обязательно проводить оценку ОЖ, ОГ, БПД, ДБ, ПМП, измерение максимального вертикального кармана (МВК) амниотической жидкости. Маловодие устанавливается при значениях МВК жидкости менее 2 см и значениях индекса амниотической жидкости менее 5 см. В проколе УЗИ должен быть указан процентиль ПМП, при этом в 95 % возможно отклонение (ошибка расчета) ПМП до 20 % от массы тела при рождении.

Не стоит устанавливать диагноз ЗРП на основании только одного размера плода, если ОЖ или ПМП не ниже 3-го процентиля. При постановке диагноза ЗРП или МГВ следует направлять беременную пациентку на УЗИ плода каждые 2 недели до родоразрешения с целью динамического контроля за ростом плода [14].

В настоящее время для оценки отклонений в физическом развитии родившегося ребенка используют шкалы INTERGROWTH-21st [15] и центильные таблицы ВОЗ. На сегодняшний день проведено большое международное, многонациональное, мультиэтническое проспективное исследование роста и развития плода и новорожденного в рамках проекта INTERGROWTH-21st, который включает в себя три крупных исследования: продольное исследование роста плода (ПИРП), перекрестное исследование новорожденного (ПИН), послеродовое когортное исследование новорожденных (ПКИН). Основным выводом проекта INTERGROWTH-21st состоит в том, что показатели продольного роста скелета плода и роста новорожденного поразительно схожи во всем мире при условии, что здоровье матери, социальные условия и питание являются оптимальными и женщины имеют доступ к медицинской помощи при беременности и в родах. Центильные значения ВОЗ более чувствительны для выявления плодов малых для гестационного возраста, все последние публикации рекомендуют использовать значения ВОЗ, если нет доступа к кастомизированным значениям.

*Скорость роста плода.* Есть несколько методов для оценки скорости роста плода, включая использование продольных графиков роста, оценку отклонений от графиков скорости роста и индивидуальную оценку роста. За снижение скорости роста обычно принимается падение между последовательными

ми ультразвуковыми сканированиями на >50 процентилей для ОЖ или чаще ПМП.

**Индивидуальные графики роста.** В индивидуальных диаграммах вес и рост плода корректируется с учетом показателей, которые, как известно, влияют на размер плода. Сюда могут входить рост, вес, возраст, пол, а также этническая принадлежность матери.

Одним из наиболее достоверных методов диагностики задержки роста плода является доплерометрия маточно-плацентарного кровотока с оценкой его в маточных и пупочных артериях. Маточно-плацентарная недостаточность предположительно опосредована дезадаптацией спиральных артерий и изменениями в сосудистом русле ворсинок. Со стороны плода доплерометрия позволяет оценить кровоток в средней мозговой артерии (СМА) и венозном протоке и определить возможное прогрессирование гипоксии. Считается, что недостаточная физиологическая трансформация маточных артерий из сосудов с высоким сопротивлением в сосуды с низким сопротивлением отражает неадекватную трофобластическую инвазию спиральных артерий с сохранением высокорезистентного кровообращения. Сохранение высокого показателя среднего пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий (выше 95-го перцентиля) связано с плацентарной недостаточностью и нарушением материнского кровообращения плаценты [16]. Постепенно увеличивающийся ПИ в пупочных артериях соответствует прогрессивному уменьшению площади плацентарной поверхности, доступной для газового и питательного обмена, и повышению устойчивости плода к постнагрузке и связан с сосудистой недостаточностью плаценты, что проявляется отсутствующим, а в конечной стадии – реверсным конечно-диастолическим кровотоком в артериях пуповины [17]. Изменения формы волны скорости потока в венозном протоке, представленные отсутствующей или «реверсной» А-волной, вызваны прогрессирующей дилатацией перешейка венозного протока с целью увеличения кровотока в направлении к сердцу для компенсации крайне тяжелой кислородной недостаточности [18].

Рекомендовано направлять беременную пациентку из группы высокого риска по ЗРП на ультразвуковую доплерографию в объеме определения ПИ в артерии пуповины и маточных артерий во втором (при сроках 18–20+6 недель) и в третьем триместрах беременности (при сроке 30–34 недели) с целью своевременной диагностики нарушения кровотока. С диагнозом МГВ рекомендовано направлять беременную пациентку на ультразвуковую доплерографию в объеме определения ПИ в артерии пуповины и маточных артерий каждые 2 недели до 32 недель беременности для своевременного выявления ЗРП. После 32 недель беременности у пациенток с МГВ

плодом и нарушением ПИ в маточной артерии имеется риск развития ЗРП.

**Кардиотокография плода.** При подозрении на ЗРП или МГВ показано направлять беременную пациентку на КТГ плода с 28 недель беременности. Несмотря на высокую частоту ложноположительных результатов в прогнозировании неблагоприятного состояния плода, КТГ плода является ценным методом диагностики острых гипоксических состояний. Патологическими показателями КТГ являются STV < 2,6 мс независимо от срока беременности и STV < 3 мс в сроке 29 и более недель, а также спонтанные повторные децелерации.

**Биофизический профиль.** Подсчет баллов БПП состоит из комбинированной оценки тонуса плода, двигательной активности, дыхательных эпизодов, объема амниотической жидкости и частоты сердечных сокращений. БПП может предсказать уровень рН крови плода, а также предполагаемый перинатальный исход. Наблюдается взаимосвязь между измененным показателем БПП и рН плода на всех сроках беременности [19].

Следует отметить, что одного измерения плода недостаточно для определения ЗРП, если только ОЖ или ПВП не ниже 3-го перцентиля. При снижении скорости роста плода, т. е. при падении ОЖ или ПВП > 2 квартилей или >50 перцентиля, следует иметь в виду возможную ЗРП. Допплерометрия маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения может использоваться для различия МГВП и ЗРП. Только комплексная оценка рекомендуется для обследования беременных с подозрением на ЗРП.

В зависимости от начала манифестации различают 2 основных фенотипа ЗРП: *ранний* (при постановке диагноза до 32 недель беременности) и *поздний* (при постановке диагноза после 32 недель беременности), которые значительно различаются, в первую очередь, по прогнозу для плода. Стоит отметить, что использовавшиеся ранее термины «симметричная форма задержки роста» и «асимметричная форма» более не рекомендуются к использованию в клинической практике [14]. В настоящее время в клинической практике повсеместно используются наиболее признанные критерии, разработанные международным консенсусом, достигнутом в рамках протокола Delphi [20].

Ранняя форма ЗРП тесно связана с недостаточной перфузией сосудов плаценты, характеризующейся аномальной трансформацией спиральных артерий, патологическими особенностями ворсинок плаценты и мультифокальным инфарктом плаценты. Эти признаки заболевания приводят к так называемой «плацентарной недостаточности» и составляют наиболее частую причину для опосредованной плацентой ЗРП. Допплеровские нарушения кровотока в маточной

Таблица 1. Критерии диагностики задержки плода с ранним и поздним началом на основе критериев международного консенсуса Delphi

|                        | Ранняя ЗРП                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Поздняя ЗРП                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        | Диагноз установлен впервые до 32 недель беременности при отсутствии врожденных аномалий                                                                                                                                                                                                                                                                      | Диагноз впервые установлен в сроке $\geq 32$ недель беременности при отсутствии врожденных аномалий                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Абсолютные критерии    | Окружность живота и/или предполагаемая масса плода $< 3$ процентиля или нулевой диастолический кровоток в артериях пуповины                                                                                                                                                                                                                                  | Окружность живота и/или предполагаемая масса плода $< 3$ -го процентиля                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Относительные критерии | <ul style="list-style-type: none"> <li>• окружность живота и/или предполагаемая масса плода <math>&lt; 3</math>-го процентиля</li> <li>В сочетании с</li> <li>• пульсационный индекс в маточных артериях <math>&gt; 95</math>-го процентиля</li> <li>и/или</li> <li>• пульсационный индекс в артериях пуповины <math>&gt; 95</math>-го процентиля</li> </ul> | Необходимо как минимум два из трех следующих критериев: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Окружность живота и/или предполагаемая масса плода <math>&lt; 10</math>-го процентиля.</li> <li>2. Замедление динамики прироста живота и/или предполагаемой массы плода, пересекающие более двух кватиле на процентильных графиках роста.</li> <li>3. Церебрально-плацентарное отношение <math>&lt; 5</math>-го процентиля или пульсационный индекс в артериях пуповины <math>&gt; 95</math>-го процентиля</li> </ol> |

артерии, артерии пуповины и средней мозговой артерии представляют собой первые изменения при ранней ЗРП и могут присутствовать в течение многих недель, прежде чем произойдет серьезное сердечно-сосудистое и метаболическое нарушение. Считается, что скорость и быстрота изменения доплеровских показателей в АП, от высокорезистентного потока до нулевого, определяет скорость ухудшения состояния плода. Срыв компенсаторных реакций при ранней ЗРП характеризуется тяжелой плацентарной недостаточностью и отражается реверсным кровотоком в АП, а генерализованные ухудшения в работе сердечно-сосудистой системы и нарушения метаболизма отражаются изменениями в венозном протоке (нулевая или реверсная А-волна). Это сердечно-сосудистое осложнение может предшествовать или происходить параллельно с изменением STV, в конечном итоге сопровождаясь патологическим показателем БПП, спонтанными повторяющимися децелерациями на КТГ и мертворождением. В настоящее время не существует эффективной терапии для ранней ЗРП. Родоразрешение представляет собой единственный терапевтический вариант на ранней стадии ЗРП для предотвращения тяжелых последствий гипоксии и ацидоза. С другой стороны, решение о досрочном родоразрешении должно быть принято с учетом возможного вреда, причиненного недоношенностью плода, уже страдающего от задержки роста, которая является независимым фактором перинатального риска, что делает исход еще более неблагоприятным. Это подчеркивается тем фактом, что у плодов с ранней ЗРП выживаемость новорожденных превышает 50 % после 26 недель беременности, что на 2 недели позже, чем у плодов, соответствующих гестационному возрасту.

Беременной с риском ЗРП рекомендовано назначить пероральный прием ацетилсалициловой кислоты с 12 недель беременности до 36 недель беремен-

ности в дозе 150 мг/день [21]. Анализ соответствующих публикаций убедительно продемонстрировал преимущества вечернего приема низких доз аспирина (150 мг), начатого до 16 недель и продолженного до 36 недель беременности с целью снижения риска ранней ЗРП, выявленной на основании результатов расширенного комбинированного скрининга 1-го триместра беременности [21].

**Кортикостероидная профилактика.** Согласно клиническим протоколам МЗ РБ рекомендуется проводить профилактику ЗРП для предотвращения неонатального респираторного дистресс-синдрома, если роды вероятны до 35 недель. Имеются убедительные доказательства эффективности применения сульфата магния для нейропротекции плода в контексте преждевременных родов до 32–33 недель [22].

**Поздняя ЗРП** характеризуется менее тяжелыми, чем при ранней форме ЗРП, поражениями плаценты [23]. Следовательно, изменения доплеровских показателей АП и ВП встречаются реже и не всегда могут выявить ЗРП, а также предсказать неблагоприятный исход у этих плодов [24]. Физиологические отклонения, которые характеризуют позднюю ЗРП, включают изменение дыхания плода, уменьшение объема околоплодных вод и потерю реактивности сердечного ритма плода на КТГ. Тем не менее, у плодов с поздней ЗРП наблюдается, что БПП становится патологическим только незадолго до антенатальной гибели плода [25].

Несмотря на более легкую клиническую форму, по сравнению с ранней ЗРП, поздняя ЗРП по-прежнему ассоциируется с неблагоприятным перинатальным исходом. В исследовании TRUFFLE [26] было выявлено, что риск неблагоприятных исходов для нервного развития у детей, родившихся после 32 недели беременности, оставался неизменным до срока. Это может быть связано с несколькими факторами: патофизиология поздней ЗРП до сих пор полностью

не изучена, что может снижать уровень идентификации плодов с задержкой роста. Более того, плоды в поздних сроках, вероятно, имеют пониженную толерантность к гипоксемии из-за их относительно высокой скорости метаболизма по сравнению с плодами на более ранних сроках беременности. Таким образом, частый мониторинг плодов с поздней ЗРП оправдан так же, как и для беременных с ранней формой ЗРП.

Родоразрешение при поздней ЗРП показано в любом гестационном возрасте при наличии самопроизвольно повторяющихся стойких неспровоцированных децелераций, измененного БПП, материнских показаний (тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром), неотложных акушерских состояний, требующих родоразрешения, при проведении компьютеризированной КТГ и STV < 3,5 мс от 32 до 33 недель беременности и <4,5 мс в ≥34 недель, нулевого или реверсного конечного диастолического кровотока в АП. В сроке от 36+0 до 37+6 неделе родоразрешение показано, если ПИ АП > 95-го перцентиля или ОЖ/ПВП <3-го перцентиля. На сроке гестации от 38+0 до 39+0 недель показано родоразрешение, если присутствуют признаки перераспределения мозгового кровотока.

Малый для гестационного возраста плод часто рассматривается как конституционально-маловесный плод, который в остальном здоров. Часто данный термин применяется к маленькому плоду, который структурно нормален и имеет нормальные результаты доплеровского исследования. В этих случаях было предложено использовать индивидуализированные графики роста, чтобы уменьшить долю МГВП. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что МГВП с нормальным фетоплацентарным доплером

может ассоциироваться с ускоренным старением плаценты [27] по сравнению с плодами, которые соответствуют нормальному гестационному возрасту. При постановке диагноза МГВП необходимо оценивать доплеровские индексы плода (ПИ АП, ПИ СМА и их соотношение) и доплерографию маточных артерий. Рекомендуется проводить оценку роста плода раз в две недели. Плоды с поздним МГВ, имеющие патологический показатель ПИ МА, с большей вероятностью будут развивать состояние перераспределения кровотока в пользу головного мозга. Даже у плодов с поздним МГВ и нормальным ПИ МА может развиваться *централизация кровотока* (перераспределение в пользу головного мозга), хотя и реже, и на 1–2 недели позже, чем у плодов с патологическим ПИ маточных артерий. Индукция родов в данной ситуации может быть более благоприятной для плода, чем выжидательная тактика, с точки зрения снижения перинатальной смертности без увеличения частоты кесарева сечения или оперативных родов через естественные родовые пути.

Учитывая, что некоторые плоды с МГВ могут страдать от задержки роста, которая может не быть своевременно выявлена, имеет смысл рассмотреть возможность родов после 38+0 недель, при этом беременность не должна превышать 39+0 недель, с целью снижения риска серьезной задержки роста плода и антенатальной гибели у плодов с МГВ.

Целью нашего исследования являлась оценка возможностей диагностики ЗРП на амбулаторном и стационарном этапах при комплексном подходе с использованием шкалы *Intergrowth-21 st.* для исключения гипердиагностики и выбора акушерской тактики.

Таблица 2.

| Характеристика                                                    | Раннее начало ЗРП                                                                                                    | Позднее начало ЗРП                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гестационный возраст на момент манифестации                       | <32 недель                                                                                                           | ≥32 недель                                                                                                                                                          |
| Распространенность                                                | 0,5–1,0 %                                                                                                            | 5,0–10,0 %                                                                                                                                                          |
| Доля среди всех случаев ЗРП                                       | 30 %                                                                                                                 | 70 %                                                                                                                                                                |
| Фетометрия                                                        | Плод чаще всего малый для гестационного возраста (<10 перцентиля)                                                    | Плод не обязательно малый для гестационного возраста (может быть >10-го перцентиля, но имеет место выраженная динамика замедления роста при динамическом измерении) |
| Ультразвуковая диагностика                                        | Спектр доплеровских изменений, затрагивающих артерию пуповины, среднюю мозговую артерию и венозный проток            | Перераспределение церебрального кровотока, кровотока в пупочной артерии может быть нормальным                                                                       |
| Ассоциация с гипертензивными расстройствами во время беременности | Часто. Сильная ассоциация с преэклампсией                                                                            | Не часто. Слабая ассоциация с преэклампсией                                                                                                                         |
| Плацентарная гистопатология                                       | Неполноценная инвазия плаценты, неполная трансформация спиральных артерий, нарушение маточно-плацентарного кровотока | Менее специфические изменения                                                                                                                                       |
| Перинатальные исходы                                              | Высокий уровень недоношенности, перинатальной смертности и заболеваемости                                            | Более низкий уровень смертности и заболеваемости                                                                                                                    |
| Состояние сердечно-сосудистой гемодинамики матери                 | Низкий сердечный выброс, высокое периферическое сосудистое сопротивление                                             | Менее выраженные сердечно-сосудистые нарушения у матери                                                                                                             |

### Материал и методы

Начиная с 2020 г. в отделении патологии беременности УЗ «5 ГКБ г. Минска» внедрена шкала INTERGROWTH-21st, представляющая собой новую модель оценки роста плода, новорожденного и ребенка раннего возраста, с разработанными международными стандартами как внутриутробного, так и постнатального роста [15]. В отличие от стандартов ВОЗ, данная шкала учитывает не только пол ребенка, но и его гестационный возраст в днях с 24 недель. Шкала INTERGROWTH-21st позволяет своевременно выявлять задержку роста плода [15]. Если масса и/или длина тела ниже 10-го перцентиля, у ребенка диагностируется ЗРП. Показатели менее 3-го перцентиля свидетельствуют о тяжелой ЗРП, требующего более пристального наблюдения или решения вопроса о досрочном родоразрешении.

Нами проанализировано за 3 последних года (2019, 2020, 2021) количество направленных и выписанных пациенток с диагнозом ЗРП.

Результаты клинического исследования обрабатывали с помощью программы «STATISTICA 10.0»

### Результаты и обсуждение

В 2019 г. в отделение патологии беременности всего было направлено 29 пациенток с диагнозом ЗРП в 3 триместре, в 2020 году – 32 соответственно, в 2021 – 38. После дообследования в стационаре (УЗИ в динамике с доплерометрией), задержка роста плода подтверждена у 25 пациенток в 2019 г. (86 % от количества первоначальных диагнозов), у 17 – в 2020 г. при использовании дополнительно таблицы INTERGROWTH-21st (53 % соответственно) и у 8 беременных в 2021 г., что составило 21 % от всех диагнозов ЗРП направившего амбулаторно-го учреждения.

Досрочное родоразрешение по показаниям у пациенток с установленным диагнозом ЗРП выполнено в 2019 г. у 14 беременных, в 2020 г. только у одной, в 2021 г. – у 4 пациенток.

### Выводы

1. Хроническая фетоплацентарная недостаточность и задержка роста плода являются сложными акушерскими ситуациями, требующими более тщательного подхода к диагностике, динамике наблюдения, лечению и принятию коллегиального решения для выбора стратегии о методе и сроке родоразрешения.

2. Использование шкалы INTERGROWTH-21st позволяет снизить частоту диагноза ЗРП.

3. Целесообразно в случае наблюдения за беременной женщиной с подозрением на ХФПН и ЗРП на амбулаторном этапе дополнительно использо-

вать методы диагностики ЗРП, в том числе и шкалу INTERGROWTH-21st. Такой подход позволит снизить необоснованное направление беременных на стационарное лечение.

### Литература

1. Baschat, A. A., Hecher K. Fetal growth restriction due placental disease // *Semin. Perinatol.* – 2004. – Vol. 28(1). – P. 67–80.
2. Militello, M., Pappalardo E. M., Carrara S. Obstetric management of IUGR // *J. Prenat. Med.* – 2009 – № 3(1). – С. 6–9.
3. Демидов, В. Н., Розенфельд Б. Е. Гипотрофия плода и возможности ее ультразвуковой диагностики // *Проблемы репродукции.* – 1998. – № 4. – С. 11–8.
4. Логвинова, И. И., Емельянова А. С. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности // *Рос. педиатр. журн.* – 2000. – № 4. – С. 50–4.
5. Chatelain, P. Children born with intrauterine growth retardation or small for gestational age: Long-term growth and metabolic consequences // *Endocrine Regul.* – 2000. – Vol. 34. – P. 33–6.
6. Горюнова, А. Г., Симонова М. С., Мурашко А. В. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты // *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.* – 2016. – № 3(2). – P. 76–80.
7. Suhag, A., Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and diagnosis // *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* – 2013. – № 2. – P. 102–11.
8. Lieberman, E., Gremy I., Lang J. M., Cohen A. P. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking // *Am. J. Publ. Hlth.* – 2004. – Vol. 84(7). – P. 1127–31.
9. MacArthur, C., Knox E. G. Smoking in pregnancy: effects of stopping at different stages // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1988. – Vol. 95. – P. 551–5.
10. Hendrix, N., Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction // *Semin. Perinatol.* – 2008. – Vol. 32(3). – P. 161–5.
11. Ширяева, Т. Ю., Князев Ю. А. Гормональные факторы и задержка внутриутробного развития // *Врач.* – 1998. – № 5(5). – С. 13–7.
12. Zhong, Y. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Prenat. Diagn.* – 2010. – Vol. 30. – P. 293–308.
13. Poon, L. C. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and preeclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 23–33.
14. Клинические рекомендации ООО «РОАГ» «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» 2021 г.
15. <https://www.intergrowth21.org.uk/default.aspx>
16. Levytska, K., Higgins M., Keating S., Melamed N., Walker M., Sebire N. J., Kingdom J. C. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes // *Am J Perinatol.* – 2017. – Vol. 34. – P. 451–457.
17. Burton, G. J., Woods A. W., Jauniaux E., Kingdom J. C. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30. – P. 473–482.
18. Kiserud, T., Kessler J., Ebbing C., Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 28. – P. 143–149.
19. Manning, F. A., Snijders R., Harman C. R., Nicolaides K., Menticoglou S., Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH // *Am J Obstet Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 755–763.
20. Gordijn, S. J., Beune I. M., Thilaganathan B., Papageorgiou A., Baschat A. A., Baker P. N., Silver R. M., Wynia K., Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. 48. – P. 333–339.

21. Roberge, S., Nicolaides K. H., Demers S., Villa P., Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 41(5). – P. 491–9.

22. Wolf, H. T., Huusom L. D., Henriksen T. B., Hegaard H. K., Brok J., Pinborg A. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG* 2020. DOI: 10.1111/1471-0528.16238.

23. Parra-Saavedra, M., Crovetto F., Triunfo S., Savchev S., Peguero A., Nadal A., Parra G., Gratacos E., Figueras F. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1136–1141.

24. Savchev, S., Figueras F., Sanz-Cortes M., Cruz-Lemini M., Triunfo S., Botet F., Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction // *Fetal Diagn Ther.* – 2014. – Vol. 36. – P. 99–105.

25. Crimmins, S., Desai A., Block-Abraham D., Berg C., Gembruch U., Baschat A. A. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 211. – P. 1–10.

26. Bilardo, C. M., Hecher K., Visser G. H. A., Papageorgiou A. T., Marlow N., Thilaganathan B., Van Wassenaer-Leemhuis A., Todros T., Marsal K., Frusca T., Arabin B., Brezinka C., Derks J. B., Diemert A., Duvekot J. J., Ferrazzi E., Ganzevoort W., Martinelli P., Ostermayer E., Schlembach D., Valensise H., Thornton J., Wolf H., Lees C. TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 50. – P. 285–290.

27. Paules, C., Dantas A. P., Miranda J., Crovetto F., Eixarch E., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Casu G., Rovira C., Nadal A., Crispi F., Gratacos E. Premature placental aging in term small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019. – Vol. 53. – P. 615–622.

## References

1. Baschat, A. A., Hecher K. Fetal growth restriction due placental disease // *Semin. Perinatol.* – 2004. – Vol. 28(1). – P. 67–80.

2. Militello, M., Pappalardo E. M., Carrara S. Obstetric management of IUGR // *J. Prenat. Med.* – 2009. – № 3(1). – P. 6–9.

3. Demidov, V. N., Rozenfel'd B. E. Gipotrofiya ploda i vozmozhnosti ee ul'trazvukovoï diagnostiki // *Problemy reprodukcii.* – 1998. – № 4. – P. 11–8.

4. Logvinova, I. I., Emel'yanova A. S. Faktory riska rozhdeniya malovesnyh detei, struktura zabolvaemosti, smertnosti // *Ros. pediatri. zhurn.* – 2000. – № 4. – P. 50–4.

5. Chatelain, P. Children born with intrauterine growth retardation or small for gestational age: Long-term growth and metabolic consequences // *Endocrine Regul.* – 2000. – Vol. 34. – P. 33–6.

6. Goryunova, A. G., Simonova M. S., Murashko A. V. Sindrom zaderzhki rosta ploda i adapta-ciya placenty. Arhiv akusherstva i ginekologii im. V. F. Snegireva. – 2016. – № 3(2). – P. 76–80.

7. Suhag, A., Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and diagnosis // *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* – 2013. – № 2. – P. 102–11.

8. Lieberman, E., Gremy I., Lang J. M., Cohen A. P. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking // *Am. J. Publ. Hlth.* – 2004. – Vol. 84(7). – P. 1127–31.

9. MacArthur, C., Knox E. G. Smoking in pregnancy: effects of stopping at different stages // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1988. – Vol. 95. – P. 551–5.

10. Hendrix, N., Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction // *Semin. Perinatol.* – 2008. – Vol. 32(3). – P. 161–5.

11. Shiryayeva, T. Yu., Knyazev Yu. A. Gormonal'nye faktory i zaderzhka vnutritrobnogo razvitiya // *Vrach.* – 1998. – № 5(5). – P. 13–7.

12. Zhong, Y. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction // *Prenat. Diagn.* – 2010. – Vol. 30. – P. 293–308.

13. Poon, L. C. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and preeclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 23–33.

14. *Klinicheskie rekomendacii OOO "ROAG" "Nedostatochnyj rost ploda, trebuyushchij predostavleniya medicinskoj pomoshchi materi (zaderzhka rosta ploda)"* 2021g.

15. <https://www.intergrowth21.org.uk/default.aspx>

16. Levytska, K., Higgins M., Keating S., Melamed N., Walker M., Sebire N. J., Kingdom J. C. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes // *Am J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 34. – P. 451–457.

17. Burton, G. J., Woods A. W., Jauniaux E., Kingdom J. C. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30. – P. 473–482.

18. Kiserud, T., Kessler J., Ebbing C., Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 28. – P. 143–149.

19. Manning, F. A., Snijders R., Harman C. R., Nicolaides K., Menticoglou S., Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH // *Am J. Obstet Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 755–763.

20. Gordijn, S. J., Beune I. M., Thilaganathan B., Papageorgiou A., Baschat A. A., Baker P. N., Silver R. M., Wynia K., Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 48. – P. 333–339.

21. Roberge, S., Nicolaides K. H., Demers S., Villa P., Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 41(5). – P. 491–9.

22. Wolf, H. T., Huusom L. D., Henriksen T. B., Hegaard H. K., Brok J., Pinborg A. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis // *BJOG.* – 2020. – DOI: 10.1111/1471-0528.16238.

23. Parra-Saavedra, M., Crovetto F., Triunfo S., Savchev S., Peguero A., Nadal A., Parra G., Gratacos E., Figueras F. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1136–1141.

24. Savchev, S., Figueras F., Sanz-Cortes M., Cruz-Lemini M., Triunfo S., Botet F., Gratacos E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction // *Fetal Diagn Ther.* – 2014. – Vol. 36. – P. 99–105.

25. Crimmins, S., Desai A., Block-Abraham D., Berg C., Gembruch U., Baschat A. A. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses // *Am J. Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 211. – P. 1–10.

26. Bilardo, C. M., Hecher K., Visser G. H. A., Papageorgiou A. T., Marlow N., Thilaganathan B., Van Wassenaer-Leemhuis A., Todros T., Marsal K., Frusca T., Arabin B., Brezinka C., Derks J. B., Diemert A., Duvekot J. J., Ferrazzi E., Ganzevoort W., Martinelli P., Ostermayer E., Schlembach D., Valensise H., Thornton J., Wolf H., Lees C. TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 50. – P. 285–290.

27. Paules, C., Dantas AP, Miranda J., Crovetto F., Eixarch E., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C., Casu G., Rovira C., Nadal A., Crispi F., Gratacos E. Premature placental aging in term small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 53. – P. 615–622.

Поступила 21.01.2022 г.

*В. Э. Бутвиловский*

## ИЗ ИСТОРИИ СОЗДАНИЯ КАФЕДРЫ БИОЛОГИИ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

**И**нна Сергеевна Гусева родилась в 1930 году в г. Фергана (Узбекская ССР) в семье служащих.

В 1947–1948 гг. работала аппаратчицей электрохимического комбината в Чирчике (Узбекская ССР) и одновременно училась в школе рабочей молодежи.

В 1951 году закончила физико-математическое отделение Учительского института в Фергане и продолжила трудовую деятельность преподавателем математики и физики средней школы рабочей молодежи в Чирчике.

В 1959 году с отличием закончила отделение зоологии биолого-почвенного факультета Среднеазиатского университета в Ташкенте и была направлена в аспирантуру НИИ антропологии Московского государственного университета, которую закончила в 1963 году и защитила кандидатскую диссертацию: «Особенности горизонтальной профилированности лицевого скелета некоторых современных антропологических типов» на соискание ученой степени биологических наук. Позже, в 1966 году, утверждена в ученом звании доцента.

В 1963–1964 гг. работала старшим преподавателем кафедры дошкольной педагогики Магнитогорского педагогического института, исполняя обязанности заведующего кафедрой.



Профессор, доктор биологических наук  
Гусева Инна Сергеевна (1930–2018)

С 1964 по 1969 годы – старший преподаватель, доцент кафедры зоологии Брестского педагогического института, а в 1969–1970 гг. – заведующий кафедрой общей биологии вышеназванного института. Читала курсы биохимии, генетики, цитологии, анатомии человека.

В 1970–1973 гг. – заведующий кафедрой биологии Куйбышевского медицинского института.

В 1973 году возглавила кафедру биологии Минского государственного медицинского института, которой руководила до 1987 года.

Ученица профессоров Б. Л. Астаурова, В. В. Якимова, Я. Я. Рогозинского. Основные научные работы Инны Сергеевны посвящены проблемам антропологии и генетики. Разрабатывала вопросы наследования признаков билатерально-симметричной и лучевой организации. И. С. Гусева успешно развивала новое научное направление по морфологии и генетике структур кожного рельефа пальцев, ладоней и стоп человека. Автор гипотезы наследования и морфогенеза пальцевых узоров человека с учетом данных эмбриогенеза и механизмов морфогенеза гребешковой кожи, медицинской и популяционной генетики и антропологии («Модифицирующее влияние половых хромосом на генетический комплекс папиллярного узора», 1968 г.; «Некоторые особенности проявления генов типологической модели папиллярного узора пальцев рук человека», 1971 г.; «К вопросу формирования папиллярных рисунков пальцев рук человека», с соавт., 1981 г.).

В период заведования кафедрой И. С. Гусевой началась разработка новой научной проблемы 04.01–08.02 – генетика и морфология: «Морфогенез и генетика гребешковой кожи человека», которая проходила через Проблемный Совет по генетике и цитологии АН БССР. Позже тема получила название «Онто- и филогенез гребешковой кожи в норме и патологии».

По результатам исследований было установлено, что филогенез гребешковой кожи идет параллельно с совершенствованием осязательной рецепции в анализаторном и корковых звеньях. Формирование гребешковой кожи в онтогенезе происходит в первую половину плодного периода. Способ образования папиллярных структур наследуется как специфика гистогенеза. Гены папиллярного рельефа имеют общие



Коллектив кафедры биологии, 1976 год. Слева направо: ассистент Беляева А. А., лаборант Лисневская О. И., ассистент Стамбровская В. М., доцент И. С. Гусева, ассистент Заяц Р. Г., доцент Гладкая Л. С., старший преподаватель Ахремчик Н. М.

поля действия, и эффект их взаимодействия представляет широкий диапазон фенотипических вариаций. Выделена совокупность генов, обеспечивающих формирование папиллярного рельефа.

Проверка гипотезы наследования папиллярных узоров проведена на фенетическом, эмбриологическом и медико-генетическом уровнях.

В 1982 году после защиты диссертации «Генетические проблемы в дерматоглифике» присуждена ученая степень доктора биологических наук, а в 1983 году присвоено ученое звание профессора.

Инна Сергеевна и сотрудники кафедры изучали дерматоглифические показатели при хромосомных заболеваниях, эндогенных психозах, шизофрении, пороках сердца и др. Материалы многолетних научных исследований обобщены в монографиях «Морфогенез и генетика гребешковой кожи человека», 1986 г.; «Ён и Яна (этюды по генетике и эволюции пола», с соавт., 1995 г.).

За время работы на кафедре биологии Минского государственного медицинского института И. С. Гусева проявила большие организаторские способности, успевала сочетать педагогическую, научную и общественную работу.

Профессор И. С. Гусева внесла ряд существенных изменений в программу лекционного и практического курса биологии, значительно расширила такие важные разделы, как генетика и эволюционное учение.

К 1975 году в учебный процесс внедрена система УИРС, студенты активно занимаются научной работой, представляя свои доклады на студенческих научных конференциях в разных городах Советского Союза.

В 1976 году на кафедре впервые изданы методические разработки к практическим занятиям по ге-

нетике. По некоторым темам практических занятий осуществлялся программированный контроль знаний, изучалась степень выживаемости знаний студентов по различным темам курса. Осуществлялись попытки кинофицировать лекционные аудитории.

И. С. Гусева разработала методические рекомендации по дерматоглифике, на практических занятиях студенты проводили методику дактилоскопии и пальмоскопии с последующим анализом данных.

Практические занятия, проводимые Инной Сергеевной, проходили интересно, живо, так как преподаватель тщательно готовилась к ним, продумывала каждую фразу, обращала внимание на новые факты, передавала свой богатый опыт и знания будущим врачам. Профессор И. С. Гусева была прекрасным лектором, ее лекции освещали современные достижения биологии и медицины, поэтому студенты с большим интересом и вниманием слушали и кон-



Обсуждение данных научных исследований, 1984 год. Слева направо: профессор Гусева И. С., ассистент Шепелевич Е. И., ассистент Бутвиловский В. Э., доцент Стамбровская В. М., ассистент Жигонова И. И., ассистент Еремова Н. Г.

спектировали их. Инна Сергеевна неоднократно участвовала в приеме вступительных экзаменов в качестве председателя предметной комиссии.

Автор более 170 научных работ, многие из которых опубликованы в зарубежных изданиях. В общем числе научных работ значительный удельный вес занимают исследования, посвященные вопросам педагогики высшей школы, методике преподавания биологии студентам медицинских ВУЗов.

Профессор И. С. Гусева делилась своим опытом работы с молодыми учеными при выполнении диссертационных исследований. Она выступала в роли официального консультанта, оппонента и рецензента кандидатских и докторских диссертаций. Руководила выполнением 2 докторских и 8 кандидатских диссертаций. Участвовала в работе 4-х международных конгрессов и 9-ти научных конференций генетиков, антропологов.

В 1983–1986 гг. профессор И. С. Гусева принимала участие в составлении пятитомной «Энцыклапедыі прыроды Беларусі».

И. С. Гусева выполняла большую общественную работу, являясь председателем методической комиссии младших курсов и руководителем философского семинара на кафедре. Была членом Совета института, Совета педиатрического факультета, проблемной комиссии по генетике и цитологии АН БССР (1968–1991 гг.), Белорусского общества генетиков и селекционеров и действительным членом Московского общества испытателей природы, совета по защите кандидатских диссертаций, Европейской антропологической ассоциации.

Награждена грамотой Верховного Совета БССР, 1981 год.

Скончалась Инна Сергеевна Гусева в 2018 году.

Добросовестность в работе, честность, добропорядочность, скромность, душевная теплота, любовь к молодежи снискали Инне Сергеевне огромный авторитет, искреннюю признательность и уважение студентов и профессорско-преподавательского состава университета.

*Поступила 25.01.2022 г.*

А. С. Федулов<sup>1</sup>, А. Г. Байда<sup>1</sup>, А. И. Гаманович<sup>2</sup>, А. В. Борисов<sup>1</sup>

**К 100-летию со дня рождения  
Б. В. Дривотинова**

**БОРИС ВЛАДИМИРОВИЧ ДРИВОТИНОВ:  
ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ, ВРАЧ-НЕВРОЛОГ,  
ТАЛАНТЛИВЫЙ ПЕДАГОГ**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
ГУ «1134 военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил  
Республики Беларусь»<sup>2</sup>

Статья посвящена выдающемуся ученому-неврологу, доктору медицинских наук, заслуженному врачу Республики Беларусь, профессору Борису Владимировичу Дривотинову. В статье представлены основные этапы биографии и научного пути профессора Б. В. Дривотинова, отмечены его заслуги в развитии белорусской научно-педагогической школы и практической медицины. Б. В. Дривотинов являлся основоположником белорусской научно-педагогической школы вертеброневрологии, с его участием была создана клиническая классификация заболеваний периферической нервной системы. Ученый создал новое направление в неврологической науке, связанное с разработкой и обоснованием аутоиммунного патогенеза остеохондроза позвоночника и его клинических проявлений. Впервые применил вычислительные кибернетические методы для ранней диагностики, прогнозирования тяжести течения и исхода неврологических проявлений остеохондроза позвоночника и других заболеваний нервной системы. Профессор Б. В. Дривотинов являлся реформатором и новатором в области неврологической практики и образования.

**Ключевые слова:** Дривотинов Б. В., этапы биографии, вертеброневрология.

A. S. Fedulov, A. G. Baida, A. I. Gamanovich, A. V. Borisov

**To the 100<sup>th</sup> anniversary  
of Boris Vladimirovich Drivotinov**

**BORIS VLADIMIROVICH DRIVOTINOV:  
AN OUTSTANDING SCIENTIST, NEUROLOGIST  
AND TALENTED TEACHER**

The article is devoted to the outstanding scientist-neurologist, Doctor of medical sciences, honored doctor of the Republic of Belarus, honorary academician of the Belarusian Academy of Medical Sciences, Professor Boris Vladimirovich Drivotinov. The article presents the main stages of biography and scientific way of professor B. V. Drivotinov, his merits in the development of Belarusian scientific-pedagogical school and practical medicine are marked. B. V. Drivotinov was the founder of Belarusian scientific and pedagogical school of vertebroneurology; he participated in the development of clinical classification of peripheral nervous system diseases. The scientist created a new direction in neurological science associated with the development and substantiation of autoimmune pathogenesis of spinal osteochondrosis and its clinical manifestations. For the first time, he applied computational cybernetic methods for early diagnosis, prediction of the severity of the course and outcome of neurological manifestations of spinal osteochondrosis and other diseases of the nervous system. Professor B. V. Drivotinov was a reformer and innovator in the field of neurological practice and education.

**Key words:** Drivotinov B. V., stages of biography, vertebroneurology.

**14** марта 2022 года исполнилось 100 лет со дня рождения основоположника белорусской научно-педагогической школы вертеброневрологии, врача-невролога, доктора медицинских наук, заслуженного врача Республики Беларусь, почетного доктора Белорусского государственного медицинского университета, почетного доктора Белорусского государственного университета физической культуры, Лауреата государственной премии в области науки, профессора Бориса Владимировича Дривотинова (фото 1).

Борис Владимирович родился в городе Вольске, Саратовской губернии, РСФСР в семье военнослужащего. Спустя год отец демобилизовался и вернулся с семьей на родину в Минск. Будучи школьником, в 9-м и 10-м классах увлекался авиацией, учился в минском аэроклубе. По окончании школы в 1940 году поступил в Тамбовское военное летное училище. Его выпуск был ускоренным – началась Великая Отечественная война. Борис Владимирович воевал в составе



Фото 1. Б. В. Дривотинов, доктор медицинских наук, профессор на рабочем месте

55-го бомбардировочного авиаполка на Юго-Западном и 3-м Украинском фронтах (фото 2). Принимал участие в битве за Сталинград. В 1945 году был тяжело ранен и демобилизован. День Победы он встретил в госпитале.

Несмотря на инвалидность и перерыв в обучении в пять лет Борис Владимирович поступает в 1945 году в Саратовский медицинский институт, на третьем курсе переводится в Минский медицинский институт, после окончания которого обучается на кафедре нервных болезней в клинической ординатуре, В 1954–1957 гг. – аспирант кафедры нервных болезней Минского медицинского института. В 1958 году успешно защищает кандидатскую диссертацию «О некоторых клинических особенностях инфекционной хорей».

В 1957–1966 гг. Борис Владимирович работает ассистентом кафедры, одновременно с 1958–1964 гг. – главным врачом второй объединенной клинической больницы города Минска – крупнейшего на то время клинического объединения республики, в которое помимо стационара на 855 коек входили 6 поликлиник и 36 здравпунктов на предприятиях. Являясь семь лет главврачом, осуществил полную реконструкцию и капитальный ремонт корпусов больницы, строительство главного корпуса (фото 3).

В 1973 защитил докторскую диссертацию на тему: «Клиника и патогенез неврологических нарушений при грыжах поясничных межпозвонковых дисков». Впервые были изучены анатомо-топографические взаимоотношения спинно-мозговых корешков и элементов позвоночного канала, морфологическая и гистохимическая структура межпозвонковых дисков, состояние метаболизма белков и некоторых компонентов нейрогуморальной регуляции при остеохондрозе позвоночника. Проведены особенно важные иммунологические исследования с обоснованием аутоиммунных нарушений в патогенезе грыж межпозвонковых дисков, были обоснованы показания



Фото 2. Б. В. Дривотинов в годы службы во время Великой Отечественной войны

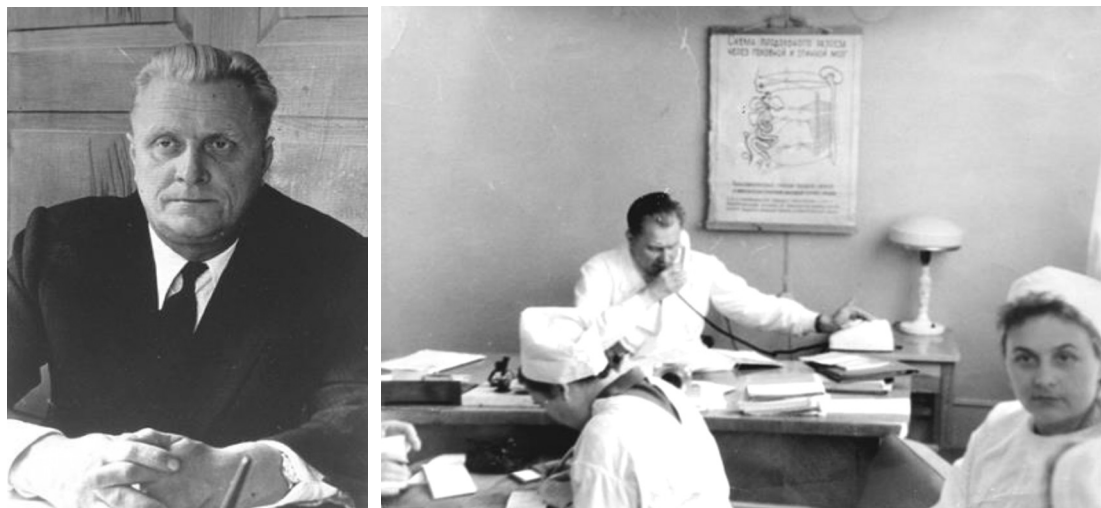


Фото 3. Б. В. Дривотинов – главный врач 2 объединенной клинической больницы города Минска и ассистент кафедры нервных болезней МГМИ (1958–1964 гг.)

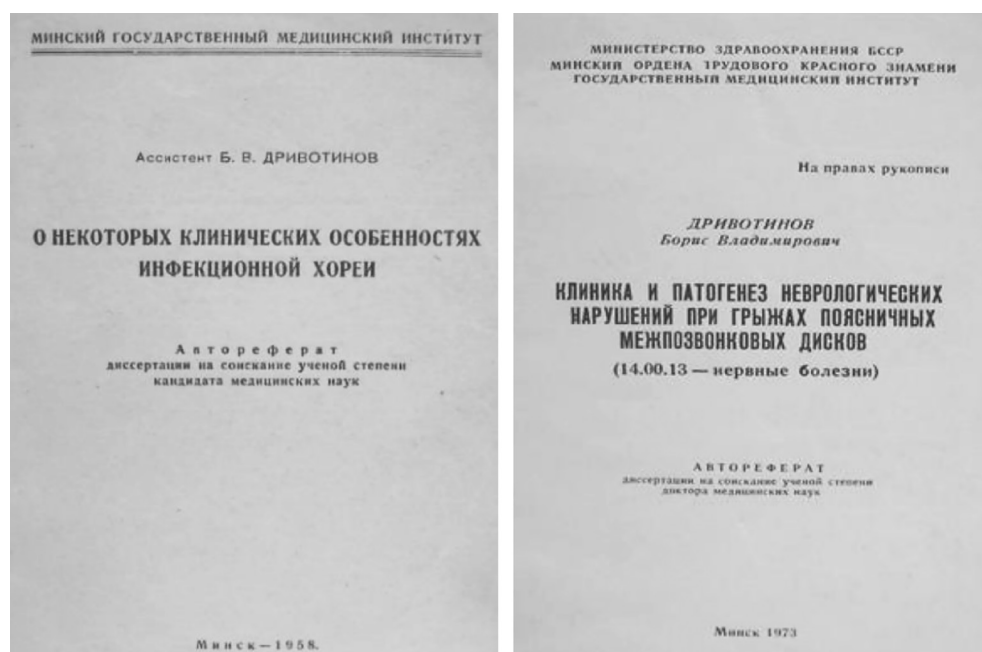


Фото 4. Кандидатская (1958 год) и докторская (1973 год) диссертации профессора Б. В. Дривотинова

к нейрохирургическому вмешательству, с учетом ближайших и отдаленных последствий (фото 4).

Плодотворная работа в должности профессора кафедры нервных и нейрохирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета 1974–2012 гг. позволила подготовить 1 доктора (Я. А. Лупьян «Информационно-прогностические системы для скрининга и выбора профилактической и лечебной тактики при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза») и 20 кандидатов медицинских наук. Борис Владимирович учил уважать свою профессию, которой отдал более 60 лет жизни, всегда делился своим бесценным опытом (фото 5).

Борис Владимирович успешно сочетал профессиональные обязанности с многогранной общественной работой, являясь членом Проблемной комиссии



Фото 5. Профессор Б. В. Дривотинов на клиническом обходе



Фото 6. Б. В. Дривотинов во время заседания Совета по защите диссертаций



Фото 7. Научные работы профессора Б. В. Дривотинова

АМН СССР по изучению заболеваний периферической нервной системы (1976–1990 гг.). С его участием и под руководством академика И. П. Антонова была создана клиническая классификация заболеваний периферической нервной системы. Борис Владимирович являлся членом правления Всесоюзного общества невропатологов и психиатров, членом ученого Совета БелНИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии, членом ученого Совета Белорусского института усовершенствования врачей, членом Ученого совета Института Физиологии АН БССР. В течение 32 лет со дня основания в 1975 году он являлся председателем Минского городского и заместителем председателя Республиканского научного общества неврологов (фото 6).

Борис Владимирович – автор более 500 научных работ, включая 5 монографий, 9 учебных и учебно-методических пособий, 7 изданий под научной редакцией. Создал новое направление в неврологической науке, связанное с разработкой и обоснованием аутоиммунного патогенеза остеохондроза позвоночника и его клинических проявлений, что в настоящее время послужило основой для изучения такого феномена, как резорбция грыжи межпозвонкового диска. Впервые применил вычислительные кибернетические ме-

тоды для ранней диагностики, прогнозирования тяжести течения и исхода неврологических проявлений остеохондроза позвоночника и других заболеваний нервной системы (фото 7).

Вместе с учениками разработал автоматизированные системы для ранней диагностики и прогнозирования пояснично-крестцовой радикулопатии, дискогенной люмбосакральной радикуломиелоишемии, исхода синдромов шейного остеохондроза и невралгии тройничного нерва, осложнений ишемического



Фото 8. Профессор Б. В. Дривотинов награжден Орденом Отечественной войны I степени

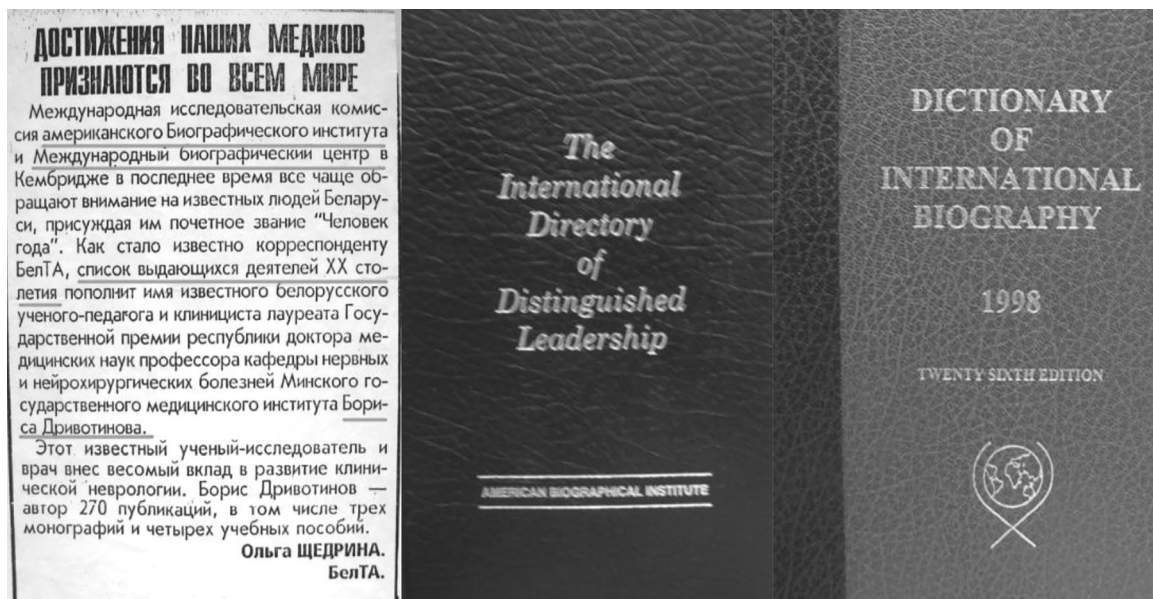


Фото 9. Достижения профессора Б. В. Дривотинова признаны на мировом уровне: «Международный справочник выдающихся людей» и «Международный библиографический словарь»

и геморрагического инсульта, клинических проявлений алкогольной полиневропатии, показания для хирургического лечения пояснично-крестцовой радикулопатии, невралгии тройничного нерва, прогнозирования исхода мануальной терапии и показания к ее применению при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза, прогнозирования потери трудоспособности при этих процессах. Вычислительными методами разработаны также дифференциальная диагностика дискогенного пояснично-крестцового корешкового синдрома и опухоли, дифференциальная диагностика ишемического поражения каудального отдела спинного мозга и конского хвоста при грыжах поясничных дисков; топическая и дифференциальная диагностика грыж поясничных межпозвонковых дисков, эффективность первичной и вторичной профилактики неврологических проявлений поясничного остеохондроза.

Поддерживая традиции кафедры, совместно с академиком Ф. В. Олешкевичем опубликовал историю кафедры нервных и нейрохирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета (2004 год).

Борис Владимирович награжден государственными наградами и знаками отличия: Орденом Отечественной войны I степени (фото 8), Орденом «Знак Почёта», Медалью «За боевые заслуги», Медалью

«За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», Медалью «За оборону Сталинграда», Знаком «Отличнику здравоохранения» (СССР), Знаком «Отличнику санитарной обороны» СССР.

Профессор Б. В. Дривотинов занимал активную общественную позицию, избирался депутатом Мингорсовета трех созывов, членом Минского горкома КПБ, членом обкома медработников.

Борис Владимирович был интеллигентным, доброжелательным и отзывчивым человеком, до последних минут оставался преданным своему любимому делу – науке и медицине.

Так сам Борис Владимирович характеризовал научную деятельность: «В науке нет широкой столбовой дороги, и тот достигает ее сияющих вершин, кто неуклонно карабкается по ее каменистым тропам».

Имя профессора Дривотинова Бориса Владимировича включено в «Международный справочник выдающихся людей» и «Международный библиографический словарь» (фото 9).

Человек-эпоха, которого любили и уважали все, с кем ему когда-либо доводилось общаться. Отстояв нашу свободу в Великой Отечественной войне, Борис Владимирович трудился на благо развития и процветания народа и государства.

Поступила 18.01.2022 г.



## Александр Эдуардович МАКАРЕВИЧ

*(К 70-летию со дня рождения)*

*4 февраля 2022 года отметил юбилей — 70-летие со дня рождения — профессор 1-й кафедры внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук Александр Эдуардович МАКАРЕВИЧ.*

Родился Александр Эдуардович в городе Минске в семье служащего. Окончил Минский медицинский институт в 1975 г. Трудовая деятельность началась в 14-й поликлинике г. Минска в должности врача-терапевта (1976–1977), с 1977 по 1978 г. работал пульмонологом в 6-й городской клинической больнице г. Минска.

В 1978 году Александр Эдуардович поступил в аспирантуру на кафедру пропедевтики внутренних болезней Минского государственного медицинского института и успешно закончил ее в 1982 году. В 1983 году блестяще выполнена диссертационная работа на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Изменение реологических свойств крови и их коррекция у больных хроническим бронхитом». В течение семи лет продолжал работать на кафедре пропедевтики внутренних болезней ассистентом (1982–1989). Александр Эдуардович с удовольствием вспоминает время работы на данной кафедре.

Профессор виртуозно владеет всеми тонкостями физикального обследования пациента, проводит занятия со студентами как на русском, так и на английском языках, обращая огромное внимание на все данные, полученные при сборе анамнеза заболевания, жизни, порой выясняя даже то, что пациент первоначально не рассказал доктору, обучает студентов методам перкуссии, пальпации, аускультации. Умело обобщая все данные с результатами современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, профессор безошибочно выставляет диагноз с молодыми коллегами и выбирает правильную тактику ведения каждого осмотренного им пациента. Александр Эдуардович прошел специализацию по анестезиологии и реаниматологии, вероятно, с этим связана скорость оценки ситуации и принятия решения. Профессор требователен к себе и другим. Студенты знают, что к практическим занятиям, которые проводит Александр Эдуардович Макаревич, нужно усердно готовиться, используя все возможные материалы по изучаемому вопросу.

Более 30 лет, с 1989 года, Александр Эдуардович работает на 1-й кафедре внутренних болезней Минского государственного медицинского института. С 1989 по 1995 годы – в должности ассистента, далее – в должности доцента этой кафедры (1996–2003). В 1999 году принял эстафету заведования от всеми уважаемой профессора, доктора медицинских наук Артишевской Нелли Ивановны. С 1999 года – заведующий 1-й кафедрой внутренних болезней. С 2016 и по настоящее время – профессор этой кафедры.

Диссертационная работа на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Клинико-патогенетические механизмы прогрессирования хронического бронхита» осуществлялась под руководством профессора Данилова И. П. и защищена в 1994 году. 29.07.1994 г. присвоена ученая степень доктора медицинских наук. Александр Эдуардович никогда не останавливал научную деятельность, всегда стремясь к выполнению научных исследований на высоком доказательном уровне, с использованием современных методов статистического анализа, с выбором тем диссертационных исследований актуальных не только на республиканском уровне медицинских знаний, но и вызывающих интерес во всем мире. 02.04.2003 Александру Эдуардовичу присвоено звание профессора.

Александр Эдуардович ознакомился с опытом работы врача в различных странах. В 1995–1996 гг. – 3-месячная стажировка в отделении пульмонологии Мюнхенской университетской клиники (грант DAAD). В 2009 году в течение 1 месяца детально ознакомился с клинической работой медицинских учреждений Чикаго, Саванна и Сан-Антонио (США, грант AARC).

Тематика многолетней научной работы кафедры посвящена патофизиологии и лечению хронической обструктивной болезни легких. В 2017 году были подведены итоги по кафедральной теме научно-исследовательской работы «Комплексная оценка нарушений сердечно-сосудистой системы, костно-мышечной и функции легких у больных с хрониче-

ской бронхообструктивной патологией». В рамках данной темы защищены 5 диссертаций на соискание учёного звания кандидата медицинских наук. Все исследования выполнены под руководством Александра Эдуардовича Макаревича.

Александр Эдуардович Макаревич является автором более 65 статей, из них 15 на английском языке, 288 тезисов и 10 монографий. Наиболее важные публикации: «Дифференциальная диагностика заболеваний органов дыхания» (1996 г.); «Заболевания органов дыхания» (2000 г.); «Избранные лекции по внутренним болезням» (2002 г.); «Внутренние болезни» в 3 томах (2008 г.); «Бронхиальная астма», (2016 г.). Многократно выступал с докладами на съездах Европейского, Немецкого и Польского респираторных обществ.

Постоянно участвовал в работе научных Советов БГМУ и БелМАПО, а также в спортивных мероприятиях среди ветеранов-медиков в составе команды

БГМУ. Мало кому известно, но Александр Эдуардович умеет играть на гитаре, знает множество песен и является, безусловно, одним из лидеров нашей дружной кафедры.

Александр Эдуардович награжден золотой медалью в 2010 г. и золотым значком в 2012 г. Польского Респираторного Общества за научный вклад в развитие пульмонологии.

Сегодня профессор с полной отдачей продолжает трудиться на благо университета в должности профессора 1 кафедры внутренних болезней, передавая своим ученикам, коллегам, студентам свой опыт, глубокие теоретические знания.

**Многочисленные ученики и коллеги профессора Макаревича Александра Эдуардовича желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия, успехов в профессиональной и педагогической деятельности.**

**Коллектив 1-й кафедры внутренних болезней**