МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Medical Journal

Научно-практический *рецензируемый* **журнал**
Зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь
Свидетельство о государственной регистрации СМИ № 25 от 17.02.2009 г.
Издается с 2002 года
Выходит один раз в три месяца

№ 1 (79)/2022 *Январь — март*

Подписные индексы: в каталоге «Белпочты» – 00665; в каталоге «Пресса России» – 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

Подписано в печать
с готовых
диапозитивов
06.01.2022 г.

Бумага офсетная
Гарнитура
FranklinGothicBook
Печать офсетная
Формат 60 × 84 $^{1}/_{8}$.
Усл. печ. л. 18,6
Тираж 496 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)
Яцек Никлинский (д-р мед. наук, проф., Белосток, Польша)
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

Е. Н. Альферович, И. А. Логинова, И. Н. Середич, Е. А. Саржевская
Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей, родившихся от матерей с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-COV-2 4

А. В. Анискевич, И. Г. Шиманская, Т. Н. Голубовская, И. Н. Станиславова, А. П. Адаскевич, М. Унемо
Результаты мониторинга антибактериальной резистентности N. Gonorrhoeae в г. Могилеве за 2017–2019 г. 12

А. А. Артишевский, Т. М. Студеникина
Источники и основные этапы развития надпочечника..... 18

И. А. Верес
Морфометрические характеристики миометрия при гипотоническом и инфекционном вариантах послеродового эндометрита 27

А. А. Ситник, М. А. Герасименко, А. В. Кочубинский, А. В. Белецкий
Надмыщелковые переломы плечевой кости у детей 35

Оригинальные научные публикации

И. А. Верес
Клинико-морфологические параллели при гипотоническом и инфекционном вариантах послеродового эндометрита 45

С. А. Гранько, С. В. Куницкая
Сравнительный анализ результатов локального применения различных лекарственных форм местных фторпрепаратов *in vitro* 52

Е. В. Дивакова, А. П. Кудин, Е. П. Кишкурно, Т. В. Амвросьева, Ю. А. Шилова
Роль β- и γ-герпесвирусов в развитии инфекционного мононуклеоза у детей 61

Т. Е. Дороженкова, О. А. Горбич, Ю. Л. Горбич
Особенности эпидемиологии лептоспироза 69

А. Ф. Крот, О. А. Скугаревский
Расстройства сна у врачей как результат профессионально-детерминированного десинхроноза..... 76

Д. Ю. Ладутько, В. Н. Подгайский, Ю. Н. Ладутько, А. В. Пекарь, О. П. Кезля, А. В. Селицкий, А. В. Губичева
Методики замещения крупных дефектов обеих костей предплечья..... 81

Т. П. Новикова
Влияние неаллергических факторов на уровень общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови 89

Е. С. Панько, С. В. Жаворонок, С. В. Панько
Нарушения функции внешнего дыхания у госпитализированных пациентов с COVID-19 95

А. Р. Сакович, А. В. Рожкова
Клинико-эндоскопические данные при кистах верхнечелюстных пазух 101

Е. М. Скрягина
Эффективность лечения туберкулеза у пациентов с различными сроками амбулаторного и стационарного этапов лечения 106

А. А. Татур, А. И. Протасевич, А. В. Пландовский, А. И. Росс, М. А. Куптель, М. Н. Попов
Диагностика и лечение инфекционных осложнений после трансплантации сердца у пациента с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) 114

Ю. А. Цибизова, Н. А. Трушель, Т. В. Ильина
Особенности топографии и строения участков венечных артерий, расположенных под мышечными мостиками пациентов с кардиоваскулярной патологией 122

Случай из практики

И. Д. Дуб, М. В. Доронин, Р. Н. Курленко, В. М. Савицкий
Болезнь Стилла. Случай в практике уролога 128

В. Н. Сидоренко, Е. Ф. Подрезенко, И. А. Табакова, Н. А. Шнайдер
Шеечная беременность – дифференцированный подход к органосохраняющим операциям 133

В помощь практикующему врачу

Е. В. Захарова, А. В. Губкина
В целях укрепления здоровья населения 142

Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт, Ю. А. Волчек
Анализ показателей системы альдостерон-ренин у пациентов с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом..... 147

Летопись БГМУ

В. Э. Бутвиловский
О становлении кафедры биологии 154

Г. Н. Чистенко
Из истории создания кафедры эпидемиологии 156

Юбилеи

Александр Николаевич СТОЖАРОВ (К 75-летию со дня рождения) 159

IN THE ISSUE

E. Alferovich, I. Loginova, I. Seredich, E. Sarzhevskaya
SYNDROME OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM DEADAPTATION IN NEWBORN CHILDREN BORN OF MOTHER WITH NEW CORONAVIRAL INFECTION, SARS-COV-2(COVID-19) 4

A. V. Aniskevich, I. G. Shimanskaya, T. N. Golubovskaya, I. N. Stanislavova, V. S. Suslov, M. Unemo
THE RESULTS OF MONITORING THE ANTIBACTERIAL RESISTANCE OF N. GONORRHOEAE IN THE MOGILEV CITY FOR 2017–2019.... 12

A. Artishevski, T. Studenikina
THE SOURCES AND THE STAGES OF SUPRARENAL GLAND'S DEVELOPMENT 18

I. Veres
MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF MYOMETRY IN HYPOTONIC AND INFECTIOUS VARIANTS OF POSTNATAL ENDOMETRITIS..... 27

A. Sitnik, M. Gerasimenko, A. Kochubinski, A. Beletsky
SUPRACONDYLAR EXTENSION FRACTURES OF THE HUMERUS IN CHILDREN..... 35

I. A. Veres
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS IN HYPOTONIC AND INFECTIOUS VARIANTS OF POSTNATAL ENDOMETRITIS..... 45

S. Granko, S. Kunitskaya
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF LOCAL APPLICATION OF VARIOUS DOSAGE FORMS OF LOCAL FLUOROPREPARATIONS *IN VITRO*..... 52

E. V. Divakova, E. P. Kishkurno, T. V. Amvrosieva, A. P. Kudin, Yu. A. Shilova
ROLE OF β- AND γ-HERPESVIRUSES IN THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN 61

T. E. Dorojenkova, O. A. Gorbich, Y. L. Gorbich
FEATURES OF THE EPIDEMIOLOGY OF LEPTOSPIROSIS..... 69

A. F. Krot, O. A. Skugarevsky
DOCTORS'S SLEEP DISORDERS AS A RESULT OF PROFESSIONAL DETERMINED DESYNCHRONOSIS..... 76

D. Y. Ladutko, V. N. Podhaisky, Y. N. Ladutko, A. V. Pekar, O. P. Kezlya, A. V. Selitsky, A. V. Gubicheva
METHODS OF REPLACEMENT OF LARGE DEFECTS OF BOTH FOREARM BONES..... 81

T. P. Novikova
LEVEL OF TOTAL SERUM IMMUNOGLOBULIN E, INFLUENCE OF NONALLERGIC FACTORS 89

E. S. Panko, S. V. Zhavoronok, S. V. Panko
RESPIRATORY DISORDERS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19 95

A. R. Sakovich, A. V. Rozhkova
CLINICAL AND ENDOSCOPIC DATA FOR MAXILLARY SINUS CYSTS..... 101

A. M. Skrahina
THE EFFECTIVENESS OF TUBERCULOSIS TREATMENT IN PATIENTS WITH DIFFERENT TERMS OF OUTPATIENT AND INPATIENT STAGES OF TREATMENT..... 106

A. A. Tatur, A. I. Protasevich, A. V. Pladovski, A. I. Ross, M. A. Kuptel, M. N. Popov
DIAGNOSTIC AND TREATMENT FOR SEPTIC COMPLICATIONS IN PATIENT AFTER HEART TRANSPLANTATION WITH NOVEL CORONOVIRUS INFECTION 114

Y. A. Tsybizova, N. A. Trushel, T. V. Ilyina
FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE MYOCARDIAL BRIDGES AND SECTIONS OF THE BRANCHES OF THE CORONARY ARTERIES UNDER THEM IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY ACCORDING TO COMPUTED TOMOGRAPHY 122

I. D. Dub, M. V. Doronin, R. N. Kurlenko, V. M. Savitski
STILL'S DISEASE. CASE IN UROLOGIST PRACTICE. 128

V. N. Sidorenko, E. F. Podresenko, I. A. Tabakova, N. A. Schneider
CERVICAL PREGNANCY – A DIFFERENTIATED APPROACH TO ORGAN-PRESERVING OPERATIONS... 133

L. V. Zakharava, H. V. Gubkina
FOR THE PURPOSE OF POPULATION HEALTH 142

N. V. Karlovich, T. V. Mohort, Y. A. Volchek
RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM: TRADITIONAL FUNCTION AND PLEIOTROPIC EFFECTS OF REGULATION OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM..... 147

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.4

Е. Н. Альферович, И. А. Логинова, И. Н. Середич[1], Е. А. Саржевская[2]

СИНДРОМ ДЕЗАДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

УО «Белорусский государственный медицинский университет», УЗ «5-я городская клиническая больница»,[1] УЗ «6-я городская клиническая больница»[2]

Причиной синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденного (СДССС), который является функциональным нарушением ССС в этот период, является преимущественно перенесенная хроническая антенатальная и интранатальная гипоксия. Существенный вклад в возникновение СДССС вносят факторы, способствующие задержке сроков формирования кардиомиоцитов зрелого типа, нарушение нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, в том числе в коронарном русле, врожденные вирусные и бактериальные инфекции, врожденные пороки сердца. Проблема коронавирусной инфекции волнует весь мир с 2019 года. При этом неясными остаются вопросы инфицирования новорожденных детей, обсуждается вопрос вертикальной передачи вируса от матери к ребенку. Целью нашего исследования было проанализировать все случаи СДССС у детей, рожденных от матерей с подтвержденной инфекцией COVID-19 и от матерей, не больных COVID-19 накануне родов, а также выявить факторы, повлиявшие на развитие этого синдрома и установить варианты его течения. Выявлено, что у новорожденных, чьи матери заболели коронавирусной инфекцией COVID-19 непосредственно перед родами, СДССС проявлялся нарушением сердечной проводимости, а у детей от неинфицированных коронавирусной инфекцией матерей СДССС выражался в виде нарушения возбуждения. Лабораторные методы исследования у новорожденных обеих групп отражали опосредованное воздействие повреждающего фактора на клетки сердечной мышцы.

Ключевые слова: *синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы, новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), новорожденные дети.*

E. Alferovich, I. Loginova, I. Seredich, E. Sarzhevskaya

SYNDROME OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM DEADAPTATION IN NEWBORN CHILDREN BORN OF MOTHER WITH NEW CORONAVIRAL INFECTION, SARS-COV-2(COVID-19)

The cause of the maladjustment syndrome of the cardiovascular system of the newborn (SDSSS), which is a functional disorder of the CVS during this period, is predominantly postponed chronic antenatal and intrapartum hypoxia. Factors contributing to the delay in the formation of mature cardiomyocytes, impaired neurohumoral regulation of vascular tone, including in the coronary bed, congenital viral and bacterial infections, and congenital heart defects make a significant contribution to the occurrence of SDSS. The problem of coronavirus infection has worried the whole world since 2019. At the same time, the issues of infection of newborn children remain unclear, the issue of vertical transmission of the virus from mother to child is being discussed. The aim of our study was to analyze all cases of SDSS in children born to mothers with confirmed COVID-19 infection and from mothers not sick with COVID-19 on the eve of childbirth, as well as to identify the factors that influenced

the development of this syndrome and to establish options for its course. It was revealed that in newborns whose mothers contracted coronavirus infection COVID-19 immediately before childbirth, SDCCS manifested itself as a violation of cardiac conduction, and in children from mothers uninfected with coronavirus infection, SDCCS was expressed as a disturbance of arousal. Laboratory methods of research in newborns of both groups reflected the indirect effect of a damaging factor on the cells of the heart muscle.

Key words: *syndrome of the cardiovascular system deadaptation, coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19), newborns.*

Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденного (СДССС) – это функциональное нарушение ССС у новорожденного и ребенка раннего возраста, которое связано с перенесенной хронической антенатальной и интранатальной гипоксией [1, 3, 7]. Причинами гипоксии у новорожденного является антенатальная гипоксия и интранатальная гипоксия, что может быть обусловлено длительно текущими гестозами; угрозой прерывания беременности; анемией во время беременности; обострением хронических заболеваний женщины, слабостью родовой деятельности; родостимуляцией; кесаревым сечением; обвитием пуповины. Кроме того, этиопатогенетическими факторами могут быть морфофункциональная незрелость и недоношенность, вероятно, способствующие задержке сроков формирования кардиомиоцитов зрелого типа, нарушение нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, в том числе в коронарном русле, врожденные вирусные и бактериальные инфекции, врожденные пороки сердца [2, 4, 8].

Наряду с этим, в генезе синдрома дезадаптации неонатального кровообращения у доношенных новорожденных детей большую роль играют транзиторная неонатальная легочная гипертензия и длительное персистирование фетальных коммуникаций, которые вместе с другими патогенетическими факторами в первые часы и дни жизни нередко являются причиной формирования транзиторной постгипоксической ишемии миокарда [5, 6].

Классификация синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей:

1. Неонатальная легочная гипертензия и персистирование фетальных коммуникаций (персистирующее фетальное кровообращение) шифр Р.29.3, согласно МКБ-10.

2. Транзиторная дисфункция миокарда с дилатацией полостей, нормальной или повышенной сократительной способностью шифр Р.29.4, согласно МКБ-10.

3. Транзиторная дисфункция миокарда с дилатацией полостей и сниженной сократительной способностью шифр Р.29.4, согласно МКБ-10.

4. Нарушения ритма и проводимости шифр Р.29.1, согласно МКБ-10.

Проблема коронавирусной инфекции волнует весь мир с 2019 года. За это короткое время кардинально поменялись представления о самой болезни и о методах ее лечения. Низкая восприимчивость к коронавирусу у детей раннего возраста, возможно, связана с некими особенностями врожденного иммунитета, которые исчезают в онтогенезе. На сегодняшний день принято считать, что основными путями передачи вируса являются: воздушно-капельный и контактный. Инкубационный период составляет 4–6 дней. Воздушно-капельный путь инфицирования у новорожденных маловероятен, потому что с рождения ребенок изолируется от больной матери. Вопрос вертикального пути передачи вируса от инфицированной матери к ребенку находится на стадии обсуждения. Доказательств передачи коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), через грудное молоко нет [9, 10]. По данным зарубежных авторов, ни у одного новорожденного от матери с установленной COVID-19 инфекцией не было положительного результата на возбудитель, как и не было зарегистрировано ни одного случая болезни среди новорожденных, что опровергает теорию о трансплацентарной передаче SARS-CoV-2.

В литературе представлены результаты лечения 55 беременных женщин, инфицированных COVID-19, и 46 новорожденных, не имеющих четких признаков вертикального пути передачи инфекции. Затем появились сообщения о положительном тесте на наличие РНК возбудителя у новорожденных через 36 часов после родов [11], однако авторы статьи сомневаются

в путях инфицирования новорожденного, так как ткани плаценты и пуповины РНК вируса не содержали. Похожая ситуация была описана и другими авторами [12], в случае 10 новорожденных с положительными тестами на SARS-CoV-2.

По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, продолжение грудного вскармливания младенцев, чьи матери переносят COVID-19 (при условии соблюдения правил гигиены) – не противопоказано, так как из молока этот вирус ни у одной из женщин не выделялся [13]. Нашими собственными исследованиями проведен анализ течения неонатального периода детей от матерей с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), в различные сроки перинатального периода [14]. Установленные нами факты вызвали много вопросов и стали мотивацией в продолжении исследования по данной проблеме. Ведь получить ответы на все эти вопросы можно только изучая и анализируя каждый клинический случай.

Цель исследования: проанализировать все случаи СДССС у детей, рожденных в УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска и в УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска за период 2020–2021 годов. Выявить факторы, повлиявшие на развитие этого синдрома, а также установить варианты его течения.

Материал и методы

Нами проведен анализ 26 случаев СДССС у новорожденных, при этом 15 детей (1-я основная группа) родились в УЗ «6-я ГКБ» г. Минска от матерей с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19) за период 2020–2021 года. Группу сравнения (2-я группа) составили 11 новорожденных (5 мальчиков и 6 девочек), у матерей которых к моменту срочных родов ПЦР-тест на предмет коронавирусной инфекции был отрицательным (РНК коронавируса SARS-CoV-2 не обнаружена). Дети родились в УЗ «5-я городская клиническая больница) г. Минска за временной промежуток, идентичный периоду рождения новорожденных 1-й группы. Использованы следующие методы исследования: анализ медицинской карты стационарного пациента (форма 003/у), выписные эпикризы из истории развития новорожденного ребенка (форма 097/у), с помощью которых проанализирован прегравидарный и гравидарный анамнез матерей детей каждой группы, клинико-лабораторные особенности течения раннего и позднего неонатального периода у этих новорожденных.

Изучены акушерско-гинекологический анамнез, структура заболеваемости, состояние здоровья 26 матерей, гематологические и биохимические показатели крови, а также данные инструментальных обследований у 26 новорожденных от этих женщин.

При обследовании детей использовались клинический, лабораторный, биохимический методы исследования.

Клинический метод включал анализ особенностей материнского анамнеза, возраст матери, исходы предыдущих беременностей, особенности течения данной беременности, наличие осложнений, угрозы выкидыша, острых и хронических заболеваний, особенности течения родов. Среди показателей, характеризующих особенности течения неонатального периода, были изучены: оценка по шкале Апгар, антропометрические показатели при рождении, оценка степени зрелости, данные общесоматического статуса, структура заболеваемости.

Лабораторный метод включал исследование гематологических показателей периферической крови ОАК (гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, количество лейкоцитов, абсолютное и относительное число клеток лейкоцитарной формулы, тромбоцитов) и проводился при рождении, на 4–7 сутки жизни с использованием автоматического гематологического анализатора Pentra-60, ABX, Франция. Детям основной группы было проведено исследование газов крови (КОС), что является обязательным при обследовании детей от матерей с подтвержденно коронавирусной инфекцией в родах.

Биохимическое исследование крови (БАК) включало определение содержания общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина (в т. ч. фракционно), аланинтрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), С-реактивного белка (СРБ), креатинфосфокиназы (КФК) и КФК-МВ, калия, натрия, кальция, что проводилось при рождении, а затем на 4–7 либо 7–10 сутки жизни на биохимическом анализаторе Hitachi 911, (Япония, Германия), наборами фирмы Cormay и Анализ Х. Также были проведе-

ны УЗИ органов брюшной полости (ОБП), нейросонография (НСГ с допплерографией), ЭХО-КГ (эхокардиография), ЭКГ дважды, холтеровское мониторирование (детям группы сравнения), новорожденные проконсультированы кардиологом (преимущественно в режиме телемедицины).

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Статистическую обработку материала выполняли с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0». При условии нормального распределения данных значения представляли как M ± SD, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное квадратичное отклонение.

Результаты и обсуждение

Все дети родились основной группы доношенными в сроке от 260 до 288 дней (275 ± 9,1), средняя масса тела составила 3620 ± 365 г (от 2580 до 4860 г), длина тела – 53 ± 3,4 см (от 49 до 54 см).

Из анамнеза матерей было установлено, что возраст женщин на момент родов до 25 лет был в 1 случае, от 25 до 30 лет – 5 женщин, старше 30 лет – 8 женщин и старше 40 лет – 1 женщина. Беременность 1 была у 6 женщин, 2-я беременность – у 2 женщин, 3-я и более – у 7 женщин; роды первые у 6 женщин, вторые и более у 11 женщин.

Соматическую патологию имели ряд женщин в виде хронического тонзиллита – 2 женщины, гипотиреоз – 2 женщины, хронический гастрит – 1 женщина, МАРС (малые аномалии развития сердца) в виде дополнительной хорды левого желудочка – 2 женщины.

Настоящая беременность протекала на фоне гиперкоагуляционного синдрома у 1 женщины, в остальных случаях беременность протекала без осложнений до момента заболевания новой коронавирусной инфекцией. Все женщины на момент поступления в роддом болели новой коронавирусной инфекцией, из них 10 женщин имели легкое течение заболевания, 5 – бессимптомное течение.

В 10 случаях роды закончились через естественные родовые пути, 5 случаев – операцией кесарево сечения. В двух случаях (13,3 %) роды осложнились выходом мекония в амниотическую жидкость.

Длительный безводный промежуток более 6 часов зафиксирован в 8 случаях, более 12 часов – 2 случая.

Все дети родились без асфиксии. Оценку по шкале Апгар 8/8 баллов имели 2 ребенка, остальные дети имели оценку по шкале Апгар 8/9 баллов.

Все дети имели отрицательный ПЦР-тест на коронавирус SARS-Cov-2. Наиболее значимыми были цифры лактата в КОС крови в первые часы жизни. Средняя цифра лактата составила 2,9 ммоль/л при норме до 2,0. У всех детей в БАК уровни КФК и КФК-МВ были выше верхних значений нормы. Средняя цифра КФК составила 487,0 ЕД/л (референсный интервал 0–225 ЕД/л), КФК-МВ 61,1 ЕД/л (референсный интервал 0–24 ЕД/л), что может свидетельствовать в пользу внутриутробной гипоксии. В ОАК число лейкоцитов на первые сутки жизни составило 27,6 ± 10^9/л, что также выше нормы на 1–2 сутки жизни. В БАК уровень С-реактивного белка был также несколько выше нормы 5,76мг/л (референсный показатель 0–5 мг/л). Параметры лабораторных показателей представлены в таблице 1.

По результатам ЭКГ, синусовая брадикардия регистрировалась у 5 детей (33,3 %) и сохранялась в течение 6–7 дней, при этом частота сердечных сокращений сохранялась 80–90. Желудочковые экстрасистолы регистрировались

Таблица 1. **Лабораторные показатели детей 1 группы (M ± SD)**

ОАК	Лейк.×10^9/л	Эритр.×10^{12}/л	Гемогл. г/л	Тромб. ×10^9/л	Пал. %	Сенгм. %	Лимф. %	Моноц. %
	27,6 ± 1,2	5,6 ± 0,9	185,6 ± 5,4	364,9 ± 103	1,69 ± 0,4	66,2 ± 1,7	22,7 ± 3,2	7,6 ± 2,0
БАК	Калий, ммоль/л	Кальций, ммоль/л	СРБ, мг/л	Глюкозаммоль/л	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	КФК, ед/л,	КФК-МВ, ед/л
	4,8 ± 0,5	2,1 ± 0,1	5,7 ± 3,8	3,9 ± 0,6	18,5 ± 7,4	55,4 ± 20,1	487,0 ± 215	61,1 ± 7,3
КОС	pH	pCO_2	pO_2	Лактат, ммоль/л	ABE	$cHCO_3$	sO_2, %	Глюкоза, ммоль/л
	7,39 ± 1,2	37,9 ± 2,3	63,3 ± 12,5	2,9 ± 1,3	–3,8 ± 1,2	23,3 ± 2,1	98,4 ± 1,5	3,1 ± 0,5

у 2 детей (13,3 %), удлинение интервала QT – у 3 детей (20 %), нарушения внутрижелудочковой проводимости – у 1 ребенка (6,7 %), относительное замедление AV-проводимости у 1 ребенка (6,7 %), перегрузка правого предсердия – у 3 детей (20 %). Холтеровское мониторирование не проводилось в связи с запланированными переводами детей в специализированнные отделения. Все дети были переведены для дальнейшего обследования и лечения на 2-й этап выхаживания к 6–7 суткам жизни. Переводы осуществлялись в УЗ «3 ГДКБ» – 6 детей, в РНПЦ «Мать и дитя» – 7 детей и 2 детей были переведены в кардиологическое отделение УЗ «2 ГДКБ» г. Минска.

Помимо диагноза СДССС, у троих детей зафиксирована неонатальная желтуха, у одного ребенка были выявлены клинико-лабораторные признаки инфекции, специфичной для перинатального периода. У двоих новорожденных по данным ЭХО-КГ установлены врожденные пороки сердца: дефект межпредсердной перегородки (вторичный) и дефект межжелудочковой перегородки (множественный), при этом у них зафиксирована перегрузка правого предсердия и фетальная легочная гипертензия по ЭХО-КГ (систолическое давление в легочной артерии 30–38 мм рт. ст.). Дети были консультированы кардиологом, перевод был согласован.

Роды у матерей детей 2-й группы состоялись в сроке 278 ± 9,3 дня через естественные родовые пути. Беременность была первой у 5 женщин, 2-й – у одной, 3-й и более – у 5-ти матерей. При изучении акушерско-гинекологического анамнеза матерей обследованных детей хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта (кольпит, хронический пиелонефрит, аднексит) до настоящей беременности были зарегистрированы у 3 женщин группы сравнения.

Хроническая соматическая патология (хронический гастрит, хронический тонзиллит) отмечались у 3 матерей детей 2-й группы. Обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний и возникновение острой патологии урогенитальной сферы во время настоящей беременности имели 5 женщин, угроза прерывания зафиксирована у 4, анемия беременных – у 4 женщин. Санация указанных очагов инфекции проводилась у всех беременных, указания на отсутствие эффекта от проводимой терапии (сохранение признаков бактериального вагиноза) имелись у одной из женщин.

Таким образом, частота встречаемости хронических воспалительных заболеваний и острой инфекционной патологии урогенитального тракта в течение настоящей беременности у матерей детей в обследуемых группах принципиально не отличалась.

Хроническая фетоплацентарная недостаточность в течение настоящей беременности была установлена у 4 беременных 2-й группы (36,3 %), подтверждением чего были околоплодные воды, окрашенные меконием. Острые инфекционные заболевания зафиксированы у 4 женщин, причем у двоих – коронавирусная инфекция в 1-м и 2-м триместре беременности, легкое течение.

При оценке физического развития обследованных детей было установлено, что масса тела при рождении у детей 2-й группы составила 3570 ± 267 граммов, рост 53,4 ± 3,4 см. Случаев рождения в асфиксии в этой группе не было: 4 ребенка имели оценку по шкале Апгар 8/8, 7 детей – 8/9.

Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы (СДССС) проявлялся у новорожденных 2 группы следующим образом. У 6 детей, находившихся на совместном пребывании с матерью, при плановом осмотре на 1–3 сутки жизни были зафиксированы эпизоды нерегулярного ритма (экстрасистолия?), у четверых выявлены изменения при проведении ЭКГ-скрининга, а у одного ребенка нарушения ритма сердца установлены в родильном зале, причем эпизоды экстрасистолии плода у его матери фиксировались неоднократно в конце второго – третьем триместре беременности, в связи с чем она получала метапролол. Все эти дети были переведены в педиатрическое отделение 2-го этапа выхаживания новорожденных, причем двое вначале лечились в отделении анестезиологии и реанимации новорожденных детей. Один из этих малышей (факт экстрасистолии плода в анамнезе, перенесенная его матерью коронавирусная инфекция в 1-м триместре беременности) сразу из родзала был переведен в реанимационное отделение в связи с множе-

ственными экстрасистолами, зарегистрированными аускультативно и при мониторировании. На фоне болюсной нагрузки глюкозой через час нарушения ритма купировались. У второго ребенка, нуждавшегося в реанимационной помощи, нарушение ритма сердца было выявлено аускультативно на 1 сутки жизни, на ЭКГ обнаружено трепетание предсердий, правильная форма 2:1, тахисистолия. Интересным является факт перенесения матерью этого малыша коронавирусной инфекции во 2 триместре беременности. С целью купирования нарушения ритма новорожденному было проведено внутривенное введение 5 % амиодарона в нагрузочной дозе 5 мг/кг с переходом на поддерживающую дозу титрованием 10 мкг/кг/мин. На ЭХО-КГ на 1 сутки отмечалась легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 54 мм рт. ст.). Нарушения ритма купировались на вторые сутки жизни, в связи с чем произведен перевод на пероральную форму приема амиодарона 5 мг/кг/сут за 2 приема. На ЭХО-КГ на 3 сутки легочная гипертензия купирована (систолическое давление в легочной артерии 26 мм рт. ст.). В возрасте 7 суток ребенок в плановом порядке был переведен в специализированное кардиологическое отделение для дальнейшего лечения. Прочие новорожденные этой группы, с зарегистрированной аускультативно экстрасистолией и дети с нарушениями, выявленными при проведении ЭКГ-скрининга, получили обследование и лечение на 2 этапе в соответствии с Клиническими протоколами данной нозологической формы заболевания. Клинико-лабораторных признаков инфекционного процесса у малышей не было (изменений в ОАК, острофазовых маркеров в БАК). Так, уровень лейкоцитов при рождении составил в среднем $20{,}6\times10^9$/л, на 6–9 сутки – $11{,}8\times10^9$/л. Средний уровень СРБ на 4–6 сутки жизни был 1,35 мг/л (референсный интервал 0–5 мг/л). Показатели АСТ, АЛТ, общего белка, азотистого обмена, уровни электролитов, билирубинового обмена соответствовали возрастной норме. Что же касается креатинфосфокиназы (КФК) и КФК-МВ, взятых на 4–5 сутки, а затем в динамике на 7–9 сутки, то у всех новорожденных группы сравнения эти показатели были повышенными, составляя, соответственно, в среднем 225,5 ± 55,3 ЕД/л (референсный интервал 0–145 ЕД/л) и 29 ± 6,7 ЕД/л (референсный интервал 0–24 ЕД/л), незначительно снижаясь в динамике. Креатинфосфокиназа – это фермент, катализирующий образование из АТФ и креатина креатинфосфата, который содержится в клетках сердечной мышцы, скелетной мускулатуры, головного мозга, легких, щитовидной железы. При воспалении этих органов-мишеней креатинфосфокиназа в виде изоэнзимов поступает в кровь, т. е. лабораторно обнаруживается его повышение, что свидетельствует о повреждении тканей.

У всех новорожденных группы сравнения имелись изменения на ЭКГ, которые заключались в следующем: эктопический предсердный ритм 1 случай (9,1 %), нарушение внутрижелудочкового проведения 1 случай (9,1 %), дополнительные пути проведения, перегрузка правых отделов сердца 1 случай (9,1 %), трепетание предсердий 1 случай (9,1 %), WPW-синдром 2 случая (18,1 %), экстрасистолия 5 случаев (45,5 %).

Нарушения, выявленные при проведении Холтеровского мониторирования, имелись у 8 новорожденных 2 группы, что проявилось следующим образом. При мониторировании выявлено увеличение активности и влияние на сердечный ритм симпатического вегетативного отдела нервной системы, значительное количество эпизодов синусовой тахикардии (1 случай); данные в пользу суправентрикулярной и желудочковой аритмии (экстрасистолии) с эпизодами от общего количества сердечных сокращений 0,68–8,61 % (суправентрикулярные экстрасистолы), 0,36–2,76 % (желудочковые экстрасистолы) – у 7 новорожденных.

Изменения на ЭХО-КГ имелись у всех новорожденных группы сравнения, а именно: частая экстрасистолия, выраженная нерегулярность синусового ритма, увеличение систолического давления в легочной артерии (30–54 мм рт. ст.), т. е. данные в пользу неонатальной легочной гипертензии (у 5 детей) на 2–3 сутки, снижаясь в динамике до нормы; у двух детей имелись дополнительные хорды левого желудочка.

Изменений на УЗИ органов брюшной полости не было выявлено ни у одного ребенка этой группы. Что же касается НСГ, то у всех детей (11) зафиксирован повышенный индекс

резистентности 0,74–0,79, наличие стриарной васкулопатии (4 случая), субэпендимальных кист (4), что является косвенным признаком перенесенной гипоксии.

Дети 2 группы (кроме ребенка, переведенного в отделение кардиологии) были выписаны на амбулаторный этап в возрасте 7–10 дней (в среднем, 8,2 суток) в удовлетворительном состоянии с рекомендациями приема левокарнитина (Алмиба) и наблюдения кардиолога по месту жительства.

Заключение

1. Несмотря на то, что все дети основной группы родились в удовлетворительном состоянии, их данные КОС при рождении убедительно свидетельствовали в пользу внутриутробной гипоксии, что, вероятно, обусловлено опосредованным воздействием вируса на плод через маточно-плацентарный кровоток с активизацией процессов анаэробного гликолиза.

2. Вероятно, осложненное гипоксической компонентой течение беременности обусловлено заболеванием беременных новой коронавирусной инфекцией накануне родов, что, оказывая негативное влияние на плод, проявилось увеличением частоты возникновения СДССС в раннем неонатальном периоде.

3. СДССС у детей, рожденных от матерей с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), преимущественно проявился нарушением синусового ритма (умеренной брадикардией у 33,3 %) и проводимости (удлинение интервала QT, нарушение внутрижелудочкового проведения, замедление атриовентрикулярной проводимости, суммарно в 33,4 % случаев).

4. СДССС у новорожденных, матери которых не болели накануне родов новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), проявлялся преимущественно нарушением возбуждения (эктопический предсердный ритм, дополнительные пути проведения, трепетание предсердий, экстрасистолия, что суммарно составило 72,8 %).

5. Параклинические лабораторные тесты (КФК и КФК-МВ) у новорожденных обеих групп были повышенными, что связано с опосредованным воздействием повреждающего фактора на клетки сердечной мышцы.

Литература

1. *Альферович*, Е. Н. Анатомо-физиологические особенности новорожденных. Пограничные состояния. Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных: учебно-методическое пособие / Е. Н. Альферович, О. А. Платонова. – Минск: БГМУ, 2021. – 32 с.

2. *Прахов*, А. В. Неонатальная кардиология / А. В. Прахов. – Новгород: Изд-во НижГМА, 2008. – 388 с.

3. *Кожарская*, Л. Г. Сердечно-сосудистая система у новорожденных: учеб.-метод. пособие / Л. Г. Кожарская, Г. Л. Качан. – Минск: БелМАПО, 2006. – 50 с.

4. *Рооз*, Р. Неонатология. Практические рекомендации: пер. с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. – М.: Мед. лит., 2011. – С. 592.

5. *Прахов*, А. В. Клиническая электрокардиография в практике детского врача: рук-во для врачей / А. В. Прахов. – Н. Новгород: изд. НГМА, 2009. – 156 с.

6. *Транзиторные* нарушения сердечно-сосудистой системы у новорожденных / А. В. Сукало [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3. – С. 5–11.

7. *Weber*, R. Diagnosis and management of common fetal arrhythmias / R. Weber, D. Stambach, E. Jaeggy // J. Saudi Heart Association. – 2011. – Vol. 23. – P. 61–66.

8. *Бубневич*, Т. Е. Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных: учеб.-метод. пособие для студентов всех курсов и факультетов медицинских вузов, субординаторов педиатров и акушеров-гинекологов, врачей общей практики, педиатров, неонатологов, кардиологов, реаниматологов / Т. Е. Бубневич, С. С. Ивкина А. И. Зарянкина. – Гомель: ГомГМУ, 2016. – 40 с.

9. *Zeng*, H., Xu C., Fan J., Tang Y., Deng Q., Zhang W., Long X. Antibodies in infantsborn to mothers with COVID-19 pneumonia // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1848–1849. doi: 10.1001/jama.2020.4861.

10. *Dong*, L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1846–1848. doi: 10.1001/jama.2020.4621.

11. *Wang*, W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.

12. *Chen*, H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W., Li J., Zhao D., Xu D., Gong Q., Liao J., Yang H., Hou W., Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. – Lancet, 2020. – Vol. 395, № 10226. – P. 809–815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

13. *World* Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports [electronic resource]. Available at: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.

14. *Некоторые* аспекты клинико-лабораторных показателей у новорожденных от матерей с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-Cov-2 (COVID19), инфициро-

ванных в различные сроки перинатального периода / И. А. Логинова [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2021. – Т. 5, № 1. – С. 1205–1212.

References

1. *Al'ferovich*, E. N. Anatomo-fiziologicheskie osobennosti novorozhdennyh. Pogranichnye sostoyaniya. Sindrom dezadaptacii serdechno-sosudistoj sistemy u novorozhdennyh: uchebno-metodicheskoe posobie / E. N. Al'ferovich, O. A. Platonova. – Minsk: BGMU, 2021. – 32 s.

2. *Prahov*, A. V. Neonatal'naya kardiologiya / A. V. Prahov. – Novgorod: Izd-vo NizhGMA, 2008. – 388 s.

3. *Kozharskaya*, L. G. Serdechno-sosudistaya sistema u novorozhdennyh: ucheb.-metod. posobie / L. G. Kozharskaya, G. L. Kachan. – Minsk: BelMAPO, 2006. – 50 s.

4. *Rooz*, R. Neonatologiya. Prakticheskie rekomendacii: per. s nem. / R. Rooz, O. Gencel'-Borovicheni, G. Prokitte. – M.: Med. lit., 2011. – S. 592.

5. *Prahov*, A. V. Klinicheskaya elektrokardiografiya v praktike detskogo vracha: ruk-vo dlya vrachej / A. V. Prahov. – N. Novgorod: izd. NGMA, 2009. – 156 s.

6. *Tranzitornye* narusheniya serdechno-sosudistoj sistemy u novorozhdennyh / A. V. Sukalo [et al.] // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2015. – № 3. – S. 5–11.

7. *Weber*, R. Diagnosis and management of common fetal arrhythmias / R. Weber, D. Stambach, E. Jaeggy // J. Saudi Heart Association. – 2011. – Vol. 23. – P. 61–66.

8. *Bubnevich*, T. E. Sindrom dezadaptacii serdechno-sosudistoj sistemy u novorozhdennyh: ucheb.-metod. posobie dlya studentov vsekh kursov i fakul'tetov medicinskih vuzov, subordinatorov pediatrov i akusherov-ginekologov, vrachej obshchej praktiki, pediatrov, neonatologov, kardiologov, reanimatologov / T. E. Bubnevich, S. S. Ivkina A. I. Zaryankina. – Gomel': GomGMU, 2016. – 40 s.

9. *Zeng*, H., Hu S., Fan J., Tang Y., Deng Q., Zhang W., Long X. Antibodies in infantsvorn to mothers with COVID-19 pneumonia // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1848–1849. doi: 10.1001/jama.2020.4861.

10. *Dong*, L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1846–1848. doi: 10.1001/jama.2020.4621.

11. *Wang*, W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.

12. *Chen*, H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W., Li J., Zhao D., Xu D., Gong Q., Liao J., Yang H., Hou W., Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. – Lancet, 2020. – Vol. 395, № 10226. – P. 809–815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.

13. *World* Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports [electronic resource]. Available at: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.

14. *Nekotorye* aspekty kliniko-laboratornyh pokazatelej u novorozhdennyh ot materej s koronavirusnoj infekciej, vyzvannoj SARS-Cov-2 (COVID19), inficirovannyh v razlichnye sroki perinatal'nogo perioda// I. A. Loginova [et al.] // Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski. – 2021. – T. 5, № 1. – S. 1205–1212.

Поступила 04.11.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.12

А. В. Анискевич[1], И. Г. Шиманская, Т. Н. Голубовская[2], И. Н. Станиславова[2], А. П. Адаскевич[2], М. Унемо[3]

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ N. GONORRHOEAE В г. МОГИЛЕВЕ ЗА 2017–2019 г.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,[1] Могилевский областной кожно-венерологический диспансер,[2] Университетский Госпиталь Эребру, Швеция[3]

В статье представлены результаты клинического исследования, проведенного в 2018 и 2020 г. с целью определения показателей антибиотикорезистентности штаммов N. gonorrhoeae в Республике Беларусь. В исследование включено 114 культур N. gonorrhoeae из г. Могилев. Из них 36 изолятов культивировано в 2017 г., 19 изолятов – в 2018 и 59 изолятов – в 2019 г. Все образцы получены из цервикального канала у женщин либо уретры у мужчин с установленным диагнозом «гонорея».

Мужчины – 82 (72 %), женщины – 32 (28 %). Средний (медиана) возраст составлял 26 (23,5) лет для мужчин (диапазон: 17–44 года) и 27 (23,5) лет для женщин (диапазон: 17–74 года). Определялась чувствительность N. gonorrhoeae к цефтриаксону, цефиксиму, азитромицину, ципрофлоксацину, спектиномицину, бензилпенициллину, тетрациклину и гентамицину с использованием Е-теста (количественный метод определения минимальной ингибирующей концентрации антимикробного препарата, действующей против микроорганизма). Для всех изолятов был использован β-лактамазный тест. С учетом полученных данных даны рекомендации по использованию отдельных антимикробных препаратов при лечении гонореи.

Ключевые слова: *гонорея, антимикробные препараты, штаммы N.gonorrhoeae, антибиотикорезистентность, лечение.*

A. V. Aniskevich, I. G. Shimanskaya, T. N. Golubovskaya, I. N. Stanislavova, V. S. Suslov, M. Unemo

THE RESULTS OF MONITORING THE ANTIBACTERIAL RESISTANCE OF N. GONORRHOEAE IN THE MOGILEV CITY FOR 2017–2019

The article presents the results of a clinical study conducted in 2018 and 2020 to determine the antibiotic resistance indicators for N. gonorrhoea strains in Belarus. One hundred and fourteen (114) cultures of N. gonorrhoeae from Mogilev were included in the works: thirty six (36) cultures were isolated from patients in 2017, nineteen (19) in 2018 and fifty nine (59) in 2019. All samples were obtained from the cervical canal in women or the urethra in men, with an established diagnosis of gonorrhea. Men concluded 82 persons equal to 72 %, and women 32 equal 28 %. The average age of men was 23.5 (range: 17–44 years), women 23,5 (range: 17–74 years). The susceptibility to ceftriaxone, cefixime, azithromycin, ciprofloxacin, spectinomycin, benzylpenicillin, tetracycline and gentamicin were determined using the Etest for determination of the minimum inhibitory concentrations. Recommendations on the use of certain antimicrobial agents in the treatment of gonorrhea is based on data obtained.

Key words: *gonorrhea, antimicrobial agents, strains of N. gonorrhoeae, antibiotic resistance, medication.*

Гонорея является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, во всем мире [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. было зарегистрировано 86,9 млн новых случаев инфицирования [2]. Гонококковая инфекция может проявляться в виде уретрита у мужчин, цервицита или уретрита у женщин, а также в виде экстрагенитальных форм (глотка, прямая кишка, конъюнктива и (редко) системные проявления) у обоих полов [3].

В Республике Беларусь число зарегистрированных случаев гонококковой инфекции в 2017 г. составило 13,0 случая на 100 тыс. населения. Несмотря на стабильное снижение показателей заболеваемости (данный показатель в 2005 г. составил 63 случая на 100 тыс. населения, в 2013 г. – 30 случаев на 100 тыс. населения, в 2016 г. – 18,5 случаев на 100 тыс. населения [4, 5]), вопросы лабораторной диагностики и лечения данной ИППП остаются актуальными.

Однако в последние годы во всем мире отмечается повышение уровня устойчивости N. gonorrhoeae к широкому спектру антибактериальных лекарственных средств, включая препараты первой линии [6]. Рост резистентности вызывает опасения сокращения вариантов эффективного лечения гонококковой инфекции, а также появления неизлечимой гонореи [7]. В связи с этим ВОЗ разработала «глобальный план действий по контролю распространения и минимизации антибактериальной резистентности N. gonorrhoeae», одной из стратегий которого является постоянный мониторинг устойчивости гонококка к существующим антимикробным препаратам [8].

Цель исследований

Целью данного исследования являлось изучить тенденции в изменении антибиотикорезистентности штаммов N. gonorrhoeae, выделенных в г. Могилев (Республика Беларусь) за период 2017–2019 гг.

Материалы и методы

В исследование были включены 114 культур N. gonorrhoeae из г. Могилев (Республика Беларусь). Из них 36 изолятов культивировано в 2017 г., 19 изолятов – в 2018 г. и 59 изолятов – в 2019 г. Все образцы получены из цервикального канала у женщин либо уретры у мужчин с установленным диагнозом «гонорея».

У мужчин получено 82 изолята (72 %), у женщин – 32 изолята (28 %). Средний (медиана) возраст исследуемых составлял 26 (23,5) лет для мужчин (диапазон: 17–44 года) и 27 (23,5) лет для женщин (диапазон: 17–74 года).

Все пациенты диагностированы и прошли лечение в УЗ «Могилевский областной кожно-венерологический диспансер». Образцы культивированы на селективных питательных средах для выделения N. gonorrhoeae (шоколадный агар со смесью факторов роста PolyVitex и смесью VCAT3). Идентификация выделенных культур подтверждалась наличием оксидазной активности возбудителя. Оксидазоположительные культуры исследовались бактериоскопически для обнаружения типичных по морфологии и тинкториальным свойствам гонококков при окраске по Граму. Видовая идентификация проводилась с использованием автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 и молекулярно-биологических методов (ПЦР). Изоляты сохранялись в специальной жидкой среде, содержащей триптиказо-соевый бульон, дрожжевой экстракт, агар-агар и лошадиную сыворотку, в 1,5–2-миллилитровых пробирках в жидком азоте (–196 °С) или в низкотемпературном морозильнике (–80 °С), а затем транспортировались в сухом льду для дальнейшего анализа [9].

Исследование проводилось на базе университетского госпиталя Оребро (Швеция), в отделении лабораторной медицины и микробиологии в коллаборационнном центре ВОЗ по гонорее и другим ИППП.

Определение чувствительности Neisseriagonorrhoeae к антимикробным препаратам (цефтриаксон, цефиксим, азитромицин, спектиномицин, ципрофлоксацин, бензилпенициллин, тетрациклин и гентамицин) проводилось с использованием Е-теста – количественного метода выявления минимальной ингибирующей концентрации антимикробного препарата, действующей против микроорганизма.

Использовались критерии интерпретации, установленные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности

(www.eucast.org). Результаты Е-теста были интерпретированы как чувствительные (S), умеренно-чувствительные (I) и резистентные (R).

Для азитромицина использовали эпидемиологическое ограничение азитромицина EUCAST (ECOFF) в 1 мг / л (www.eucast.org/clinical_breakpoints).

β-лактамазный тест проведен с использованием раствора нитроцефина.

Результаты и обсуждение

Значения минимальной ингибирующей концентрации для ряда используемых в лечении гонореи антибиотиков представлены в табл. 1.

Результаты антимикробной чувствительности гонококковых изолятов учитывалась согласно критериям МИК, установленными Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности (табл. 2).

Резистентность *in vitro* среди изолятов 2017–19 (n = 114) была следующей: тетрациклин – 28,1 % (*n* = 32); ципрофлоксацин – 21,1 % (*n* = 24); цефиксим – 10,5 % (*n* = 12); бензилпенициллин – 6,2 % (*n* = 7); азитромицин – 1,8 % (*n* = 2); цефтриаксон – 0 % (*n* = 0); спектиномицин – 0 % (*n* = 0).

У всех 114 изолятов тест на β-лактамазу был отрицательный. Изолятов, устойчивых к цефтриаксону и спектиномицину, выявлено не было. Уровень резистентности к цефиксиму значительно снизился с 2017 года, однако средний показатель за период наблюдения продолжает оставаться на высоком уровне. В целом уровни резистентности к тетрациклину, ципрофлоксацину и пенициллину G были относительно стабильными.

Стоит отметить, что в январе 2019 года Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности заменил ранее установленный уровень MIC к азитромицину с диапазона 0,25–0,5 мг/л до 1 мг/л. С пометкой «азитромицин всегда используется в сочетании с другим противомикробным препаратом и данный уровень MIC > 1 мг/л установлен с целью выявления приобретенных механизмов резистентности» [10, 11]. Соответственно в Республике Беларусь за период с 2017 по 2019 г. выявлено 2 изолята (1,8 %), уровень MIC азитро-

Таблица 1. **Значение МИК, установленные Европейским комитетом по тестированию антимикробной чувствительности**

Антибиотик	Код Е-теста	Минимальная ингибирующая концентрация (MIC)		
		Чувствительный (S)	Умеренно чувствительный (*I*)	Резистентный (*R*)
Бензилпенициллин	PG	<0,06 mg/L	>0,06mg/L – <1mg/L	>1 mg/L
Цефиксим	IX	<0,125 mg/L	–	>0,125 mg/L
Цефтриаксон	TX	<0,125 mg/L	–	>0,125 mg/L
Ципрофлоксацин	CI	<0,03 mg/L	>0,03 mg/L – <0,06 mg/L	>0,06 mg/L
Гентамицин	GM	<4 mg/L	>4 mg/L – <16mg/L	>16 mg/L
Азитромицин	AZ	<1mg/L	–	>1mg/L
Тетрациклин	TC	<0,5 mg/L	>0,5 mg/L – < 1 mg/L	>1 mg/L
Спектиномицин	SC	<64 mg/L	–	>64 mg/L

Таблица 2. **Чувствительность изолятов N. gonorrhoeae к антимикробным препаратам (*N* = 114)**

Антибиотик декабрь 2021 Минск	Минимальная ингибирующая концентрация (MIC) *S-R*	Код Е-теста	Чувствительный (S) %			Умеренно чувствительный (*I*) %			Резистентный (*R*) %		
			2017 *N* = 36	2018 *N* = 19	2019 *N* = 59	2017 *N* = 36	2018 *N* = 19	2019 *N* = 59	2017 *N* = 36	2018 *N* = 19	2019 *N* = 59
1. Бензилпенициллин	≤0,06 – >1	PG	52,7	57,9	49,2	6,1	26,3	50,8	11,1	15,8	0
2. Цефиксим	<0,125 – >0,12	IX	77,8	84,2	98,3	NA	NA	NA	22,2	15,8	1,7
3. Цефтриаксон	<0,125 – >0,125	TX	100	100	100	NA	NA	NA	0	0	0
4. Ципрофлоксацин	≤0,03 – >0,06	CI	69,5	63,2	89,8	0	0	0	30,5	36,8	10,2
5. Гентамицин	≤4 – >16	GM	55,6	89,5	86,4	44,6	10,5	13,6	0	0	0
6. Азитромицин	≤1 – >1	AZ	100	100	96,6	NA	NA	NA	0	0	3,4
7. Тетрациклин	≤0,5 – >1	TC	69,4	67,9	62,7	0	21,05	8,5	30,6	21,05	28,8
8. Спектиномицин	≤64 – >64	SC	100	100	100	NA	NA	NA	0	0	0

мицина которых превышал пороговое значение MIC > 1 мг/л. Для гентамицина (диапазон MIC: 4–16 мг /л) не было выявлено устойчивых изолятов, однако 22,8 % (*n* = 26) имели сниженную чувствительность.

Так как препаратом первой линии, согласно протоколу лечения, является цефтриаксон 1,0 г в/м однократно, мы изучили распределение MIC данного препарата за период 2017–2019.

Доля изолятов с MIC цефтриаксона < 0,002 мг/л составила 61 %, 58 и 48 % в 2017, 2018 и 2019 годах соответственно. Однако, хотя устойчивость к данному препарату не была выявлена, в целом 2,6 % (8,3 % в 2017 г.) имели MIC цефтриаксона 0,125 мг/л, что соответствует переходной точке резистентности, установленной EUCAST (www.eucast.org/clinical_breakpoints). Гонококковые изоляты с MIC = 0,125 мг/л к цефтриаксону ранее приводили к неудачам в лечении и их можно рассматривать как изоляты со сниженной чувствительностью к данному препарату [12, 13].

В целом в течение исследовательского периода 2017–2019 гг. ежегодное распределение MIC для цефтриаксона сместилось в сторону более низких значений. Однако после снижения MIC в 2018 г. отмечается тенденция к увеличению MIC в 2019 г. (рис. 1).

В результате проведенных исследований установлены следующие тенденции в изменении антибиотикорезистентности штаммов N. gonorrhoeae в г. Могилеве:

1. Уровень чувствительности штаммов N. gonorrhoeae к цефтриаксону составляет 100 %, что позволяет продолжать использовать данный противомикробный препарат в качестве первой линии выбора терапии гонореи.

2. Учитывая высокий уровень чувствительности N. gonorrhoeae к азитромицину (98,2 %), данное ЛС может рассматриваться в качестве препарата выбора для ведения пациентов с mixt инфекцией либо пациентов, не подвергшихся полноценному лабораторному обследованию на другие возбудители ИППП. Кроме того, в дальнейшем необходимо провести клиническую оценку эффективности и безопасности комбинации азитромицина и цефтриаксона для лечения неосложненной гонореи, учитывая появление в литературе информации о клинических случаях, свидетельствующих о формировании поливалентной резистентности N. gonorrhoeae.

Распределение минимальных ингибирующих концентраций (MIC) цефтриаксона для изолятов Neisseria gonorrhoeae (*n* = 114), культивируемых в Беларуси с 2017 по 2019 год

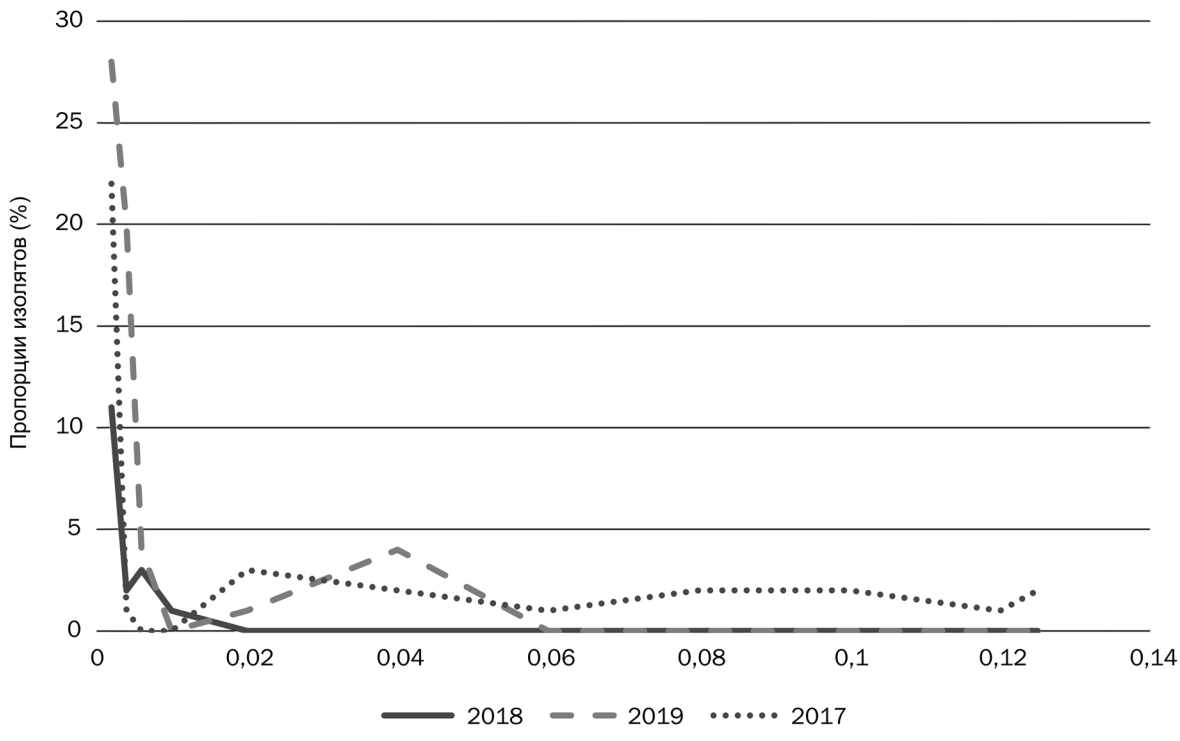


Рисунок 1. Распределение MIC цефтриасона в период 2017–2019 год

3. В связи с сохранением 100 %-ной чувствительности N. gonorrhoeae к спектиномицину он может использоваться в качестве альтернативного метода лечения, однако данный препарат недоступен для лечения в Республике Беларусь.

4. В соответствии с рекомендациями ВОЗ антимикробные препараты должны быть исключены из руководств по лечению, когда уровни резистентности в общей популяции достигают 5 % [14, 15]. Основываясь на высоких показателях резистентности изолятов N. gonorrhoeae к тетрациклину, ципрофлоксацину, бензилпенициллину, цефиксиму и гентамицину, рекомендуется пересмотреть действующие стандарты противомикробной терапии гонореи. Необходимо отказаться от лечения гонококковой инфекции данными антимикробными препаратами.

5. Учитывая изменения чувствительности N. gonorrhoeae к исследуемым препаратам всех групп и их MIC, необходимо продолжить мониторинг резистентности гонококка, а также постоянно пересматривать рекомендации ее лечения на основании полученных результатов.

Литература

1. *Newman*, L., Rowley J., Vander Hoorn S., Wijesooriya N. S., Unemo M., Low N., Stevens G., Gottlieb S., Kiarie J., Temmerman M. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting // PLoSOne. – 2015. – Vol. 10(12). doi: 10.1371/journal.pone.0143304

2. *WHO*. Report on global sexually transmitted infection surveillance. – Geneva: World Health Organization, 2018. Available at: http://recipe.by/wp-content/uploads/2019/10/Metodicheskie-ukazaniya.pdf

3. *Unemo*, M., Seifert H. S., Hook III E. W., Hawkes S., Ndowa F., Jo-Anne R. Dillon J.-A. R. Gonorrhoea // Nature Reviews Disease Primers. – 2019. – Vol. 5, № 79. – P. 1–27. Available at: https://www.nature.com/articles/s41572-019-0128-6

4. *Zdravookhraneniye* v Respublike Belarus': ofits. stat. sb. za 2017 g. [Public Health in the Republic of Belarus: An official statistics collection, 2017]. – Minsk: RNMB, 2018. – 274 p. Available at: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/Здравоохранение%20РБ%20сборник_2017.pdf (in Russian)

5. *Zinovsky*, V. I. et al. Zdorov'e naselenija Respubliki Belarus' 2009–2014: stat. sb. [Health of the population of the Republic of Belarus 2009–2014: statistical collection]. – Minsk, 2014. – 57 p. (in Russian)

6. *Rubin*, D. H. F., Ross J. D. C., Grad Y. H. (2020) The frontiers of addressing antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae. Translational Research. doi: 10.1016/j.trsl.2020.02.002

7. *Bignell*, C., Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults // International Journal of STD & AIDS. – 2013. – Vol. 24(2). – P. 85–92. doi:10.1177/0956462412472837

8. *World* Health Organization. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhea. – 2012. – 36 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44863/9789241503501_eng.pdf?sequence=1

9. *Prikaz*, M. Z. RB ot 20.05.2009 № 485 «Ob utverzhdenii instruktsii po laboratornoy diagnostike gonorei». Available at: http://gokvd.grodno.by/files/doc/MZRB-Prikaz-2009-05-20-485.pdf (in Russian)

10. *EUCAST*. Review and revision of antimicrobial breakpoints: EUCAST SOP 3.2, 23 January 2018. Available at: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_SOPs/2018/EUCAST_SOP_3.2_Breakpoint_Review_and_Revision_20180123.pdf (Accessed July 2, 2019).

11. *Kersh*, E. N., Allen V., Ransom E., Schmerer M., St. Cyr S., Workowski K., Weinstock H., Patel J., Ferraro M. J. Rationale for a Neisseria gonorrhoeae Susceptible Only Interpretive Breakpoint for Azithromycin // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 70, № 5. – P. 798–804. doi: 10.1093/cid/ciz292

12. *Chen*, M. Y., Stevens K., Tideman R., Zaia A., Tomita T., Fairley C. K., Lahra M., Whiley D., Hogg G. Failure of 500 mg of ceftriaxone to eradicate pharyngeal gonorrhoea, Australia // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2013. – Vol. 68, № 6. – P. 1445–1447. doi: 10.1093/jac/dkt017

13. *Lebedzeu*, L., Golparian D., Titov L., Pankratava N., Glazkova S., Shimanskaya I., Charniakova N., Lukyanau A., Domeika M., Unemo M. Antimicrobial susceptibility/resistance and NG-MAST characterisation of in Belarus, Eastern Europe, 2010–2013 // BMC Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 15(1). – 29 p. doi: 10.1186/s12879-015-0755-9

14. *Glazkova*, S., Golparian D., Titov L., Pankratova N., Suhabokava N., Shimanskaya I., Domeika M., Unemo M. Antimicrobial susceptibility/resistance and molecular epidemiological characteristics of Neisseria gonorrhoeae in 2009 in Belarus // Apmis. – 2011. – Vol. 119. – P. 537–42. doi: 10.1111/j.1600-0463.2011.02770.x

15. *WHO*. Surveillance standards for antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.5. – Geneva, 2001. – 16 p. Available at: https://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/whocdscsrdrs20015.pdf

References

1. *Newman*, L., Rowley J., Vander Hoorn S., Wijesooriya N. S., Unemo M., Low N., Stevens G., Gottlieb S., Kiarie J., Temmerman M. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting // PLoSOne. – 2015. – Vol. 10(12). doi: 10.1371/journal.pone.0143304

2. *WHO*. Report on global sexually transmitted infection surveillance. – Geneva: World Health Organization, 2018. Available at: http://recipe.by/wp-content/uploads/2019/10/Metodicheskie-ukazaniya.pdf

3. *Unemo*, M., Seifert H. S., Hook III E. W., Hawkes S., Ndowa F., Jo-Anne R. Dillon J.-A. R. Gonorrhoea. Nature

Reviews Disease Primers. – 2019. – Vol. 5, № 79. – P. 1–27. Available at: https://www.nature.com/articles/s41572-019-0128-6

4. *Zdravookhraneniye* v Respublike Belarus': ofits. stat. sb. za 2017 g. [Public Health in the Republic of Belarus: An official statistics collection, 2017]. – Minsk: RNMB, 2018. – 274 p. Available at: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/Zdravoohranenie%20RB%20sbornik_2017.pdf (in Russian)

5. *Zinovsky*, V. I. et al. Zdorov'e naselenija Respubliki Belarus' 2009–2014: stat. sb. [Health of the population of the Republic of Belarus 2009–2014: statistical collection]. – Minsk, 2014. – 57 p. (in Russian)

6. *Rubin*, D. H. F., Ross J. D. C., Grad Y. H. The frontiers of addressing antibiotic resistance in Neisseria gonorrhea. Translational Research. – 2020. doi: 10.1016/j.trsl.2020.02.002

7. *Bignell*, C., Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults // International Journal of STD & AIDS. – 2013. – Vol. 24(2). – P. 85–92. doi:10.1177/0956462412472837

8. *World* Health Organization. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhea. – 2012. – 36 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44863/9789241503501_eng.pdf?sequence = 1

9. *Prikaz*, M. Z. RB ot 20.05.2009 № 485 «Ob utverzhdenii instruktsii po laboratornoy diagnostike gonorei». Available at: http://gokvd.grodno.by/files/doc/MZRB-Prikaz-2009-05-20-485.pdf (in Russian)

10. *EUCAST*. Review and revision of antimicrobial breakpoints: EUCAST SOP 3.2, 23 January 2018. Available at: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_SOPs/2018/EUCAST_SOP_3.2_Breakpoint_Review_and_Revision_20180123.pdf (Accessed July 2, 2019).

11. *Kersh*, E. N., Allen V., Ransom E., Schmerer M., St. Cyr S., Workowski K., Weinstock H., Patel J., Ferraro M. J. Rationale for a Neisseria gonorrhea Susceptible Only Interpretive Breakpoint for Azithromycin // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 70, № 5. – P. 798–804. doi: 10.1093/cid/ciz292

12. *Chen*, M. Y., Stevens K., Tideman R., Zaia A., Tomita T., Fairley C. K., Lahra M., Whiley D., Hogg G. Failure of 500 mg of ceftriaxone to eradicate pharyngeal gonorrhoea, Australia // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2013. – Vol. 68, № 6. – P. 1445–1447. doi: 10.1093/jac/dkt017

13. *Lebedzeu*, L., Golparian D., Titov L., Pankratava N., Glazkova S., Shimanskaya I., Charniakova N., Lukyanau A., Domeika M., Unemo M. Antimicrobial susceptibility/resistance and NG-MAST characterisation of in Belarus, Eastern Europe, 2010–2013 // BMC Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 15(1). – 29 p. doi: 10.1186/s12879-015-0755-9

14. *Glazkova*, S., Golparian D., Titov L., Pankratova N., Suhabokava N., Shimanskaya I., Domeika M., Unemo M. Antimicrobial susceptibility/resistance and molecular epidemiological characteristics of Neisseria gonorrhea in 2009 in Belarus // Apmis. – 2011. – Vol. 119. – P. 537–42. doi: 10.1111/j.1600-0463.2011.02770.x

15. *WHO*. Surveillance standards for antimicrobial resistance. WHO/CDS/ CSR/DRS/2001.5. – Geneva, 2001. – 16 p. Available at: https://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/whocdscsrdrs20015.pdf

Поступила 17.06.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.18

А. А. Артишевский, Т. М. Студеникина

ИСТОЧНИКИ И ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ НАДПОЧЕЧНИКА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Лекция содержит краткую историческую справку о становлении школы эмбриологов, объединённых изучением процессов развития надпочечника. Основная часть посвящена обсуждению источников и сроков закладки коркового и мозгового вещества надпочечников: эпителиальной и нервной тканей, которые в ходе эмбриогенеза не только объединяются структурно, но и влияют друг на друга, об основных процессах, происходящих в ходе их дифференцировки, о морфологии надпочечника новорожденного и ребенка первых лет жизни. В заключении лекции обсуждаются проблемные вопросы, связанные с развитием и становлением надпочечника: повторной миграции клеток постоянной коры; причин больших несовпадений по времени вселения и дифференцировки клеток мозгового вещества; роли «мозговых шаров»; значения фетальной коры и ее инволюции; причин обильного заселения коры симпатогониями и слабым развитием мозгового вещества у человека.

Ключевые слова: *надпочечник, адренокортикоциты, симпатобласты, эмбриональное развитие.*

A. Artishevski, T. Studenikina

THE SOURCES AND THE STAGES OF SUPRARENAL GLAND'S DEVELOPMENT

The lecture contains the short historical background about the creation of the Belorussian embryology institution studying of suprarenal gland's development. The main part of the lecture is concerned with the basic data about the sources and periods of primordia's forming of the suprarenal gland: joining and mutual influence between epithelial and nerve tissues; about the main processes of its cortex and medulla differentiation, about the structure of adrenal gland of the newborn and child's early years. At the end of the lecture some complex issues concerning the gestation of a structure and function of the suprarenal gland are discussed: repeated migration of the cells of the permanent cortex; the reasons of the conflicting timescales of housing and differentiation cells of the medulla; the role of the "medullary balls"; the importance of the fetal cortex and its involution; the reasons of the abundant housing of the cortex by the sympatogonia and slight development medullar in human suprarenal gland.

Key words: *suprarenal glands, chromaffin cells, embryonic development.*

Исследования по изучению развития, становления структуры и функции надпочечных желёз и их иннервации, проведённые белорусскими учёными в середине и второй половине XX столетия, продолжаются и по сегодняшний день. За это время написаны четыре монографии и защищены четыре докторские (Д. М. Голуб, П. И. Лобко, А. А. Артишевский, М. П.Кравцов) и три кандидатские диссертации (Артишевский А. А., Трубечкова Н. А., Рубченя И. Н.), опубликовано множество статей. Это позволяет говорить о том, что на белорусской земле выросла школа эмбриологов, объединённых изучением процессов развития одного органа – надпочечника. Каждая из этих работ являлась этапом в изучении названной проблемы. В работе Д. М. Голуба [5], который в 1936 году успешно защитил диссертацию «Развитие надпочечных желёз и их иннервации у человека и некоторых животных» на степень доктора медицинских наук, главное внимание автор сконцентрировал на изучении становления связей между развивающимися корой и мозговым веществом органа и его

иннервацией. Автор установил, что дифференцировка симпатобластов в хромафинные клетки происходит только после подрастания к ним нервных окончаний. Это позволило в дальнейшем сделать вывод о роли иннервации в развитии любых структур. Вторая монография [8] по иннервации надпочечных желез написана после защиты докторской диссертации «Строение узлов солнечного сплетения и их связей у животных и человека» П. И. Лобко. Она посвящена изучению иннервации надпочечников, в ней обобщены исследования по нервноклеточному аппарату надпочечных желёз у человека и животных, который рассматривается как автономный регулятор.

Учение Г. Селье о стрессе, процессах адаптации, активном участии в них надпочечных желёз [16] остро поставило вопрос о становлении функции надпочечников у плода, и появление третьей монографии [1] и диссертации А. А. Артишевского «Гистофизиология развивающихся надпочечных желез и пригодность их для трансплантации» было ответом на него. Использование гистохимии, электронной микроскопии, морфометрии, анализ данных с использованием количественных критериев оценки позволили понять, что кора надпочечников плода реагирует на стресс на органном, клеточном и субклеточном уровнях. Большой разброс показателей как у зародышей одного возраста, так и во всех возрастных группах с седьмой по сороковую неделю беременности, стимулировал поиски доказательств способности зародышевых надпочечных желёз участвовать в реакциях адаптации.

Значительным шагом Минской школы в изучении надпочечников стала докторская диссертация и монография «Надпочечники перинатального периода» М. П. Кравцова [6]. В них не только подтверждено, но и дополнено мнение Я. Лашене, Е. Сталиорайтите [7], что к рождению надпочечники плода человека способны участвовать в реакциях адаптации, а после рождения железы теряют вес за счёт инволюции фетальной коры. Особое внимание автор уделил исследованию «гигантских кортикоцитов», как тесту для оценки функционального состояния коры органа. Как показали эти и многие другие исследователи, в норме рост структурной организации и функциональной активности надпочечных желёз человека имеет определенную закономерность. Сначала развиваются структура и функция фетальной коры, затем, с 8-й по 20-ю недели, параллельно с ростом массы и активности фетальной коры происходит становление постоянной коры.

Итак, надпочечник развивается из трех источников: паренхима коркового вещества развивается из париетального листка мезодермы (спланхнотома), мозгового вещества – из нервного гребня, строма (капсула, соединительнотканные прослойки, сосуды) – из мезенхимы. Таким образом, надпочечник человека и млекопитающих представляют собой орган, функциональная часть которого образуется путем объединения двух типов тканей: эпителиальной и нервной. Развитие надпочечников отражает их филогенез, поскольку обе части возникают отдельно (у рыб они продолжают существовать независимо друг от друга, только у амфибий и рептилий они в слабой степени связаны). У млекопитающих и человека корковое и мозговое вещество не только объединяются структурно, но и влияют друг на друга в ходе эмбриогенеза [4, 10, 18, 20].

Корковое вещество. На 5-й неделе эмбриогенеза клетки целомического эпителия, выстилающего полость между листками спланхнотома, образуют скопление на краниальном конце первичной почки – мезонефроса. Они врастают в окружающую мезенхиму, теряя связь с париетальным листком мезодермы, и на 6-й неделе начинают преобразовываться в крупные ацидофильные клетки фетальной (временной) коры (рис. 1, *A*). Эти клетки формируют тяжи, между которыми образуются синусоиды, выстланные эндотелием. Базальная мембрана в них отсутствует [1, 4, 18].

Позже, на 7–8-й неделе, наблюдается вторая волна миграции клеток целомического эпителия: мелкие базофильные клетки окружают фетальную кору и формируют дефинитивную (постоянную) кору (рис. 1, *B*). Наряду с этой точкой зрения на природу формирования постоянной коры, существует мнение, что источником ее образования является размножение и дифференцировка клеток первого «посева» [1, 10, 20].

К этому времени эпителиоциты коркового вещества отделяются от мезотелия и покрываются капсулой.

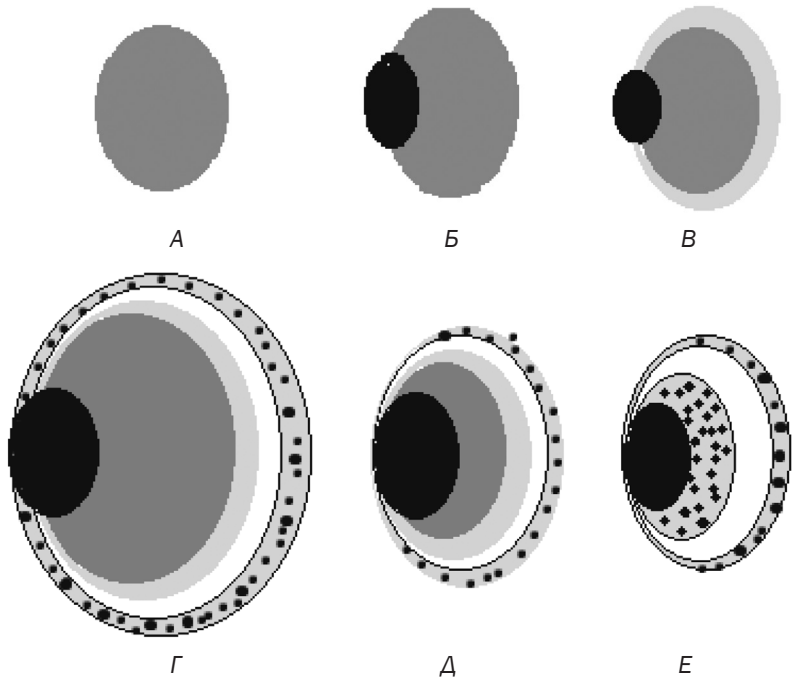


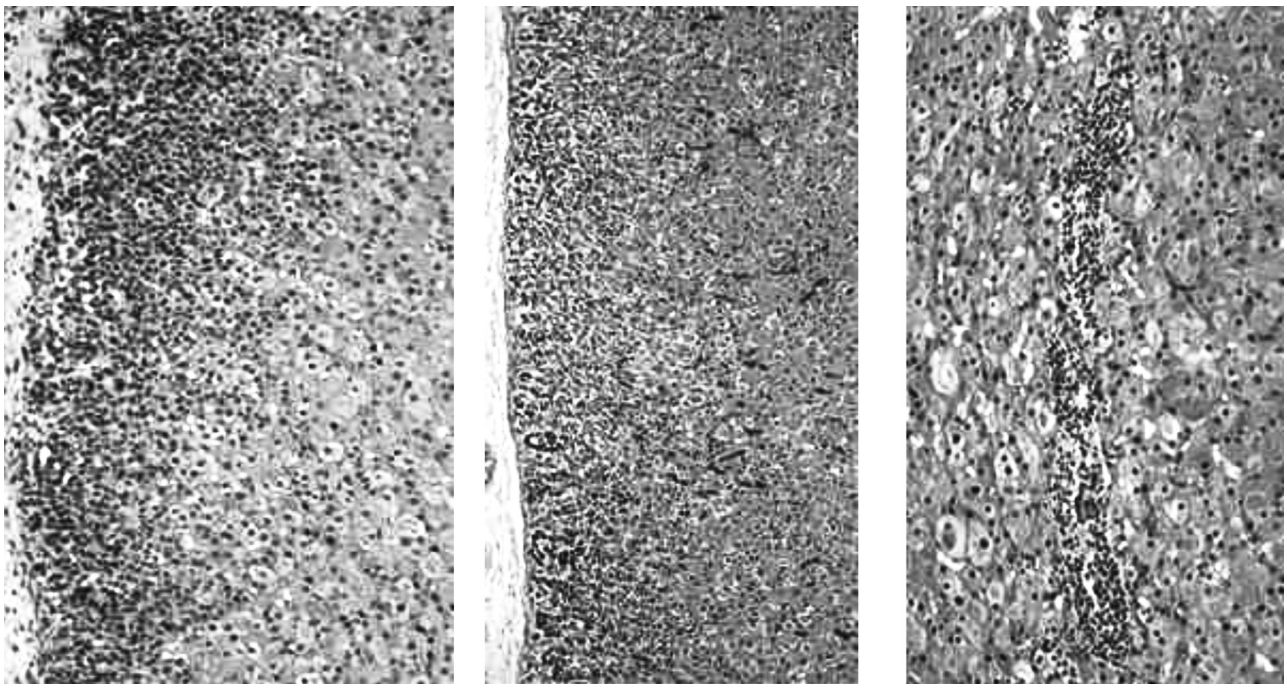
Рисунок 1. Схема развития надпочечника: *А* – 6 недель; *Б* – 7 недель; *В* – 8 недель; *Г* – конец эмбриогенеза и первые дни постнатального развития; *Д* – 1-й год; *Е* – 3–4 года

На ранних стадиях развития фетальная кора образована крупными (15–19 мкм) клетками адренокортикоцитами, со светлыми, бедными хроматином ядрами, в которых находятся крупные, богатые РНК ядрышки. В клетках высока активность неспецифической эстеразы, кислой фосфатазы, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и фосфорилазы. В ее наружных слоях часто встречаются митозы. В клетках значительно содержание липидов, холестерина, аскорбиновой кислоты, слабо развит гЭР и значительно лучше – аЭР, много митохондрий с небольшим числом тубуло-везикулярных крист. На периферии фетальной зоны обнаружены капилляры [1, 15].

Дефинитивная кора – неширокая полоска по периферии – образована 6–8 рядами мелких (7–9 мкм) оптически плотных клеток без чётких границ. Ядра клеток богаты хроматином. Из клеток дефинитивной коры в последующем разовьются клубочковая, пучковая и сетчатая зоны. На данном этапе для клеток характерно высокое содержание ДНК и РНК в форме не связанных с мембранами рибосом и слабое развитие митохондрий и агранулярного ретикулума. В клетках много гликогена. Активность щелочной фосфатазы выше, чем во внутренней зоне, а 3-бета-оксистероид-дегидрогеназы одинаково низкая в обеих зонах. В клетках содержится значительное количество жировых веществ и аскорбиновой кислоты [1].

Важным этапом развития надпочечных желёз является 7-я неделя развития. В это время не только появляется постоянная кора, но также зафиксировано врастание в закладку железы нервных волокон и внедрение в кору симпатогоний – источника будущего мозгового вещества, то есть происходит соединение коркового и мозгового вещества, формируется центральная вена органа и капсула. Начиная с этого периода в коре постоянно обнаруживаются многочисленные «гигантские клетки», в том числе и делящиеся [1, 19].

Интенсивный рост фетальной коры наблюдается с 10-й недели эмбриогенеза, а дефинитивной коры – с 20-й недели (рис. 2, *А*). Эти же периоды соответствуют усиленному стероидогенезу, поскольку процессы роста зон сопровождаются также ростом относительного объема гемокапилляров, увеличением размеров кортикоцитов, нарастанием их ферментативной активности, развитием митохондрий с тубуло-везику-



А *Б* *В*

Рисунок 2. Развитие надпочечника [17]: *А* – 20 нед., *Б* – 39 нед., *В* – 20 нед. На микрофотографии А слева под капсулой обнаруживаются темные мелкие клетки дефинитивной коры, правая часть фотографии – крупные округлые иногда вакуолизированные клетки фетальной коры. К концу эмбрионального периода развития (микрофото Б) под капсулой сформирована клубочковая зона. Между клубочками (слева) и клетками фетальной коры (справа) располагаются тяжи клеток пучковой зоны. Между клетками обнаруживаются многочисленные сосуды. На микрофотографии В определяется центральная часть железы, где среди крупных клеток фетальной коры определяются мелкие темные нейробласты

лярными кристами, увеличением количества вакуолей в клетках, признаками апо- и голокриновой секреции в фетальной коре [1, 12, 20].

Функциональная активность коркового вещества надпочечников в первой половине эмбриогенеза стимулируется хорионическим гонадотропином плаценты, после 2-го месяца начинает секретироваться АКТГ гипофиза плода. В норме переход АКТГ через плацентарный барьер от матери к плоду невозможен [12, 18, 20].

Корковое вещество надпочечников синтезирует стероидные гормоны (преимущественно кортизол, гидрокортизон и дигидроэпиандростерон ДЭА) в течение всего эмбриогенеза. Кора плодных надпочечников способна превращать прогестерон в активные кортикостероиды, поскольку в ней имеются 11-, 16-, 17- и 21-гидроксилазы, однако скорость этих реакций в постоянной коре выше. Кроме того, плодные надпочечники способны синтезировать стероиды и из нестероидных предшественников. В обеих зонах двадцатинедельных плодов ДЭА превращается в андростерон, но это протекает с большей скоростью в постоянной коре, а превращение ДЭА в ДЭА-С – в зародышевой [1, 12, 14].

Во второй половине утробного периода в обеих зонах гидрокортизон начинает синтезироваться из собственных субстратов. В постоянной коре он образуется в 3–11 раз быстрее. Сделан вывод, что в постоянной коре синтезируется преимущественно гидрокортизон, а в фетальной – ДЭА-С, являющийся предшественником эстрогенов. Стероидные гормоны фетальной коры используются плацентой для синтеза эстрогена и поддержания беременности. Ни надпочечники плодов, ни плацента не образуют эстрогены самостоятельно [1].

Кровеносные капилляры обнаруживаются по всему органу в т. ч. на периферии, что может служить подтверждением установившейся связи сосудов органа с внеорганной сетью. Выделяется их два типа. Одни выстланы высоким эндотелием, почти лишённым фенестр и микроворсинок, имеют узкий просвет с ровными краями. У других – просвет широкий, неровный, имеет много истончений и фенестр

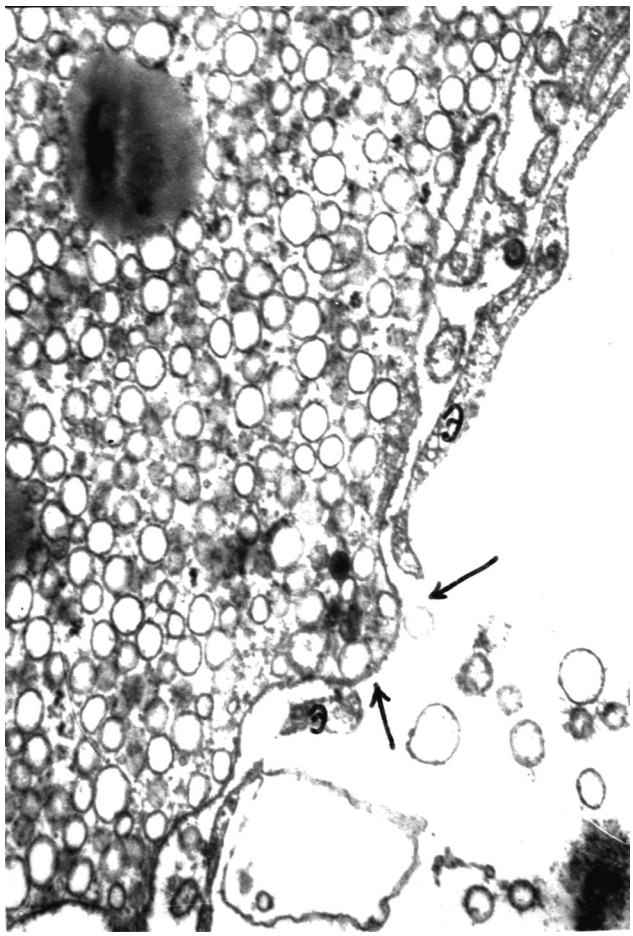


Рисунок 3. Прямая экструзия адренокортикоцитов в гемокапилляр. Плод 29 нед. Электронная микроскопия. Увеличение ×22000. Э – эндотелиоцит стенки капилляра. Стрелками указан участок клетки, секретируемый в просвет капилляра [1]

в эндотелии и широкое перикапиллярное пространство. Базальная мембрана не определяется [1].

В фетальной коре, особенно при стрессах, постоянно наблюдаются мерокриновый, апокриновый и голокриновый способы выведения гормонов, в клетках постоянной коры – только мерокриновый, иногда – апокриновый (рис. 3) [1].

К моменту рождения относительная масса надпочечника в 10–15 раз больше, чем у взрослого человека. Корковое вещество представлено дефинитивной корой, из которой дифференцируются клубочковая и пучковая зоны (рис. 1, *Г*, рис. 2, *Б*), и фетальной корой, лежащей на границе с мозговым веществом. В течение **первой недели** после рождения происходит активная гибель клеток фетальной коры, теряется почти половина массы органа. Новорожденный в родах получает большое количество глюкокортикостероидов от матери, что ведет к угнетению синтеза АКТГ гипофиза ребенка. С этим связывают быструю инволюцию фетальной коры (рис. 1, *Д*). Очевидно, формирование фетальной коры и ее инволюция необходимы для того, чтобы путем своеобразной голокриновой секреции при гибели клеток фетальной коры обеспечить поступление повышенного количества гормонов в кровь в ответ на неонатальный стресс и из-за необходимости в приспособлении к иному образу жизни. Но собственно продукция глюкокортикоидов из-за инволюции фетальной коры существенно снижается и вскоре наступает т. н. кортикостероидный криз детей первых дней жизни. К десятому дню происходит активация их синтеза [1, 4, 10, 18, 20].

Биологическая сущность изменений в фетальной коре и сегодня выяснена не до конца. Гипертрофия коры обусловлена избыточным поступлением в кровь хорионического гонадотропина плаценты, а инволюция объясняется выпадением гормональной функции плаценты после рождения. Однако попытки предотвратить инволюцию введением хорионического гонадотропина не дали положительного результата. Инволюция фетальной коры у человека начинается ещё до рождения, то есть ещё до наступления стрессовой ситуации. Более того, у зародышей домашних животных (коров и свиней) этот процесс не только начинается, но и заканчивается до рождения [2]. Таким образом, нельзя считать безусловным положение о том, что причиной инволюции является рождение плода и связанная с этим резко возрастающая потребность в кортикальных гормонах, источником которых является голокриновая секреция погибающих клеток фетальной коры. Представляют интерес данные Ланман [17] о том, что существуют индивидуальные колебания в темпе инволюции зародышевой коры. Согласно нашим наблюдениям они обусловлены разной силой и длительностью воздействия стрессора на организм младенца. При патологии беременности и родов инволюция ускоряется. Наблюдаются некрозы, дезинтеграция сосудов. Следует учитывать, что одновременно идёт развитие мозгового вещества за счёт расселения и дифференцировки хромаффинобластов. Скорость пролиферации клеток дефинитивной коры,

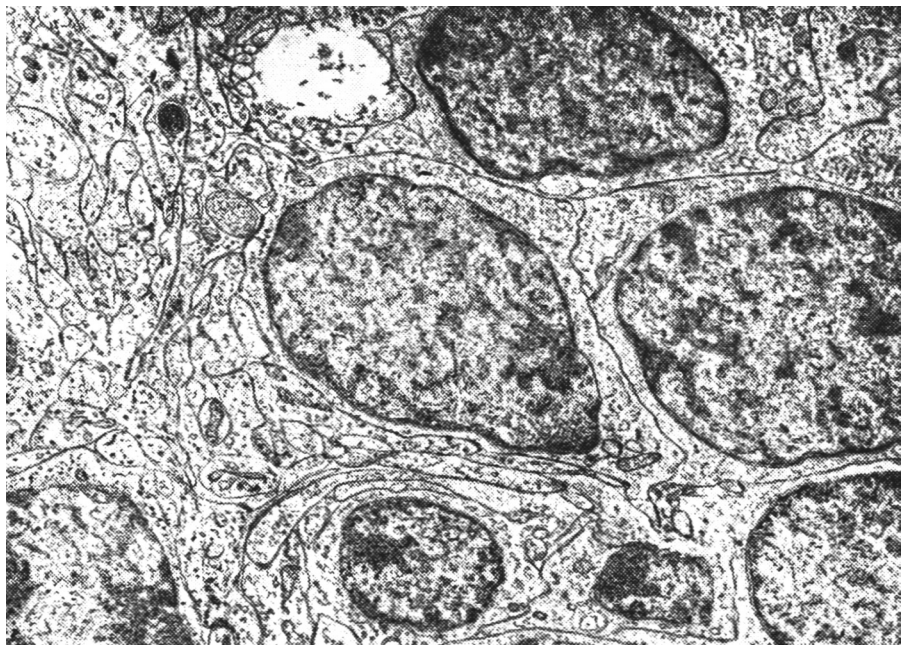


Рисунок 4. Ультраструктура клеток мозговых шаров. Электронная микрофотография. Увеличение ×8600 [1]

их дифференцировки и развития сетчатой зоны также в известной степени зависит от характера патологического воздействия [1, 9, 13–15].

Количество АКТГ у плода и новорожденного выше, чем у взрослого человека, что является проявлением значительной функциональной зрелости гипофизарной системы в период адаптации и переходных состояний новорожденных [10, 18].

На 2-м месяце постнатальный жизни снаружи от дефинитивной коры становятся четко определяемыми пучковая и сетчатая зоны. Оставшиеся к этому времени недифференцированными клетки дефинитивной коры дают начало сетчатой зоне, которая формируется значительно позже, к 2–2,5 годам (рис. 1, *Е*), она остается слабо развитой до периода полового созревания [18, 20].

После рождения фетальная кора начинает быстро уменьшаться в объеме и полностью исчезает к 3–4 годам (рис. 1, *Е*). Поскольку она продуцирует, в основном, андрогены, поэтому ее иногда называют добавочной половой железой [10, 18, 20].

Формирование зон коркового вещества продолжается до 11–14 лет. В **конце периода полового созревания** кора надпочечников полностью дифференцирована [20].

Мозговое вещество. В конце 2-го – начале 3-го месяца эмбриогенеза из нервного гребня в железу мигрируют будущие клетки мозгового вещества. Процесс их миграции регулируется клетками из области дорсальной аорты, главным образом, регулирующим фактором BMP (bone morphogenic proteins). Однако большой индивидуальный разброс данных о размерах плода к моменту вселения симпатогоний (добластной формы клеток) и симпатобластов указывают на наличие дополнительных, пока не установленных регулирующих факторов. Клетки концентрируются вдоль медиального края каждой кортикальной массы (рис.1). В начале 3-го месяца они врастают внутрь кортикальных масс и образуют зачаток мозгового вещества [1, 4, 10, 20].

Симпатогонии – клетки небольших размеров со значительным количеством рибосом в цитоплазме и с плотными, чаще округлой формы ядрами. Ядерная ДНК выявляется в виде крупных и средних глыбок, лежащих преимущественно возле кариолеммы. В этот период развития в цитоплазме клеток отсутствуют вещества, способные окрашиваться солями хрома. В клетках не обнаружены кислая и щелочная фосфатазы, эстераза, но выявляется гликоген. Это молодые клетки, не претерпевшие сложных дифференцировок и находящиеся на одной из ранних стадий развития и имеющие большие проспективные потенции. Утвердилось представление, что из этих клеток (симпатогоний) образуются и симпатические ганглии, и хрома-

финные клетки, и что вселяются они в надпочечник на разных стадиях развития [1, 3].

Дифференцировка симпатогоний зависит от воздействия на них той среды, в которую они попадают. Именно об этом свидетельствует тот факт, что в первую очередь (уже у 7-недельного плода) в хромафинные клетки дифференцируются те из них, которые контактируют с адренокортикоцитами фетальной коры [1, 3].

При дифференцировке клетки увеличиваются в размерах, концентрация ДНК в ядрах резко уменьшается, цитоплазма приобретает воздушность и слабо окрашивается, в ней перестаёт выявляться гликоген, а при импрегнации серебром выявляется зернистость. В ряде случаев уже на третьем месяце цитоплазма приобретает способность окрашиваться солями хрома. Примерно в это же время выявляется адреналин [1, 3].

Однако, основная масса вселившихся клеток превращается в хромафинные не сразу после попадания в орган, а долгое время остаётся как бы в законсервированном состоянии. Причём эти клетки не рассеяны среди корковой паренхимы, а собраны в так называемые «мозговые шары» (рис. 4). При этом дифференцировка и рост происходят лишь в клетках, лежащих по соседству с кортикоцитами фетальной коры. Известно, что процесс развития мозгового вещества надпочечников у человека протекает очень медленно. Создаётся впечатление, что, формируя «мозговые шары», клетки как бы тормозят друг друга, «консервируют» свое развитие, а контактируя с кортикоцитами – растормаживаются и завершают дифференцировку в хромафинные. Артишевский А. А. [1, 2], изучая развитие надпочечных желез у свиньи и коровы, обратил внимание, что у этих животных прослеживается два связанные между собой процесса: развитие мозгового вещества и инволюция фетальной коры. Причем существует прямая зависимость между степенью развития мозгового вещества и инволюцией фетальной коры. Возможно, именно дифференцировка симпатогоний приводит к тому, что адренокотикоциты разрушаются по типу голокриновой секреции. Такое предположение не кажется безосновательным, если вспомнить, что у свиньи и коровы развитие мозгового вещества и инволюция коры совпадают и завершаются до рождения плода.

Ещё одно трудно объяснимое явление связано с развитием мозгового вещества. В двадцатые годы прошлого столетия Kohn [16] обратил внимание на то, что в кору надпочечника человека начиная с 7-й недели интенсивно вселяется большое количество симпатобластических элементов, а мозговое вещество остается небольших размеров. Частое обаружение этих элементов в кровеносных сосудах органа позволяет допустить мысль об их выселении из органа по сосудистому руслу.

Таким образом, признаки дифференцировки клеток и секреции в мозговом веществе надпочечников появляются на 3-м месяце эмбриогенеза. Процесс превращения симпатогоний и симпатобластов в хромафинные протекает на протяжении всего периода эмбриогенеза и в постнатальном периоде (рис. 2, *В*). И до рождения в этой зоне встречаются как малодифференцированные, так и зрелые хромаффинные клетки.

Мозговое вещество остается малодифференцированным до 3 лет жизни. После 7 лет в мозговом веществе начинается интенсивное развитие клеток, размеры мозгового вещества приближаются к размерам коры. Стабилизация структуры мозгового вещества происходит к периоду полового созревания [10, 18, 20].

Таким образом, несмотря на огромное число исследований процессов развития надпочечников у человека и животных многие аспекты остаются дискуссионными и являются предметом новых поисков. Это касается: повторной миграции клеток постоянной коры; причин больших несовпадений по времени вселения и дифференцировки клеток тех или иных структур; роли фетальной коры, поскольку у человека и домашних животных (корова, свинья) они подвергаются инволюции в разной ситуации. Не решён вопрос как о влиянии дифференцировки хромафинной ткани на судьбу фетальной коры, так и о роли голокринии фетальной коры на дифференцировку клеток мозгового вещества. Не выяснен до конца вопрос о причинах обильного заселения коры симпатогониями и слабым развитием мозгового вещества у человека. Требуют дальнейших исследований

идеи о консервировании развития в эмбриогенезе части клеток мозгового вещества в такой структуре как «мозговые шары», а также выяснения предположений о возможном выселении симпатогоний из надпочечников по сосудистому руслу. Далеко не исчерпана и проблема реактивности плодных надпочечников, их реакции и роли в адаптации плода [1,3].

Состояние сосудистого русла органа – индикатор функционального состояния паренхимы. При патологии беременности и родов в железах плода первыми реагируют гемокапилляры органа. В них наблюдаются признаки усиления кровотока и транскапиллярного обмена. В эндотелии нарастает количество микровыростов и фенестр, часто наблюдается расширение перинуклеарного пространства. В цитоплазме накапливается большое количество везикул, которые затем из-за разрыва люминарной плазмолеммы выбрасываются в просвет капилляра. Расширяются щели между клетками эндотелия, что создаёт возможность выхода не только крупных молекул, но и липидных гранул, митохондрий, везикул цитоплазматической сети, несущих, по-видимому, гормоны или их предшественники. В ряде случаев отмечается не только расхождение, но и разрушение эндотелия и прямой контакт кортикоцитов с кровью, то есть – голокриния. Механизм такой активации неясен, так как гипофиз плода в норме только к пятимесячному возрасту способен в значительном количестве секретировать и выделять АКТГ. Ясно одно, в коре плодных надпочечников капилляры активно функционируют, обеспечивая высокий уровень обменных процессов между кровью и паренхимой железы, причём механизмы транскапиллярного обмена сходны с механизмами дефинитивных желёз. В зависимости от уровня функциональной активности железы транскапиллярный обмен может осуществляться путём диффузии и умеренного пиноцитоза (включая шлюзовой механизм), образования микроворсинок и лептонов. Он может протекать также посредством прямой секреции через расширенные щели между клетками эндотелия и, наконец, способом голокринии с выделением продуктов распадающихся клеток в просвет капилляра через образовавшиеся разрывы в эндотелии. Прав академик В. В. Куприянов [Микроциркуляторное русло. М. Медицина. 1975], утверждая, что «патологический процесс как бы обнажает и подчёркивает те изменения в сосудистом русле, которые лишь спорадически регистрируются в норме. Поэтому в условиях эксперимента и патологии частота обнаружения приспособительных структур и их выраженность резко возрастают».

Далеко не исчерпана и проблема реактивности плодных надпочечников, их реакции и роли в адаптации плода. Огромное количество фактов, в том числе и описанных нами при изучении развития этих желёз, позволяет думать, что это адаптивно-приспособительные реакции, заканчивающиеся разрушением желёз и смертью плода.

Литература

1. *Артишевский*, А. А. Надпочечные железы. Строение, функция, развитие. – Минск: «Беларусь», 1977. – 128 с.

2. *Артишевский*, А. А. Количественная характеристика развивающихся надпочечных желез на модели зародышей свиньи. В кн.: Количественная морфология развивающегося организма. – Минск: МГМИ, 1998. – С. 43–48.

3. Артишевский А. А., Кравцова И. Л., Гайдук В. С. К вопросу о морфогенезе мозгового вещества надпочечников человека. Морфология – медицинской науке и практике: сб. трудов науч.-практ. конф. с междунар. участие, посвящ. 85-летию со дня рождения П. И. Лобко / под ред. П. Г. Пивченко. – Минск: БГМУ, 2014. – С. 13–17.

4. *Волкова*, О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. – М.: Медицина, 1976. – 415 с.

5. *Голуб*, Д. М. Развитие надпочечных желез и их иннервация у человека и некоторых животных. – Минск, 1936. – 136 с.

6. *Кравцов*, М. П. Надпочечники перинатального периода. – Минск: Выш. шк., 1978. – 138 с.

7. *Лашене*, Я. И., Старлиорайтите Е. Эндокринные железы новорожденного. – Вильнюс: «Минтис», 1969. – 304 с.

8. *Лобко*, П. И., Богданова М. И. Центральные и периферические источники иннервации надпочечных желез. – Минск: МГМИ, 1979. – 166 с.

9. *Налобин*, Д. С., Каримова М. В., Алипкина С. И. Эмбриогенез, регенерация и заболевания надпочечников // Успехи современной биологии. – 2019. – Т. 139, № 3. – С. 292–301.

10. *Пэттен*, Б. М. Эмбриология человека. – М.: Медгиз, 1959. – 768 с.

11. *Селье*, Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.

12. *Ernst*, L. M., Ruchelli E. D., Huff D. S. Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology // Springer Science, LLC. – 2011. – 399 p.

13. *Finco*, I., Mohan D. R., Hammer G. D., Lerario A. M. Regulation of stem and progenitor cells in the adrenal cortex. Curr Opin Endocr Metab Res. – 2019. – № 8. – P. 66–71.

14. *Kanczkowski*, W., Sue M., Bornstein S. R. The adrenal gland microenvironment in health, disease and during regeneration // Hormones. – 2017. – Vol. 16. – P. 251–265.

15. *Kim*, A. C., Barlaskar F. M., Heaton J. H., Else T., Kelly V. R., Krill K. T. et al. In search of adrenocortical stem and progenitor cells // Endocr. Rev. – 2009. – Vol. 30. – P. 241–63.

16. *Kohn*, Sh. Zur vergleichenden Histologie und Embryologie der Nebenniere der Sager und des menschen // Z. Anat. Entw. Gesch. – 1925. – Vol. 77. – P. 419–480.

17. *Lanman*, J. T. The adrenal gland in the human fetus. An interpretation of its physiology and unusual development patern // Pediatrics. – 1961. – Vol. 27, № 1. – P. 140–158.

18. *Moore*, K. L. The developing human / K. L. Moore. 10th ed. W. B. Saunders Company. – 2016. – 462 p.

19. *Ross*, Ian, Louw Graham. Embryological and molecular development of adrenal glands // Clinical Anatomy. – 2015. – № 28. – P. 235–242

20. *Sadler*, T. W. Lagman's medical embryology / T. W. Sadler. 13th ed. Wolters Klumer. – 2015. – 407 p.

References

1. *Artishevskij*, A. A. Nadpochechnye zhelezy. Stroenie, funkciya, razvitie. – Minsk: Belarus', 1977. – 128 s.

2. *Artishevskij*, A. A. Kolichestvennaya harakteristika razvivayushchihsya nadpochechnyh zhelez na modeli zarodyshej svin'i. V kn.: Kolichestvennaya morfologiya razvivayushchegosya organizma. – Minsk: MGMI, 1998. – S. 43–48.

3. *Artishevskij*, A. A., Kravcova I. L., Gajduk V. S. K voprosu o morfogeneze mozgovogo veshchestva nadpochechnikov cheloveka. Morfologiya – medicinskoj nauke i praktike: sb. trudov nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastie, posvyashch. 85-letiyu so dnya rozhdeniya P. I. Lobko / pod red. P. G. Pivchenko. – Minsk: BGMU, 2014. – S. 13–17.

4. *Volkova*, O. V. Embriogenez i vozrastnaya gistologiya vnutrennih organov cheloveka / O. V. Volkova, M. I. Pekarskij. – M.: Medicina, 1976. – 415 s.

5. *Golub*, D. M. Razvitie nadpochechnyh zhelez i ih innervaciya u cheloveka i nekotoryh zhivotnyh. – Minsk, 1936. – 136 s.

6. *Kravcov*, M. P. Nadpochechniki perinatal'nogo perioda. – Minsk: Vysh. shk., 1978. – 138 s.

7. *Lashene*, Y. A. I., Starliorajtite E. Endokrinnye zhelezy novorozhdennogo. – Vil'nyus: Mintis, 1969. – 304 s.

8. *Lobko*, P. I., Bogdanova M. I. Central'nye i perifericheskie istochniki innervacii nadpochechnyh zhelez. – Minsk: MGMI, 1979. – 166 s.

9. *Nalobin*, D. S., Karimova M. V., Alipkina S. I. Embriogenez, regeneraciya i zabolevaniya nadpochechnikov // Uspekhi sovremennoj biologii. – 2019. – T. 139, № 3. – S. 292–301.

10. *Petten*, B. M. Embriologiya cheloveka. – M.: Medgiz, 1959. – 768 s.

11. *Sel'e*, G. Ocherki ob adaptacionnom sindrome. – M.: Medgiz, 1960. – 254 s.

12. *Ernst*, L. M., Ruchelli E. D., Huff D. S. Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology // Springer Science, LLC. – 2011. – 399 p.

13. *Finco*, I., Mohan D. R., Hammer G. D., Lerario A. M. Regulation of stem and progenitor cells in the adrenal cortex // Curr Opin Endocr Metab Res. – 2019. – № 8. – P. 66–71.

14. *Kanczkowski*, W., Sue M., Bornstein S. R. The adrenal gland microenvironment in health, disease and during regeneration // Hormones, 2017. – Vol. 16. – P. 251–265.

15. *Kim*, A. C., Barlaskar F. M., Heaton J. H., Else T., Kelly V. R., Krill K. T. et al. In search of adrenocortical stem and progenitor cells // Endocr Rev. – 2009. – Vol. 30. – P. 241–63.

16. *Kohn*, Sh. Zur vergleichenden Histologie und Embryologie der Nebenniere der Sager und des menschen // Z. Anat. Entw. Gesch. – 1925. – Vol. 77. – P. 419–480.

17. *Lanman*, J. T. The adrenal gland in the human fetus. An interpretation of its physiology and unusual development patern // Pediatrics. – 1961. – Vol. 27, № 1. – P. 140–158.

18. *Moore*, K. L. The developing human / K. L. Moore. 10th ed. W. B. Saunders Company. – 2016. – 462 p.

19. *Ross*, Ian, Louw Graham. Embryological and molecular development of adrenal glands // Clinical Anatomy. – 2015. – Vol. 28. – P. 235–242.

20. *Sadler*, T. W. Lagman's medical embryology / T. W. Sadler. 13th ed. Wolters Klumer. – 2015. – 407 p.

Поступила 06.10.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.27

И. А. Верес

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИОМЕТРИЯ ПРИ ГИПОТОНИЧЕСКОМ И ИНФЕКЦИОННОМ ВАРИАНТАХ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Проведено обследование 186 родильниц (средний возраст 25,1 ± 2,3 г), находившихся на стационарном лечении в физиологическом послеродовом отделении и отделении послеродовых осложнений 3-й ГКБ имени Е. В. Клумова г. Минска в период с 2017 по 2020 гг. Все пациентки были разделены на следующие группы: 1-я – 87 родильниц с ГПЭ (среди них 15 родильниц на гипотонически-застойной стадии ГПЭ и 72 родильницы на гипотонически-воспалительной стадии ГПЭ (средний возраст 25,2 ± 2,7); 2-я – 68 родильниц с ИПЭ (средний возраст 25,7 ± 3,1). Контрольную группу составили 31 родильница с физиологическим послеродовым периодом (средний возраст 25,4 ± 2,8). Проведено гистологическое исследование соскобов из полости матки, которые получали путем кюретажа полости матки с целью удаления патологического субстрата.

Ключевые слова: *морфологическое исследование, соскобы.*

I. Veres

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF MYOMETRY IN HYPOTONIC AND INFECTIOUS VARIANTS OF POSTNATAL ENDOMETRITIS

A survey was carried out of 186 puerperas (average age 25.1 ± 2.3), who were inpatient treatment in the physiological postpartum department and the department of postpartum complications of the 3rd city clinical hospital named after E. V. Klumov in Minsk in the period from 2017 to 2020. All patients were divided into the following groups: 1st – 87 puerperas with HPE (among them 15 puerperas at the hypotonic-stagnant stage of HPE and 72 puerperas at the hypotonic-inflammatory stage of HPE (mean age 25.2 ± 2.7); 2-I – 68 puerperas with IPE (average age 25.7 ± 3.1). The control group consisted of 31 puerperas with physiological postpartum period (average age 25.4 ± 2.8 g). Histological examination of scrapings from the uterine cavity, which received by curettage of the uterine cavity in order to remove the pathological substrate Smooth myocytes were visualized in scrapings in 22 puerperas with HPE and 13 puerperas with IPE.

Key words: *morphometric analysis.*

Обширный клинический опыт показывает, что формирование послеродового эндометрита происходит по двум патогенетическим механизмам: инфекционный послеродовой эндометрит (ИПЭ) возникает вследствие сопутствующих или перенесённых воспалительных и преимущественно урогенитальных заболеваний; гипотонический послеродовой эндометрит (ГПЭ) развивается вследствие снижения сократительной функции матки и ее тонуса в послеродовом периоде [3–5, 10, 11]. С нашей точки зрения, такое разделение единой нозологической единицы патогенетически оправдано и принципиально важно для понимания клинико-диагностических особенностей каждого варианта ПЭ, что обусловливает в итоге определенную лечебную тактику и превентивные мероприятия.

Физиологическое течение послеродового периода во многом определяется процессами обратного развития матки, а также регенерацией ее раневой поверхности [7, 9]. Формирование патологической застойно-воспалительной внутриматочной полости при ГПЭ всегда является следствием снижения сократительной функции матки и нарушения ее инволюции после родов (субинволюции) и несвоевременного про-

ведения лечебно-профилактических мероприятий, призванных предупреждать прогрессирование послеродовых осложнений. Субинволюцию матки следует рассматривать как совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических проявлений, характеризующихся замедлением инволюции матки и сопровождающихся высоким риском развития ГПЭ [2, 6].

На современном этапе развития акушерской науки в литературных источниках практически отсутствует информация, посвященная морфометрическому исследованию миометрия у родильниц с осложнениями послеродового периода. В связи с этим целью исследования явилось изучение морфометрических характеристик миометрия во взаимосвязи с размерами полости матки при гипотоническом и инфекционном вариантах послеродового эндометрита.

Материалы и методы

Проведено обследование 186 родильниц (средний возраст 25,1 ± 2,3), находившихся на стационарном лечении в физиологическом послеродовом отделении и отделении послеродовых осложнений 3-й ГКБ имени Е. В. Клумова г. Минска в период с 2017 по 2020 г. Все пациентки были разделены на следующие группы: 1-я – 87 родильниц с ГПЭ (среди них 15 родильниц на гипотонически-застойной стадии ГПЭ и 72 родильницы на гипотонически-воспалительной стадии ГПЭ (средний возраст 25,2 ± 2,7); 2-я – 68 родильниц с ИПЭ (средний возраст 25,7 ± 3,1). На обследуемых заводили индивидуальную карту, в которой отмечали данные анамнеза, объективного клинического обследования, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Контрольную группу составили 31 родильница с физиологическим послеродовым периодом (средний возраст 25,4 ± 2,8).

При изучении анамнеза у родильниц с ИПЭ диагностированы очаги хронической инфекции генитального тракта у 27 (65,9 %) и мочевыводящей системы у 6 (14,6 %) родильниц. Течение настоящей беременности характеризовалось рецидивирующим кольпитом у 24 (58,5 %) пациенток, многоводием у 4 (9,8 %), рецидивирующим пиелонефритом у 7 (17,1 %) лиц. Течение настоящей беременности и родов у родильниц с ГПЭ осложнились гестозом у 19 (21,8 %) пациенток, анемией легкой степени тяжести у 23 (26,4 %) родильниц, слабостью родовой деятельности у 18 (20,7 %) лиц.

Родильницы с ГПЭ на начальной стадии заболевания поступали на 5–7 сутки после родов, клиническими проявлениями заболевания явились боли внизу живота и субинволюция матки у 15 (100 %) родильниц, болезненность матки при бимануальном исследовании у 15 (100 %) лиц, кровянистые выделения в 15 (100 %), субфебрильная и фебрильная температура тела у 6 (40 %) и 9 (60 %) родильниц соответственно. В периферической крови отмечался незначительный лейкоцитоз 10,2 ± 0,9×10^9/л, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы до 7,3 ± 0,6 % и увеличение СОЭ до 30,2 ± 5,1 мм/час у всех родильниц этой группы.

При ГПЭ стадия развернутых клинических проявлений (гипотонически-воспалительная) выявлялась позднее 7-х суток послеродового периода. Симптомы заболевания были более выражены, чем при начальной стадии и проявлялись в виде подъема температуры от 38,2 до 39 °С у 64 (88,8 %) родильниц и сопровождались симптомами интоксикации (тахикардия, озноб, слабость, отсутствие аппетита, тошнота). По данным бимануального осмотра субинволюция матки отмечена у 72 (100 %) пациенток, выраженная болезненность и гипотония матки у 70 (97,2 %) лиц. Выделения были преимущественно кровянистыми и мутными. В периферической крови отмечался выраженный лейкоцитоз 14,4 ± 1,1×10^9/л, значительный палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево – 11,3 ± 0,9 % и увеличение СОЭ – 40,1 ± 6,2мм/час и лейкоцитарного индекса интоксикации свыше 4,5 единиц.

Родильницы с ИПЭ поступали в отделение послеродовых осложнений на 7–15-е сутки после родов с жалобами на боли внизу живота, повышение температуры тела свыше 37,5°, гнойные выделения. В крови диагностирован лейкоцитоз выше 11×10^9/л, увеличение палочкоядерных нейтрофилов свыше 9 % и ЛИИ более 3-х единиц.

Принимая во внимание точку зрения ведущих исследователей о патологическом единстве процессов воспаления в гнойной ране и в полости послеродовой матки, мы акцентировали внимание на локальную санацию гнойного очага при ИПЭ. Параллельно с выскабливанием

полости матки родильниц с гипотонически-воспалительной стадией и родильниц с ИПЭ проводили антибактериальное лечение: внутривенное капельное введение гентамицина 240 мг и метронидазола 100 мг в течение 5–7 дней. Дополнительно родильницам с ГПЭ назначали препараты, стимулирующие сократительные механизмы миометрия, и ликвидации полости как инфекционно-воспалительного очага.

Проведено гистологическое исследование соскобов из полости матки, которые получали путем выскабливания полости матки с целью удаления патологического субстрата. У 22 родильниц с ГПЭ и 13 родильниц с ИПЭ в соскобах были визуализированы гладкие миоциты. Для изучения структурной организации миоцитов определяли диаметр миоцитов и плотность распределения миоцитов в поле зрения на 1 мкм^2 площади ткани в миометрии. Образцы, полученные в ходе выскабливания, фиксировали в 10 %-ном растворе формалина в течение 24 ч, промывали в дистиллированной воде и далее осуществляли автоматическую гистологическую проводку в вакуумном тканевом процессоре KD-TS6B (KEDEE, Китай). Затем материал заливали парафином для дальнейшей микротомии. Парафиновые срезы толщиной 2–4 мкм, полученные при помощи ротационного микротома CUT 5062 (SLEE medical, Германия), наносили на стекла с адгезивным покрытием и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике [8]. Полученные микропрепараты изучали в световом микроскопе Optec BK 5000, оснащенном цифровой камерой (Optec, Китай). Микрофотографии препаратов получали при увеличении микроскопа ×100, ×200. Морфометрию диаметра мышечных волокон проводили в 8–10 неперекрывающихся полях зрения при увеличении микроскопа х400 с помощью программы Image J (после калибровки использовали приложение Freehand selections для измерения диаметра миоцитов и площади мышечных волокон).

Инструментальное обследование включало трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 12.6. Проверку числовых значений на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. При распределении, отличном от нормального, данные выражали в виде медианы (Me) и интервала между 25 и 75 процентилями. Статистическую значимость между группами оценивали с помощью критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Переменные, имеющие нормальное распределение, выражали как среднее значение ± стандартное отклонение (Mean ± 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

Общими клиническими признаками двух вариантов эндометрита являются боли внизу живота, повышение температуры тела, патологические выделения из половых путей, воспалительные изменения со стороны крови, общее недомогание, слабость и нарушение аппетита.

Однако, клинико-патогенетические варианты заболевания имеют ряд отличительных особенностей. При ГПЭ на начальной гипотонически-застойной стадии преобладают симптомы гипотонии матки: снижение тонуса и длительное раскрытие шейки матки, кровянистые выделения; увеличение размеров матки и ее полости с накоплением раневого экссудата (по данным УЗИ); обнаружение децидуальной ткани и частей последа при выскабливании полости матки. На этой стадии родильницы, как правило, наблюдаются амбулаторно. Длительная гипотония матки, расширение ее полости на фоне нарушенной контрактильной способности миометрия способствуют формированию застойных процессов с последующим развитием воспалительного процесса, возникающего вследствие активации патогенной и условно-патогенной флоры нижних половых путей [2].

На стадии развернутых клинических проявлений при ГПЭ у 37,4 % родильниц наблюдается нарушение процессов кроветворения с формированием анемического синдрома, что обусловлено не только маточными кровотечениями в родах и послеродовом периоде, но и выраженным системным воспалением [3]. Эффек-

тивность лечения родильниц на гипотонически-воспалительной стадии заболевания во многом зависит от терапевтической активности препаратов, оказывающих стимулирующее влияние на миометрий. В клинической практике нередко наблюдается клиническая инертность к окситоцину, широко используемому для стимуляции родовой деятельности и лечения субинволюции матки [13].

Для ИПЭ характерно острое начало заболевания с общими воспалительными проявлениями со стороны крови и матки. Клинико-лабораторными признаками являются высокая температура тела, лейкоцитоз крови выше 11×10^9/л, повышенное содержание палочкоядерных нейтрофилов крови выше 9 %, наличие гнойных лохий и рост микроорганизмов свыше 1×10^6 КОЕ/мл при посеве содержимого из цервикального канала. Для этого варианта не характерны признаки гипотонии матки с расширением ее полости, наличием выраженного анемического синдрома. При ИПЭ воспалительные изменения в матке и периферической крови хорошо корригируются противовоспалительной и антибактериальной терапией, в отличие от гипотонического варианта эндометрита.

В таблице 1 представлена динамика размеров полости матки у родильниц с ГПЭ в развернутой стадии заболевания под влиянием терапии по данным УЗИ. До лечения у родильниц отмечалось наличие раневого содержимого последовой площадки и статистически значимое увеличение размеров полости матки в сравнении с контрольными значениями. При ультразвуковом исследовании диагностировано значительное увеличение объема матки, длины и расширение ее полости до 23,2 ± 0,9 мм.

Размеры полости матки в группе с ИПЭ до лечения незначительно отличались от контрольного уровня (2,9 ± 0,1 против 2,5 ± 0,2 мм соответственно, $p = 0{,}048$). После лечения они не отличались от аналогичного параметра контрольной группы (2,6 ± 0,3 и 2,5 ± 0,2 мм соответственно; $p > 0{,}05$) за счет сохраненной хорошей контрактильной способности миометрия. Комплексное лечение позволило полностью ликвидировать воспалительные изменения в крови и в полости матки, а также достигнуть выздоровления за короткий срок.

После проведения кюретажа полости матки у родильниц с ГПЭ выявили тенденцию к уменьшению маточной полости в сравнении с контролем (19,2 ± 0,5 и 23,2 ± 0,9 мм соответственно; $p_1 = 0{,}048$), однако её размеры всё ещё значимо превышали нормальный уровень, что отражало сохранение симптомов гипотонии матки, несмотря на проводимую терапию. В эти сроки у родильниц сохранялась субинволюция матки с гипоэхогенным содержимым полости (по УЗИ) на фоне воспалительных изменений крови, что свидетельствовало о персистенции воспалительного процесса и сниженной сократительной функции матки, сопряженной с возрастанием микробной обсемененности полости матки. Это состояние обусловило дополнительное назначение препаратов, стимулирующих контрактильные свойства матки (прозерин, метилэргобревин, синусоидальные модулированные токи на низ живота).

После дополнительного назначения препаратов, стимулирующих сократительные механизмы матки (прозерина, метилэргобревина и синусоидальных модулированных токов) у родильниц с ГПЭ на 7–9-сутки терапии в сравнении

Таблица 1. **Динамика размеров полости матки у родильниц с ГПЭ в развернутой стадии под влиянием терапии по данным УЗИ, Mean ± Sd**

Контрольная группа ($n = 31$)	Родильницы с ГПЭ ($n = 51$)		
	До лечения	После кюретажа полости матки (3–4-е сутки терапии)	После лечения с применением прозерина, метилэргобревина и СМТ (7–9-е сутки терапии)
5,1 ± 0,4 мм	23,2 ± 0,9 мм $p = 0{,}001$	19,2 ± 0,5 мм $p = 0{,}002$ $p_1 = 0{,}048$	6,8 ± 0,3 мм p – НЗ $p_2 = 0{,}012$| $p_3 = 0{,}024$

Примечание. p – статистически значимая разница между данными родильниц с ГПЭ и контрольной группы; p_1 – статистически значимая разница между данными родильниц с ГПЭ до терапии и после кюретажа; p_2 – статистически значимая разница между данными родильниц с ГПЭ до и после терапии; p_3 – статистически значимая разница между данными родильниц с ГПЭ после кюретажа и в конце терапии; НЗ – разница статистически незначимая.

Таблица 2. **Морфометрические показатели миометрия у родильниц с ГПЭ в развернутой стадии и ИПЭ, Me [25–75]**

Группы	Родильницы с ГПЭ, *n* = 22	Родильницы с ИПЭ, *n* = 13
Диаметр миоцитов, мкм	18,3 (16,1; 20,5) *p* = 0,012	8,25 (7,21; 9,77)
Плотность распределения мышечных волокон в миометрии, мкм^2	42346,46 (30029,58; 45712,34) *p* = 0,031	54696,89 (49270,82; 60851,65)

Примечание. p – статистически значимая разница между данными пациентов группы с ГПЭ и ИПЭ.

с исходным уровнем наблюдалось уменьшение размеров полости матки в 3,4 раза (6,8 ± 0,3 и 23,2 ± 0,9 мм соответственно; p_2 = 0,012) (табл. 1). В эти сроки наблюдения величина полости матки не превышала контрольные значения (6,4 ± 0,3 и 5,1 ± 0,4 мм соответственно; $p > 0,05$), и показатели расценивались как референсные для послеродового периода [12]. По-видимому, основными причинами формирования застойной гнойно-воспалительной полости матки явились нарушение сократительной функции миометрия, наличие кровянисто-гнойного экссудата полости, а также значительный рост микробной обсемененности.

Следовательно, можно заключить, что тяжесть клинического течения ГПЭ определяется длительностью сохранения застойной маточной полости и персистенцией гнойно-воспалительного внутриматочного содержимого. Полученные данные являются доказательством того, что успех проводимой терапии и ликвидация гнойно-воспалительной полости зависят не только от эффективности антибактериальной терапии и качественного проведения кюретажа полости матки, но и от восстановления контрактильных свойств миометрия с помощью препаратов, стимулирующих сократительные механизмы вегетативных отделов нервной системы.

Группой белорусских ученых в 2012 установлено, что при послеродовом эндометрите (ПЭ) у 84,6 % родильниц, родоразрешенных через естественные родовые пути, и у 67,6 % родильниц после кесарева сечения в воспалительный процесс вовлекается только эндометрий [1]. Однако распространение воспаления на миометрий выявляется у каждой третьей родильницы после оперативного родоразрешения. В диссертационной работе М. А. Куперта (2006) проведен корреляционный анализ между клиническими проявлениями ПЭ и морфологическими изменениями эндо- и миометрия [9]. Определено, что степень тяжести ПЭ зависит от локализации, распространенности и характера воспалительного процесса в матке. При тяжелом течении заболевания отмечается вовлечение в воспалительный процесс не только эндометрия, но и миометрия.

В таблице 2 представлены результаты морфометрического исследования миоцитов родильниц с ГПЭ в развернутой стадии заболевания и ИПЭ. Установлено, что при нарушении сократительной деятельности матки происходит увеличение диаметра мышечных клеток до 18,3 (16,1; 20,5) мкм, что в 2,2 раза превышало значение при ИПЭ (p = 0,012). Морфометрический анализ плотности распределения миоцитов у пациенток исследуемых групп показал, что при ИПЭ площадь мышечных клеток в одном поле зрения микропрепарата составляла 54696,89 (49270,82; 60851,65) мкм^2, что выше значений при ГПЭ в 1,3 раза (p = 0,031).

По-видимому, снижение плотности распределения гладких миоцитов коррелирует с развитием гипотонии матки, что согласуется с результатами наших исследований.

Сочетанное увеличение диаметра миоцитов в 2,2 раза (p = 0,012) при уменьшении площади мышечных волокон в поле зрения микропрепарата на 1,3 раза (p = 0,031) относительно значений родильниц с ИПЭ свидетельствует о более низком количественном содержании миоцитов на единицу площади миометрия (их атонии) при ГПЭ. Установленные нами особенности цитоархитектоники миоцитов матки представляют собой морфологический субстрат, обусловливающий нарушение сократительной активности миометрия и его тонуса в послеродовом периоде, что в итоге способствует формированию внутриматочной полости, накоплению в ней кровянистого экссудата с ростом и размножением микроорганизмов.

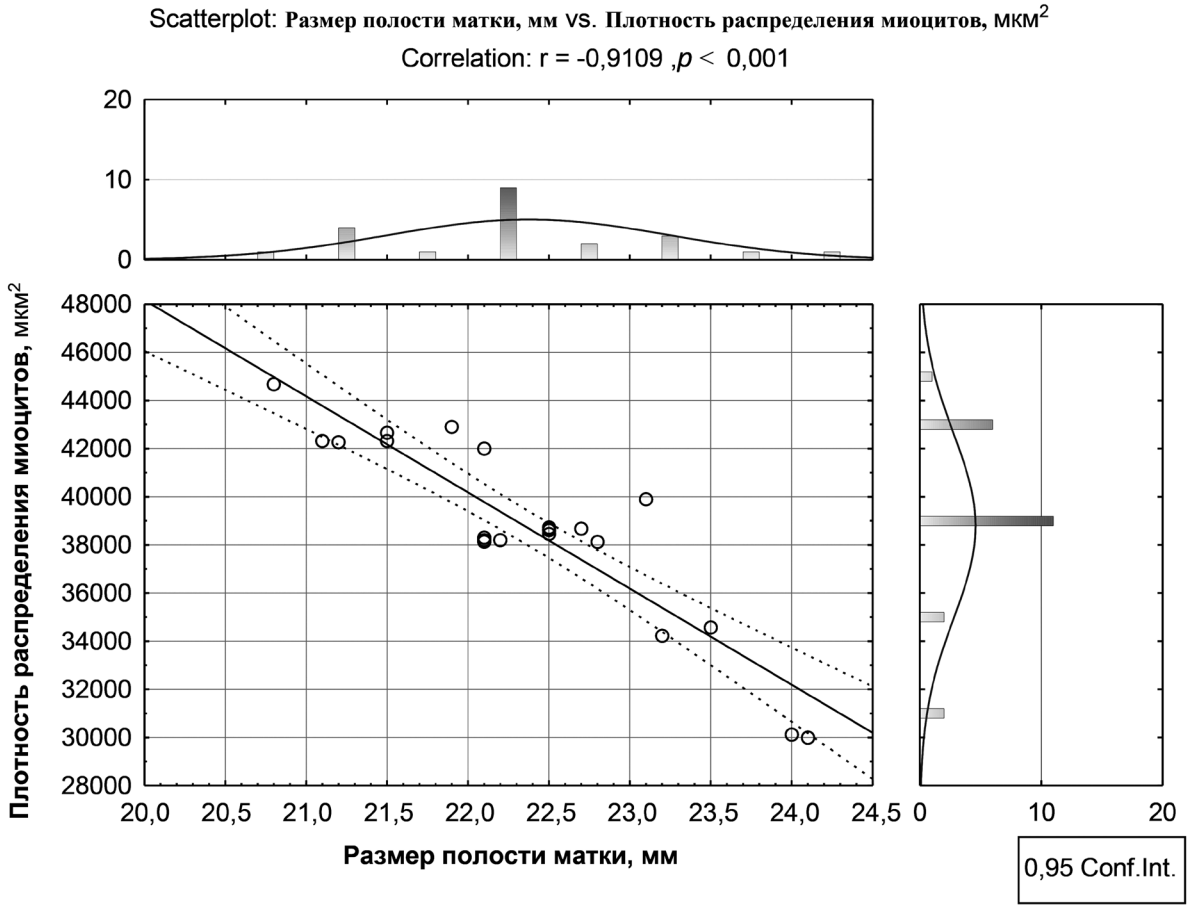


Рисунок. Корреляционная зависимость между плотностью распределения миоцитов на единицу площади миометрия и размером полости матки у родильниц с развернутой стадией ГПЭ (коэффициент корреляции $r = -0,91$; $p = 0,001$; 95 % доверительный интервал)

На рисунке представлена корреляционная взаимосвязь между размером полости матки и плотностью распределения миоцитов у родильниц с развернутой стадией ГПЭ. Выявлена значительная обратная зависимость между размерами миоцитов и маточной полости ($r = 0,99$; $p < 0,001$), что свидетельствует о тесной ассоциации между морфологическими характеристиками миометрия и размером полости матки у пациенток с ГПЭ в развернутой стадии патологического процесса. Полученные данные свидетельствуют о том, что при гипотонической форме ПЭ наблюдается атония миоцитов, обусловливающая нарушение контрактильной способности миометрия с формированием патологической полости в матке.

Таким образом, ключевым звеном в патогенезе ГПЭ является нарушение сократительной функции матки, что обуславливает ее гипотонию. Следовательно, лечебные мероприятия у родильниц с ГПЭ должны быть направлены, прежде всего, на усиление сократительной активности матки. У пациенток с инфекционным генезом ПЭ при сохраненной контрактильной способности матки отмечается быстрый позитивный ответ на проведение кюретажа полости матки в сочетании с антибактериальной терапией в виде смыкания стенок полости и ликвидации ее содержимого, что купирует воспалительные изменения в крови в короткий срок и сокращает длительность пребывания пациенток в стационаре.

Впервые установлены особенности цитоархитектоники миоцитов при ГПЭ, представляющие собой морфологический субстрат, обусловливающий нарушение сократительной активности миометрия в послеродовом периоде и развитие гипотонии матки, что способствует формированию патологической застойной полости матки с очагом гнойного воспаления, способствующего затяжному течению заболевания с развитием анемии и интоксикации. Это дик-

тует необходимость разработки новой тактики лечения гипотонического варианта послеродового эндометрита с использованием на фоне антибактериальной терапии методов, повышающих контрактильную способность миометрия (прозерин, метилэргобревин), дезинтоксикационных средств (диавитол, надвенное лазерное облучение крови) и препаратов, улучшающих субстратно-энергетическое обеспечение тканей (цитофлавин).

Выводы

1. Впервые проведен морфометрический анализ цитоархитектоники миометрия у пациенток с ГПЭ и ИПЭ в развернутой стадии заболевания. При ГПЭ продемонстрировано увеличение диаметра маточных миоцитов до 18,3 (16,1; 20,5) мкм и снижение в единице площади микропрепарата до 42346,46 (30029,58; 45712,34) мкм^2, что отличалось от аналогичных данных при ИПЭ в 2,2 раза (p = 0,012) и 1,3 раза (p = 0,031) соответственно.

2. У пациенток с ГПЭ выявлена выраженная обратная зависимость между плотностью распределения миоцитов и размером маточной полости (r = 0,99; p = 0,001), что свидетельствует о тесной ассоциации между морфометрическими характеристиками миометрия и размером полости матки в развернутой стадии патологического процесса. Установленные морфометрические характеристики миометрия представляют собой морфологический субстрат, обусловливающий нарушение сократительной активности матки в послеродовом периоде с развитием гипотонического эндометрита, что способствует формированию патологической застойной полости.

Литература

1. *Вербицкая*, М. С. Оптимизация лечебно-диагностической помощи родильницам с оценкой факторов риска послеродового эндометрита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 2012. – 26 с.

2. *Верес*, И. А. Биохимические критерии послеродовой субинволюции матки / И. А. Верес, О. А. Пересада, Т. М. Юрага // «Лабораторная диагностика. Восточная Европа». – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 515–526.

3. *Верес,* И. А. *Гипотонический* послеродовый эндометрит: обоснование, диагностика / И. А. *Верес* // Медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 60–63.

4. *Верес*, И. А. Дифференцированный подход к диагностике клинических вариантов послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада, Ю. М. Гаин // Инновационные технологии в медицине. – 2018. – № 4. – С. 2–9.

5. *Верес*, И. А. Исследование факторов риска и разработка прогнозирования возникновения гипотонического и инфекционного послеродового эндометрита / И. А. Верес, В. И. Белько // Военная медицина. – 2018. – № 4. – С. 51–55.

6. *Верес*, И. А. Эффективность немедикаментозной профилактики субинволюции матки / И. А. Верес, О. А. Пересада, О. Л. Иванишкина-Кудина, И. Л. Шиптенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 22–31.

7. *Гаспарян*, Н. Д. Слабость родовой деятельности (новые аспекты патогенеза, клиническое и лабораторное прогнозирование, оптимизация родов): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 34 с.

8. *Камышников*, В. С. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований): учеб. пособие / под ред. В. С. Камышникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 720 с.

9. *Куперт*, М. А. Эндометрит после родов в современном акушерстве: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2006. – 204 с.

10. *Способ* дифференциальной диагностики гипотонического и инфекционного послеродового эндометрита. Пат. 23264 Респ. Беларусь, МПК A 61N 5/06; заявл. 2020.11.26; опубл. 2021.02.28. Заявители И. А. Верес, В. И. Белько. – № a 20180307; заявл. 2020.11.26.

11. *Способ* прогнозирования возникновения гипотонического и инфекционного послеродового эндометрита. Пат. 23263 Респ. Беларусь, МПК A 61N 2/04; заявл. 2020.11.26; опубл. 2021.02.28. Заявители И. А. Верес, В. И. Белько. – № a 20180306; заявл. 2020.11.26.

12. *Титченко*, Ю. П. Клиническое значение ультразвуковых технологий в послеродовом периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 27 с.

13. *Шифман*, Е. М. Безопасность применения утеротоников: что должен знать анестезиолог-реаниматолог? / Е. М. Шифман, А. В. Куликов, Л. В. Круглова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 220–223.

References

1. *Verbickaya*, M. S. Optimizaciya lechebno-diagnosticheskoj pomoshchi rodil'nicam s ocenkoj faktorov riska poslerodovogo endometrita: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Minsk, 2012. – 26 s.

2. *Veres*, I. A. Biohimicheskie kriterii poslerodovoj subinvolyucii matki / I. A. Veres, O. A. Peresada, T. M. Yuraga // «Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa» – 2018. – T. 8, № 4. – S.515–526.

3. *Veres*, I. A. Gipotonicheskij poslerodovyj endometrit: obosnovanie, diagnostika / I. A. Veres // Medicinskij zhurnal. – 2018. – № 1. – S. 60–63.

4. *Veres*, I. A. Differencirovannyj podhod k diagnostike klinicheskih variantov poslerodovogo endometrita / I. A. Veres,

O. A. Peresada, Yu. M. Gain // Innovacionnye tekhnologii v medicine. – 2018. – № 4. – S. 2–9.

5. *Veres*, I. A. Issledovanie faktorov riska i razrabotka prognozirovaniya vozniknoveniya gipotonicheskogo i infekcionnogo poslerodovogo endometrita / I. A. Veres, V. I. Bel'ko // Voennaya medicina. – 2018. – № 4. – S. 51–55.

6. *Veres*, I. A. Effektivnost' nemedikamentoznoj profilaktiki subinvolyucii matki / I. A. Veres, O. A. Peresada, O. L. Ivanishkina-Kudina, I. L. Shiptenko // Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa. – 2018. – T. 10, № 1. – S. 22–31.

7. *Gasparyan*, N. D. Slabost' rodovoj deyatel'nosti (novye aspekty patogeneza, klinicheskoe i laboratornoe prognozirovanie, optimizaciya rodov): avtoref. dis. ... doktora med. nauk. – M., 2002. – 34 s.

8. *Kamyshnikov*, V. S. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (metody i traktovka laboratornyh issledovanij): ucheb.posobie / pod red. V. S. Kamyshnikova. – M.: MEDpress-inform, 2015. – 720 s.

9. *Kupert*, M. A. Endometrit posle rodov v sovremennom akusherstve: diss. ... doktora med. nauk. – Irkutsk, 2006. – 204 s.

10. *Sposob* differencial'noj diagnostiki gipotonicheskogo i infekcionnogo poslerodovogo endometrita. Pat. 23264 Resp. Belarus', MPK A 61N 5/06; zayavl. 2020.11.26; opubl. 2021.02.28 Zayaviteli I. A. Veres, V. I. Bel'ko. – № a 20180307; zayavl. 2020.11.26.

11. *Sposob* prognozirovaniya vozniknoveniya gipotonicheskogo i infekcionnogo poslerodovogo endometrita. Pat. 23263 Resp. Belarus', MPK A 61N 2/04; zayavl. 2020.11.26; opubl. 2021.02.28. Zayaviteli I. A. Veres, V. I. Bel'ko. – № a 20180306; zayavl. 2020.11.26.

12. *Titchenko*, Yu. P. Klinicheskoe znachenie ul'trazvukovyh tekhnologij v poslerodovom periode: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – M., 2007. – 27 s.

13. *Shifman*, E. M. Bezopasnost' primeneniya uterotonikov: chto dolzhen znat' anesteziolog-reanimatolog? / E. M. SHifman, A. V. Kulikov, L. V. Kruglova [et al.] // Anesteziologiya i reanimatologiya. – 2017. – T. 62, № 3. – S. 220–223.

Поступила 26.04.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.35

А. А. Ситник[1], М. А. Герасименко[1], А. В. Кочубинский[1], А. В. Белецкий[2]

НАДМЫЩЕЛКОВЫЕ ПЕРЕЛОМЫ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ У ДЕТЕЙ

ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии»,[1]
Национальная академия наук Беларуси, медицинское отделение, Минск, Беларусь[2]

Надмыщелковые переломы плечевой кости у детей являются сложными повреждениями. Необходимы четкая оценка и документирование нейроваскулярного статуса при поступлении ребенка и на этапах лечения. Рентгенологическое обследование позволяет классифицировать повреждение и выбрать соответствующую тактику лечения. Наиболее часто встречаются разгибательные повреждения. При смещенных переломах методом выбора является закрытая репозиция и чрескожная фиксация спицами, выполняемые опытным хирургом в условиях операционной. При отсутствии нарушений кровоснабжения возможна отсрочка лечения на несколько часов до подготовки к работе операционной и опытной хирургической бригады. При иммобилизации конечности следует избегать сгибания в локтевом суставе, так как это может провоцировать сосудистые нарушения. При нарушениях кровообращения конечности показана неотложная репозиция перелома, после которой в 80 % случаев наблюдается восстановление кровотока. При сохраняющихся после репозиции отсутствии пульса на лучевой артерии и признаках нарушения кровоснабжения кисти показана ревизия плечевой артерии.

Ключевые слова: *надмыщелковые переломы, дети, диагностика, репозиция, фиксация, осложнения.*

A. Sitnik, M. Gerasimenko, A. Kochubinski, A. Beletsky

SUPRACONDYLAR EXTENSION FRACTURES OF THE HUMERUS IN CHILDREN

Supracondylar fractures of the humerus in children are difficult injuries. Thorough assessment and documentation of the neuro-vascular condition of the arm on admission and during the treatment are needed. Radiological evaluation allows to classify the injury and to choose treatment strategy. Extension mechanism is prevailing in these injuries. Displaced fractures require closed reduction and transcutaneous wire fixation, ideally performed by the senior surgeon. During plaster cast immobilization flexion in the elbow shall be avoided as it may provoke vascular disturbances. When normal blood supply of the limb is maintained, surgical treatment may be delayed until skilled surgical team and other resources are available. In cases with the disturbances of the distal flow urgent reduction of the fracture is indicated, which allows to restore the blood supply in 80 % of cases. When after reduction the absence of pulsation on a.radialis is associated with the pink hand – surgical revision and exploration of humeral artery is indicated.

Key words: *supracondylar fracture, children, diagnostics, reduction, fixation, complications.*

Надмыщелковые переломы плечевой кости у детей являются тяжелыми повреждениями, которые могут приводить к тяжелым осложнениям [15]. Оптимальное лечение данных повреждений до сих пор вызывает много споров в отношении сроков выполнения репозиции, техники репозиции, оптимальной конфигурации фиксирующих спиц, показаний к открытой репозиции и техники ее выполнения, алгоритмов принятия решений

при сопутствующих сосудистых нарушениях. Целью данной статьи является анализ современных данных по вышеперечисленным вопросам и представление актуальной информации о лечении разгибательных надмыщелковых переломов у детей для практического врача.

Эпидемиология

Надмыщелковые переломы плечевой кости составляют от 55 % до 80 % переломов области локтевого сустава у детей. Они возникают в результате падения с высоты, при активных играх или при занятиях спортом. Частота этих повреждений оценивается в 177 случаев на 100 000 населения в год [12].

Наиболее часто данные повреждения возникают у мальчиков в возрасте от пяти до восьми лет, хотя могут встречаться в любом возрасте. Недоминантная конечность вовлекается в 1,5 раз чаще [3].

Патофизиология

При падении на вытянутую руку локтевой отросток внедряется в ямку локтевого отростка дистального отдела плечевой кости и при продолжении действия сил разгибания служит точкой опоры для разгибательного повреждения. Кость начинает ломаться вследствие натяжения сначала по переднему кортикальному слою, затем линия перелома распространяется дорзально. При достаточной энергии повреждения дорзальный кортикальный слой также ломается, после чего возникает типичное смещение дистального фрагмента кзади. При этом надкостница задней поверхности плечевой кости может оставаться неповрежденной и удерживать фрагменты. Такой механизм характерен для разгибательных повреждений, которые составляют 97–99 % от всех переломов данной области [3, 15].

Анализ смещения дистального фрагмента важен для репозиции перелома. При смещении в задне-медиальном направлении надкостница обычно разрывается по передней и задне-латеральной поверхности, но остается целой по задне-медиальной поверхности. Поэтому пронация предплечья будет вызывать натяжение сохранившейся надкостницы по задне-медиальной поверхности, способствовать репозиции перелома и предотвращать варусные отклонения дистального фрагмента. Наоборот, при задне-латеральном смещении во время репозиции необходима супинация предплечья, которая будет натягивать сохраненную надкостницу задне-латеральной поверхности и способствовать репозиции [13].

Сгибательные повреждения встречаются в 1–3 % случаев. Они обычно возникают при прямом травматическом воздействии на согнутую в локтевом суставе руку. При этом повреждение возникает по заднему кортикальному слою и прогрессирует кпереди, а точкой опоры для репозиции служит сохранная надкостница по передней поверхности [15].

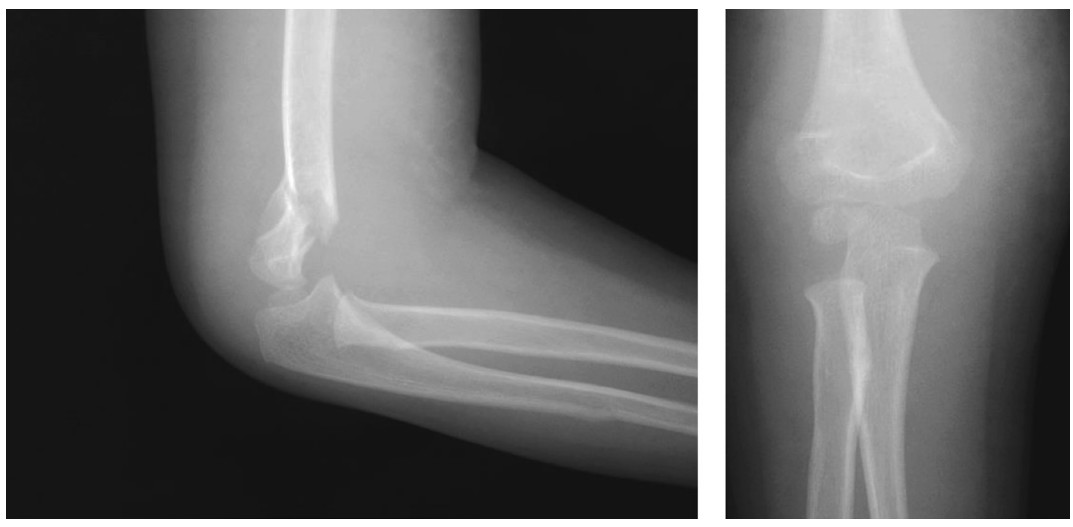


Рисунок 1. Надмыщелковый перелом плечевой кости у ребенка В., 4 года

Клинический осмотр

Деформация области локтевого сустава при переломах со смещением обычно является признаком, который привлекает основное внимание. Тем не менее необходимо изучение всей конечности для исключения возможных сопутствующих переломов дистального отдела лучевой кости, предплечья или проксимального отдела плечевой кости. Такие сопутствующие переломы не только показывают тяжесть повреждения, но и создают определенные сложности при лечении, а также сопровождаются более высокой частотой сосудисто-нервных повреждений или компартмент-синдрома [11].

При переломах с выраженным смещением обычно наблюдается т. н. S-образная деформация конечности. Однако при переломах с минимальным смещением или при сгибательных повреждениях единственным внешним признаком может быть легкая отечность или экхимоз.

Выраженный экхимоз, отечность мягких тканей или складчатость кожи могут указывать на тяжелую травму. Особое внимание требуется при втяжениях кожи. Этот признак возникает при перфорации проксимальным костным фрагментом плечевой мышцы и нанизывании на него глубоких слоев кожи. Поэтому при наличии втяжений кожи следует ожидать значительное смещение фрагментов и повреждение мягких тканей, включая возможное вовлечение плечевой артерии и срединного нерва [17].

Оценка и документация сосудистого статуса обязательны, особенно при переломах со смещением, так как сосудистые нарушения возникают в 10–20 % случаев [8]. Необходимо исследование пульса и кровообращения кисти до и после репозиции перелома.

Неврологическая оценка может быть затруднительной из-за болезненности и взволнованности ребенка. Следует уделить достаточное время и адекватно оценить неврологический статус до выполнения манипуляций. Сначала проверяется чувствительность, так как этот этап не провоцирует никакой боли и помогает завоевать доверие ребенка. Чувствительность по зоне срединного нерва оценивается по подушечке указательного пальца, локтевого – по мизинцу, а лучевого по тылу кисти в промежутке между I и II пястными костями. Двигательная функция срединного нерва классически оценивается по активному сгибанию дистальных межфаланговых суставов 1 и 2 пальцев; лучевого нерва – по активному разгибанию 1 пальца; локтевого нерва – по сведению 1 и 5 пальцев кисти. У детей проще оценить моторную функцию нервов в игре «камень-ножницы-бумага», при этом «камень» говорит о функции срединного нерва, «ножницы» – локтевого, «бумага» – лучевого, а «ОК» – переднего межкостного нерва. Невозможность оценки нейроваскулярного статуса следует также документировать для возможных судебных вопросов [15].

Следует также помнить о компартмент-синдроме, особенно при выраженном экхимозе, отечности и/или втягивании кожи.

Рентгенологическая оценка

Для оценки перелома обычно достаточно стандартных передне-задней и боковой рентгенограмм. Передне-задняя рентгенограмма выполняется в положении легкого разгибания в локтевом суставе, плечо лежит на столе. По передне-задней проекции оценивают направление смещения, наличие варусного или вальгусного отклонения и степень раздробленности перелома.

Особенно важна правильная боковая рентгенограмма, так как большинство классификаций и алгоритмов лечения основываются на степени разгибательного или сгибательного смещения. Она выполняется при сгибании в локтевом суставе на 90° в среднем положении пронации-супинации. Основным анатомическим ориентиром на боковой рентгенограмме является передняя плечевая линия (ППЛ) (рис. 2), которая является продолжением переднего кортикального слоя и в норме пересекает головчатое возвышение в средней его трети. При разгибательных повреждениях она проходит кпереди от нормального распо-

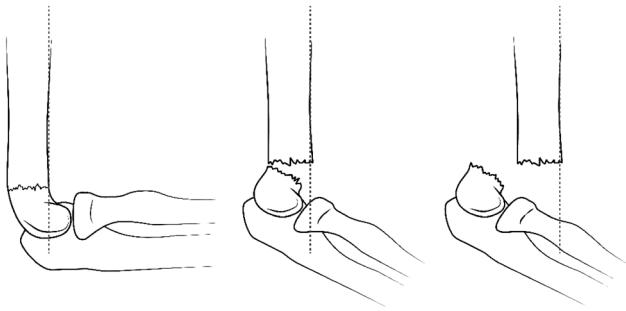


Рисунок 2. Классификация надмыщелковых переломов Gartland [4]. Пунктирном выделена передняя плечевая линия

ложения и может вообще не пересекать головчатое возвышение, а при сгибательных проходит кзади от головчатого возвышения. Кроме того, по боковой рентгенограмме можно оценить целостность заднего кортикального слоя. При переломах без смещения или с минимальным смещением важную роль может играть признак «задней жировой подушки», при наличии которого несмещенные переломы выявлялись в $^3/_4$ случаев [16]. В то же время признак «передней жировой подушки» может наблюдаться в норме и не специфичен для диагностики перелома.

Классификация

Для описания повреждений наиболее широко используется классификация Gartland [4], основанная на степени смещения дистального фрагмента (рис. 2):

– тип I – несмещенный перелом (до 2 мм), ППЛ все еще проходит через центр головчатого возвышения. Данные переломы являются стабильными, т. к. надкостница остается неповрежденной;

– тип II – умеренное смещение (>2 мм), ППЛ проходит кпереди от центра головчатого возвышения, дорзально надкостница остается целой и может способствовать репозиции;

– тип III – полное смещение, нестабильный перелом со значительными повреждениями надкостницы и мягких тканей, сопровождается повышенной опасностью нейрососудистых нарушений.

Лечение

Gartland тип I. Лечение осуществляется в шине. Обычно выраженного отека или кровоизлияний не наблюдается, поэтому сгибание в локтевом суставе в пределах 80–90° и среднее между пронацией и супинацией положение предплечья переносятся пациентом легко. Следует избегать сгибания в локтевом суставе более 90°, так как это увеличивает давление в предплечье и может провоцировать нарушения дистального кровообращения. Вторичные смещения редки, однако рекомендуется контрольный снимок в срок 7–10 дней после травмы. Спустя 3 недели после травмы повязка снимается и постепенно возобновляются движения в суставе.

Gartland тип II. При данном типе переломов все бóльшую популярность приобретает хирургическое лечение (рис. 3). Консерва-

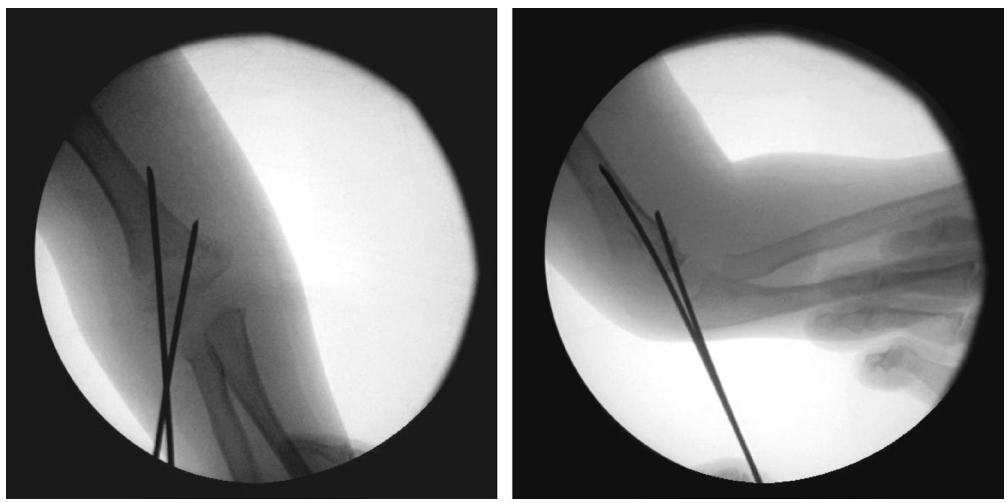


Рисунок 3. Интраоперационные рентгенограммы ребенка В., 4 года после репозиции и фиксации перелома спицами (первичные снимки представлены на рис. 1)

тивное лечение возможно, однако для удержания фрагментов перелома в правильном положении необходимо сгибание в локтевом суставе более 90°, что повышает вероятность развития компартмент-синдрома и нейро-сосудистых осложнений [12, 13].

Другим фактором в пользу применения хирургического лечения является низкая способность дистального отдела плечевой кости к ремоделированию: за счет дистального отдела осуществляется всего 20 % роста плечевой кости, и уже после 4-летнего возраста возможности перестройки дистального отдела плечевой кости ограничены. После 8-летнего возраста необходимым считается анатомичное положение фрагментов, что трудно достижимо при консервативном лечении [13].

Gartland тип III. Общепризнанно, что при переломах III типа требуется хирургическое лечение. «Золотым стандартом» на сегодняшний день является закрытая репозиция и фиксация спицами.

Неотложное лечение

При невозможности немедленной репозиции перелома, в условиях приемного отделения необходимо наложить гипсовую шину в положении сгибания в локтевом суставе на 30–40° для уменьшения болевого синдрома, профилактики нейро-васкулярных осложнений и снижения риска компартмент-синдрома [12, 15]. На период до выполнения окончательного лечения обязателен контроль и документация состояния кровообращения и неврологических функций.

Другим вариантом временной иммобилизации является наложение скелетного вытяжения за локтевой отросток (спица проводится изнутри-кнаружи). Данный способ не только облегчает контроль кровоснабжения предплечья и кисти, но и позволяет предотвратить развитие посттравматического отека [13].

Сроки выполнения репозиции и фиксации

Надмыщелковые переломы плечевой кости со смещением традиционно рассматривались как хирургическое неотложное состояние из-за опасения развития нейро-сосудистых осложнений. Кроме того, считалось, что при отсрочке вмешательства закрытая репозиция становится невозможной и необходимой будет открытая репозиция перелома [4].

Однако выполнение вмешательства в ночное время при недостаточном уровне специальной подготовки персонала и ограничениях материально-технического характера потенциально увеличивает риск хирургических осложнений. Большинство современных исследований показало, что отсрочка хирургического лечения не повышает частоту выполнения открытой репозиции и не приводит к увеличению частоты осложнений [1].

Таким образом, показаниями к экстренному хирургическому лечению остаются: сосудистые нарушения, выраженный отек, флоттирующий локтевой сустав, а также возникновение перелома у детей раннего возраста или с неврологическими нарушениями (не могут четко локализовать боль и мониторинг состояния конечности затруднен). В остальных случаях выполнения хирургических вмешательств в ночное время следует избегать.

Хирургическая техника – репозиция

Репозиция перелома может осуществляться закрыто или открыто. Открытая репозиция может сопровождаться повышением частоты инфекционных осложнений и контрактур, поэтому при большинстве закрытых переломов следует стремиться к достижению закрытой репозиции [15].

При разгибательных переломах репозиционный маневр заключается в следующем: сначала применяется тракция по оси. Если шип проксимального фрагмента пальпируется прямо под кожей, следует думать о перфорации этим отломком плечевой мышцы, которая будет препятствовать репозиции перелома. Чтобы устранить интерпозицию применяется маневр «сцеживания»: при легкой тракции передняя группа мышц захватывается между большим и указательным пальцами хирурга и отдавливается дистально в попытке устранить нанизывание проксимального фрагмента на плечевую мышцу. Этот маневр повторяется

не более двух раз, успех оценивается по внезапному смещению кости в правильное положение, иногда со щелчком. После этого устраняются смещения в фронтальной плоскости (варус/вальгус, поперечные смещения), затем с помощью пронации или супинации корректируется ротационное положение фрагментов (см. Рентгенологическая оценка), после чего выполняется сгибание в локтевом суставе и одновременное давление на локтевой отросток с целью коррекции разгибательного смещения. Предплечье удерживается в положении максимального сгибания на время, необходимое для проведения спиц с латеральной поверхности [12].

При недостаточности такого ручного контроля положения дистального фрагмента (переломы с косой линией излома и некоторые переломы III типа) можно провести спицу через дистальный отдел плечевой кости в медиолатеральном направлении и с ее помощью контролировать положение дистального фрагмента [19].

Выполнение открытой репозиции показано при неудаче закрытой (например из-за интерпозиции мышцы, срединного нерва и/или плечевой артерии), а также при сохраняющемся после попытки закрытой репозиции нарушении кровоснабжения кисти. Если при репозиции наблюдается «мягкий блок» следует подозревать интерпозицию нейро-сосудистых образований. В целом открытая репозиция требуется примерно в 8 % случаев надмыщелковых переломов [3].

Доступ

При репозиции надмыщелковых переломов могут применяться передний, задний, медиальный или латеральный хирургические доступы. В последнее время все большую популярность приобретает использование переднего доступа. Он является доступом первого выбора при необходимости ревизии сосудисто-нервного пучка, легко может быть продлен проксимально и/или дистально. Плечевая мышца чаще всего разорвана, что обеспечивает простую репозицию перелома с прямым визуальным контролем [12].

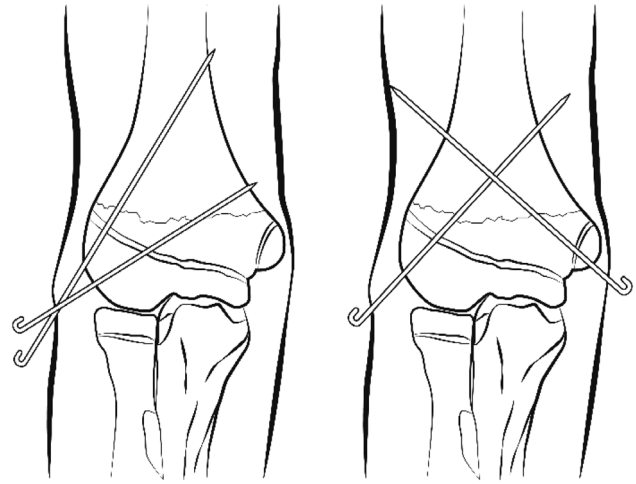


Рисунок 4. Варианты проведения спиц при надмыщелковом переломе плечевой кости

Фиксация

Прежде чем приступать к фиксации, необходимо удостовериться в качестве репозиции перелома. Рекомендуется интраоперационно выполнять четыре рентгенологических проекции: передне-заднюю в положении гиперфлексии (Jones), боковую, а также две трех-четвертные в положении внутренней и наружной ротации. Косые проекции показывают репозицию колонн плечевой кости и позволяют лучше оценить ротационные смещения [19].

Фиксация надмыщелковых переломов у детей спицами была впервые предложена Casiano в 1960 году и с тех пор получила широкое распространение. Опубликовано множество печатных работ по сравнению перекрестного проведения спиц с проведением спиц только с латеральной поверхности (рис. 4). С биомеханической точки зрения результаты работ противоречивы: одни авторы описывают бóльшую стабильность при перекрестном проведении спиц, другие не выявляют механических преимуществ. Основной опасностью при перекрестном проведении спиц является повреждение локтевого нерва во время проведения медиальной спицы. Частота повреждения локтевого нерва может достигать 8 % [6]. По данным мета-анализа относительный риск повреждения локтевого нерва при перекрестном проведении спиц повышается в 4,3 раза по сравнению с проведением спиц только из латеральной точки, составляя соответственно

3,4 % против 0,7 % [7, 20]. Lee et al. [7] выявили несколько бóльшую частоту сращений в неправильном положении при латеральном проведении спиц по сравнению с перекрестным (5,9 % против 3,4 %), однако оставляют в приоритете сохранение функции локтевого нерва.

При необходимости проведения спиц с медиальной стороны предложено несколько способов снижения риска повреждения локтевого нерва. Рекомендуется проводить спицу с медиальной стороны только после проведения латеральных спиц и в положении разгибания в локтевом суставе, так как при этом локтевой нерв смещается кзади. При проведении медиальной спицы в положении сгибания >90° локтевой нерв смещается кпереди, и частота его повреждения составляет от 5,7 % до 17,7 %. Для облегчения локализации костных ориентиров рекомендуется отдавливание отека мягких тканей большим пальцем, и смещение им мягких тканей кзади для защиты нерва. Так как пальпация нерва не является надежным методом, некоторые авторы рекомендуют открытое проведение спицы из небольшого доступа [5].

Важен также диаметр применяемых спиц, при этом в последнее время рекомендуется использование 2,0 мм спиц (а не 1,5 мм), которые обеспечивают бóльшую стабильность как за счет своего размера, так и за счет более надежного прохождения спицей дальнего кортикального слоя (а не скольжения ее в канал) [18].

Послеоперационная иммобилизация

Важно понимать, что стабильность костных фрагментов в основном обеспечивается спицами. Фиксация спицами должна быть достаточно стабильна для иммобилизации конечности в положении сгибания предплечья около 60–70° для предотвращения нейроваскулярных осложнений или компартмент-синдрома. Иммобилизация продолжается в течение 3 недель, после чего спицы удаляются. Проведение каких-либо реабилитационных мероприятий (ЛФК, ФТЛ) у детей после надмыщелковых переломов не имеет смысла. Schmale et al. [14] провели сравнительное рандомизированное контролируемое исследование эффективности таких мероприятий и не обнаружили никаких преимуществ их проведения.

Осложнения

Повреждения сосудов

Примерно в 10–20 % случаев при смещенных надмыщелковых переломах отмечаются сосудистые нарушения [8]. Повреждения плечевой артерии могут возникать первично вследствие натяжения, ущемления или перфорации проксимальным фрагментом; а также вторично при репозиционных маневрах или фиксации в положении гиперфлексии [16].

При наличии нарушений кровотока первым действием является скорейшая репозиция перелома. Выполнение ангиографии или УЗИ перед операцией не показано, так как оно приведет лишь к задержке лечения, а зоной повреждения артерии может быть только область перелома (при отсутствии других повреждений конечности) [2, 13].

После выполнения закрытой репозиции пульс восстанавливается примерно в 80 % случаев. Частота недостаточного кровоснабжения предплечья после репозиции составляет 0,3 %, отсутствие пульса после закрытой репозиции описывается в 3,2 % случаев. Сочетание отсутствия пульса и нарушений со стороны срединного нерва требует хирургической ревизии [10].

Наилучшим индикатором состояния кровообращения является кисть. Возможны три состояния [12]:

1. Хороший пульс, хорошее кровоснабжение кисти (теплая, розовая, капиллярное наполнение <3 сек).

2. Т. н. «розовая кисть без пульса», когда пульс отсутствует, но в целом кисть хорошо кровоснабжается (теплая, розовая, капиллярное наполнение <3 сек).

3. «Холодная кисть» – пульс не прощупывается, кровоснабжение кисти плохое (бледная, холодная, капиллярное наполнение >3 сек).

В случае «холодной кисти», а также если пульс имелся, но исчез после репозиции перелома показана ревизия артерии.

В случае «розовой кисти без пульса» единого мнения в литературе нет. Многие авторы полагают, что богатое коллатеральное кровоснабжение в области локтевого сустава способно поддержать достаточный уровень кровоснабжения кисти и предплечья. Однако при этом необходимо тщательное динамическое наблюдение за состоянием кровоснабжения кисти и неврологической симптоматикой [10].

Повреждения нервов

Повреждения нервов при переломах со смещением наблюдаются в 6,5–19 % случаев. Они могут возникать первично при травме (натяжение, ущемление или разрыв нерва) или после репозиции и фиксации (вторичные повреждения). При задне-медиальном смещении дистального фрагмента во время репозиции опасности подвергается лучевой нерв. При задне-латеральном – срединный нерв и плечевая артерия [12]. Первичные повреждения локтевого нерва нередко возникают при сгибательных переломах, однако гораздо чаще наблюдаются вторичные его повреждения при фиксации перелома спицами с медиальной стороны [13].

В большинстве случаев повреждения нервов представлены нейропраксией, поэтому ревизия нерва показана редко. При возникновении неврита локтевого нерва после проведения спицы с медиальной стороны рекомендуется удалить спицу. При этом Lyons et al. [9] сообщали о полном восстановлении функции нерва в таких случаях во всех их 17 наблюдениях.

Компартмент-синдром

Компартмент-синдром (КС) может возникать в 0,1–0,3 % случаев. Факторами риска считаются сопутствующий перелом предплечья и иммобилизация при сгибании в локтевом суставе >90°. Клиническими признаками, говорящими о возможности развития КС, являются выраженный отек, экхимоз и втяжение кожи костным отломком. Особого внимания требуют дети младшего возраста, а также пациенты с неврологическими нарушениями или сопутствующим повреждением срединного нерва. Диагноз устанавливается в основном клинически [13].

Поздние осложнения

Поздние осложнения в основном связаны с развитием деформаций в области локтевого сустава вследствие недостаточно точной репозиции перелома или нарушений роста. Чаще всего наблюдаются сращение в положении разгибания дистального отдела плечевой кости и cubitus varus. При выраженной деформации и функциональных нарушениях может требоваться хирургическая коррекция [19].

Надмыщелковые переломы плечевой кости у детей являются сложными повреждениями. Необходимы четкая оценка и документирование нейроваскулярного статуса при поступлении ребенка и на этапах лечения. Рентгенологическое обследование позволяет классифицировать повреждение и выбрать соответствующую тактику лечения. При смещенных переломах методом выбора является закрытая репозиция и чрескожная фиксация спицами, выполняемые опытным хирургом. При отсутствии нарушений кровоснабжения возможна отсрочка лечения на несколько часов. При нарушениях кровообращения конечности показана неотложная репозиция перелома, после которой в 80 % случаев наблюдается восстановление кровотока. При отсутствии пульса на лучевой артерии и признаках нарушения кровоснабжения кисти после репозиции показана ревизия плечевой артерии.

Литература

1. *Abbott*, M. D., Buchler L., Loder R. T. et al. Gartland type III supracondylar humerus fractures: outcome and complications as related to operative timing and pin configuration // J Child Orthop. – 2014. – № 8(6). – P. 473–477.

2. *Badkoobehi*, H., Choi P. D., Bae D. S., Skaggs D. L. Management of the pulseless pediatric supracondylar humeral fracture // J. Bone Joint Surg [Am]. – 2015. – Vol. 97-A(11). – P. 937–943.

3. *Cheng*, J. C., Lam T. P., Maffulli N. Epidemiological features of supracondylar fractures of the humerus in Chinese children // J. Pediatr Orthop B. – 2001. – № 10(1). – P. 63–67.

4. *Gartland*, J. J. Management of supracondylar fractures of the humerus in children // Surg Gynecol Obstet. – 1959. – Vol. 109(2). – P. 145–154.

5. *Gordon*, J. E., Patton C. M., Luhmann S. J., Bassett G. S., Schoenecker P. L. Fracture stability after pinning of displaced supracondylar distal humerus fractures in children // J Pediatr Orthop. – 2001. – Vol. 21(3). – P. 313–318.

6. *Kocher*, M. S., Kasser J. R., Waters P. M. et al. Lateral entry compared with medial and lateral entry pin fixation for completely displaced supracondylar humeral fractures in children: a randomized clinical trial // J Bone Joint Surg Am. – 2007. – Vol. 89. – P. 706–712. 10.2106/JBJS. F.00379

7. *Lee*, K. M., Chung C. Y., Gwon D. K. et al. Medial and lateral crossed pinning versus lateral pinning for supracondylar fractures of the humerus in children: decision analysis // J Pediatr Orthop. – 2012. – Vol. 32(2). – P. 131–138.

8. *Louahem*, D., Cottalorda J. Acute ischemia and pink pulseless hand in 68 of 404 Gartland type III supracondylar humeral fractures in children: urgent management and therapeutic consensus // Injury. – 2016. – Vol. 47(4). – P. 848–852.

9. *Lyons*, J. P., Ashley E., Hoffer M. M. Ulnar nerve palsies after percutaneous crosspinning of supracondylar fractures in children's elbows // J. Pediatr. Orthop. – 1998. – Vol. 18(1). – P. 43–45.

10. *Mangat*, K. S., Martin A. G., Bache C. E. The "pulseless pink" hand after supracondylar fracture of the humerus in children: the predictive value of nerve palsy // J Bone Joint Surg [Br]. – 2009. – Vol. 91-B(11). – P. 1521–1525.

11. *Muchow*, R. D., Riccio A. I., Garg S., Ho C. A., Wimberly R. L. Neurological and vascular injury associated with supracondylar humerus fractures and ipsilateral forearm fractures in children // J Pediatr Orthop. – 2015. – Vol. 35(2). – P. 121–125.

12. *Mulpuri*, K., Hosalkar H., Howard A. AAOS clinical practice guideline: the treatment of pediatric supracondylar humerus fractures // J Am Acad Orthop Surg. – 2012. – Vol. 20(5). – P. 328–330.

13. *Omid*, R., Choi P. D., Skaggs D. L. Supracondylar humeral fractures in children // J Bone Joint Surg [Am]. – 2008. – Vol. 90-A(5). – P. 1121–1132.

14. *Schmale*, G. A., Mazor S., Mercer L. D., Bompadre V. Lack of benefit of physical therapy on function following supracondylar humeral fracture: a randomized controlled trial // J Bone Joint Surg [Am]. – 2014. – Vol. 96-A(11). – P. 944–950.

15. *Shenoy*, P. M., Islam A., Puri R. Current Management of Paediatric Supracondylar Fractures of the Humerus // Cureus. – 2020. – Vol. 15, № 12(5). – P. e8137. – doi: 10.7759/cureus.8137. PMID: 32550057; PMCID: PMC7294900

16. *Skaggs*, D. L., Hale J. M., Bassett J., Kaminsky C., Kay R. M., Tolo V. T. Operative treatment of supracondylar fractures of the humerus in children. The consequences of pin placement // J Bone Joint Surg Am. – 2001. – Vol. 83(5). – P. 735–40. PMID: 11379744

17. *Smuin*, D. M., Hennrikus W. L. The effect of the pucker sign on outcomes of type III extension supracondylar fractures in children // J Pediatr Orthop. – 2017. – Vol. 37(4). – P. e229-e232.

18. *Srikumaran*, U., Tan E. W., Belkoff S. M. et al. Enhanced biomechanical stiffness with large pins in the operative treatment of pediatric supracondylar humerus fractures // J Pediatr Orthop. – 2012. – Vol. 32. – P. 201–205. 10.1097/BPO.0b013e31824536c8

19. *Vaquero-Picado*, A., González-Morán G., Moraleda L. Management of supracondylar fractures of the humerus in children // EFORT Open Rev. – 2018. – Vol. 1, № 3(10). – P. 526–540. doi: 10.1302/2058-5241.3. 170049. PMID: 30662761; PMCID: PMC6335593

20. *Woratanarat*, P., Angsanuntsukh C., Rattanasiri S. et al. Meta-analysis of pinning in supracondylar fracture of the humerus in children // J. Orthop Trauma. – 2012. – Vol. 26(1). – P. 48–53.

References

1. *Abbott*, M. D., Buchler L., Loder R. T. et al. Gartland type III supracondylar humerus fractures: outcome and complications as related to operative timing and pin configuration // J Child Orthop. – 2014. – № 8(6). – P. 473–477.

2. *Badkoobehi*, H., Choi P. D., Bae D. S., Skaggs D. L. Management of the pulseless pediatric supracondylar humeral fracture // J Bone Joint Surg [Am]. – 2015. – Vol. 97-A(11). – P. 937–943.

3. *Cheng*, J. C., Lam T. P., Maffulli N. Epidemiological features of supracondylar fractures of the humerus in Chinese children // J. Pediatr Orthop B. – 2001. – № 10(1). – P. 63–67.

4. *Gartland*, J. J. Management of supracondylar fractures of the humerus in children // Surg Gynecol Obstet. – 1959. – Vol. 109(2). – P. 145–154.

5. *Gordon*, J. E., Patton C. M., Luhmann S. J., Bassett G. S., Schoenecker P. L. Fracture stability after pinning of displaced supracondylar distal humerus fractures in children // J. Pediatr Orthop. – 2001. – Vol. 21(3). – P. 313–318.

6. *Kocher*, M. S., Kasser J. R., Waters P. M. et al. Lateral entry compared with medial and lateral entry pin fixation for completely displaced supracondylar humeral fractures in children: a randomized clinical trial // J Bone Joint Surg Am. – 2007. – Vol. 89. – P. 706–712. 10.2106/JBJS. F.00379

7. *Lee*, K. M., Chung C. Y., Gwon D. K. et al. Medial and lateral crossed pinning versus lateral pinning

for supracondylar fractures of the humerus in children: decision analysis // J. Pediatr Orthop. – 2012. – Vol. 32(2). – P. 131–138.

8. *Louahem*, D., Cottalorda J. Acute ischemia and pink pulseless hand in 68 of 404 Gartland type III supracondylar humeral fractures in children: urgent management and therapeutic consensus // Injury. – 2016. – Vol. 47(4). – P. 848–852.

9. *Lyons*, J. P, Ashley E, Hoffer M. M. Ulnar nerve palsies after percutaneous crosspinning of supracondylar fractures in children's elbows // J Pediatr Orthop. – 1998. – № 18(1). – P. 43–45.

10. *Mangat*, K. S., Martin A. G., Bache C. E. The "pulseless pink" hand after supracondylar fracture of the humerus in children: the predictive value of nerve palsy // J Bone Joint Surg [Br]. – 2009. – Vol. 91-B(11). – P. 1521–1525.

11. *Muchow*, R. D., Riccio A. I., Garg S., Ho C. A., Wimberly R. L. Neurological and vascular injury associated with supracondylar humerus fractures and ipsilateral forearm fractures in children // J Pediatr Orthop. – 2015. – Vol. 35(2). – P. 121–125.

12. *Mulpuri*, K., Hosalkar H., Howard A. AAOS clinical practice guideline: the treatment of pediatric supracondylar humerus fractures // J Am Acad Orthop Surg. – 2012. – Vol. 20(5). – P. 328–330.

13. *Omid*, R., Choi P. D., Skaggs D. L. Supracondylar humeral fractures in children // J Bone Joint Surg [Am]. – 2008. – Vol. 90-A(5). – P. 1121–1132.

14. *Schmale*, G. A., Mazor S., Mercer L. D., Bompadre V. Lack of benefit of physical therapy on function following supracondylar humeral fracture: a randomized controlled trial // J Bone Joint Surg [Am]. – 2014. – Vol. 96-A(11). – P. 944–950.

15. *Shenoy*, P. M., Islam A., Puri R. Current Management of Paediatric Supracondylar Fractures of the Humerus // Cureus. – 2020. – Vol. 15, № 12(5). – P. e8137. doi: 10.7759/cureus.8137. PMID: 32550057; PMCID: PMC7294900

16. *Skaggs*, D. L., Hale J. M., Bassett J., Kaminsky C., Kay R. M., Tolo V. T. Operative treatment of supracondylar fractures of the humerus in children. The consequences of pin placement // J Bone Joint Surg Am. – 2001. – Vol. 83(5). – P. 735–40. PMID: 11379744

17. *Smuin*, D. M., Hennrikus W. L. The effect of the pucker sign on outcomes of type III extension supracondylar fractures in children // J Pediatr Orthop. – 2017. – Vol. 37(4). – P. e229–e232.

18. *Srikumaran*, U., Tan E. W., Belkoff S. M. et al. Enhanced biomechanical stiffness with large pins in the operative treatment of pediatric supracondylar humerus fractures // J Pediatr Orthop. – 2012. – Vol. 32. – P. 201–205. doi: 10.1097/BPO.0b013e31824536c8

19. *Vaquero-Picado*, A., González-Morán G., Moraleda L. Management of supracondylar fractures of the humerus in children // EFORT Open Rev. – 2018. – Vol. 1, № 3(10). – P. 526–540. doi: 10.1302/2058-5241.3.170049. PMID: 30662761; PMCID: PMC6335593

20. *Woratanarat*, P., Angsanuntsukh C., Rattanasiri S. et al. Meta-analysis of pinning in supracondylar fracture of the humerus in children // J Orthop Trauma. – 2012. – Vol. 26(1). – P. 48–53.

Поступила 12.10.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.45

И. А. Верес

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ГИПОТОНИЧЕСКОМ И ИНФЕКЦИОННОМ ВАРИАНТАХ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Проведено обследование 186 родильниц (средний возраст 25,1 ± 2,3) в период с 2017 по 2020 г.: 1-я группа – 87 родильниц с гипотоническим вариантом послеродового эндометрита (ГПЭ) и 2-я – 68 родильниц с инфекционным вариантом (ИПЭ).

Гистологическое исследование соскобов эндомиометрия у родильниц с гипотоническим и инфекционным вариантами послеродового эндометрита продемонстрировало различие их морфологической картины, указывающее на разобщение патогенетических механизмов формирования ГПЭ и ИПЭ. У родильниц на начальной стадии ГПЭ наблюдается лейкоцитарная инфильтрация эндометрия в 15 (100 %) и децидуальной ткани в 8 (53,3 %) случаях соответственно. На основании полученных результатов представляется целесообразным выделять два клинико-патогенетических варианта ПЭ (гипотонический и инфекционный), отличающихся по характеру клинических и морфологических особенностей, что обусловливает различные подходы к их терапии.

Ключевые слова: *гистологическое исследование, соскобы.*

I. A. Veres

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS IN HYPOTONIC AND INFECTIOUS VARIANTS OF POSTNATAL ENDOMETRITIS

A survey was carried out of 186 puerperas (average age 25.1 ± 2.3), the following groups: 1st – 87 puerperas with hypotonic postnatal endometritis (HPE); 2-th – 68 puerperas with infectious variants of postnatal endometritis (IPE).

The subjects were given an individual card, in which the data of the anamnesis, objective clinical examination, the results of laboratory and instrumental studies were noted. The control group consisted of 31 puerperas with physiological period (average age 25.4 ± 2.8). Histological examination of endomyometrial scrapings in puerperas with hypotonic and infectious variants of postpartum endometritis showed a difference in their morphological picture, indicating the separation of the pathogenetic mechanisms of the formation of HPE and IPE.

Key words: *histological examination, endomyometrial.*

Послеродовый эндометрит (ПЭ) до настоящего времени остаётся самой распространенной формой гнойно-септических заболеваний. Клинический опыт показывает, что формирование ПЭ происходит по двум патогенетическим механизмам: инфекционный послеродовой эндометрит (ИПЭ) возникает вследствие сопутствующих или перенесённых воспалительных и преимущественно урогенитальных заболеваний; гипотонический послеродовой эндометрит (ГПЭ) развивается вследствие снижения сократительной функции матки и ее тонуса в послеродовом периоде [2–5, 8, 9]. С нашей точки зрения, такое разделение единой нозологической единицы патогенетически оправдано и принципиально важно для понимания клинико-диагностических особенностей каждого варианта ПЭ, что обусловливает в итоге определенную лечебную тактику и превентивные мероприятия.

Физиологическое течение послеродового периода во многом определяется процессами обратного развития матки, а также регенерацией ее раневой поверхности [6, 7]. Формирование патологической застойно-воспалительной

внутриматочной полости при ГПЭ всегда является следствием снижения сократительной функции матки и нарушения ее инволюции после родов (субинволюции) и несвоевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий, призванных предупреждать прогрессирование послеродовых осложнений. Субинволюцию матки следует рассматривать как совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических проявлений, характеризующихся замедлением инволюции матки и сопровождающихся высоким риском развития ГПЭ [1, 5].

Несмотря на большое количество исследований, вопросы морфологических изменений при ПЭ лишь фрагментно освящены в доступной научной литературе. В связи с этим целью исследования явилось установление взаимосвязей между морфологическими особенностями и клиническими проявлениями воспалительного процесса в матке при гипотоническом и инфекционном вариантах послеродового эндометрита.

Материалы и методы

Проведено обследование 186 родильниц (средний возраст 25,1 ± 2,3), находившихся на стационарном лечении в физиологическом послеродовом отделении и отделении послеродовых осложнений 3-й ГКБ имени Е. В. Клумова г. Минска в период с 2017 по 2020 г. Все пациентки были разделены на следующие группы: 1-я – 87 родильниц с ГПЭ (среди них 15 родильниц на гипотонически-застойной стадии ГПЭ и 72 родильницы на гипотонически-воспалительной стадии ГПЭ (средний возраст 25,2 ± 2,7); 2-я – 68 родильниц с ИПЭ (средний возраст 25,7 ± 3,1). На обследуемых заводили индивидуальную карту, в которой отмечали данные анамнеза, объективного клинического обследования, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Контрольную группу составили 31 родильница с физиологическим послеродовым периодом (средний возраст 25,4 ± 2,8).

При изучении анамнеза у родильниц с ИПЭ диагностированы очаги хронической инфекции генитального тракта у 27 (65,9 %) и мочевыводящей системы у 6 (14,6 %) родильниц. Течение настоящей беременности характеризовалось рецидивирующим кольпитом у 24 (58,5 %) пациенток, многоводием у 4 (9,8 %), рецидивирующим пиелонефритом у 7 (17,1 %) лиц. Течение настоящей беременности и родов у родильниц с ГПЭ осложнились гестозом у 19 (21,8 %) пациенток, анемией легкой степени тяжести у 23 (26,4 %) родильниц, слабостью родовой деятельности у 18 (20,7 %) лиц.

Родильницы с ГПЭ на начальной стадии заболевания поступали на 5–7 сутки после родов, клиническими проявлениями заболевания явились боли внизу живота и субинволюция матки у 15 (100 %) родильниц, болезненность матки при бимануальном исследовании у 15 (100 %) лиц, кровянистые выделения в 15 (100 %), субфебрильная и фебрильная температура тела у 6 (40 %) и 9 (60 %) родильниц соответственно. В периферической крови отмечался незначительный лейкоцитоз 10,2 ± 0,9×10^9/л, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы до 7,3 ± 0,6 % и увеличение СОЭ до 30,2 ± 5,1мм/час у всех родильниц этой группы.

При микробиологическом исследовании биоценоза родовых путей родильниц на начальной гипотонически-застойной стадии, обусловленной контрактильной недостаточностью миометрия, в качестве вторичного этиологического агента выделены преимущественно монокультуры условно-патогенных микроорганизмов, таких как Staphylococcus epidermidis и Streptococcus spp. по 3 (20 %) случая, Enterococcus faecalis и Escherichia coli по 5 (33,3 %) случаев, Enterococcus faecium у 4(26,6 %) лиц, а также патогенных – Proteus mirabilis у 1 (6,6 %), Klebsiella pneumonia и Streptococcus agalactiae по 2 (13,3 %) случая с незначительным ростом выделенной микрофлоры у 11 (73,3 %) лиц до 10^4 КОЕ/мл.

При ГПЭ стадия развернутых клинических проявлений (гипотонически-воспалительная) выявлялась позднее 7-х суток послеродового периода. Симптомы заболевания были более выражены, чем при начальной стадии и проявлялись в виде подъема температуры от 38,2 до 39 °С у 64 (88,8 %) родильниц и сопровождались симптомами интоксикации (тахикардия, озноб, слабость, отсутствие аппетита, тошнота). По данным бимануального осмотра субинволюция матки

отмечена у 72 (100 %) пациенток, выраженная болезненность и гипотония матки у 70 (97,2 %) лиц. Выделения были преимущественно кровянистыми и мутными. В периферической крови отмечался выраженный лейкоцитоз 14,4 ± 1,1×10^9/л, значительный палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево – 11,3 ± 0,9 % и увеличение СОЭ – 40,1 ± 6,2мм/час и лейкоцитарного индекса интоксикации свыше 4,5 единиц. Установлен значительный рост микробной обсемененности цервикального канала свыше 10^6 КОЕ/мл в 47 (65,3 %) случаях и присоединением патогенной микрофлоры: Staphylococcus aureus – у 13 (18,0 %) пациенток, Streptococcus agalactiae – у 12 (16,7 %) лиц, Proteus mirabilis – у 10 (13,9 %) и Klebsiella pneumonia – у 14 (19,4 %) женщин.

Родильницы с ИПЭ поступали в отделение послеродовых осложнений на 7–15-е сутки после родов с жалобами на боли внизу живота, повышение температуры тела свыше 37,5°, гнойные выделения. В крови диагностирован лейкоцитоз выше 11×10^9/л, увеличение палочкоядерных нейтрофилов свыше 9 % и ЛИИ более 3-х единиц. У родильниц выявлены полимикробные ассоциации аэробно-анаэробной микрофлоры с умеренной в 25 (36,8 %) и в 35 (51,5 %) случаях высокой степенью обсемененности: Enterococcus faecalis – у 29 (42,7 %) и Staphylococcus aureus – у 13 (19,1 %) пациенток, а также Enterococcus faecium – у 26 (38,2 %), Escherichia coli – у 42 (61,8 %) лиц, Streptococcus agalactiae – у 14 (20,5 %) и Klebsiella pneumonia – у 15 (22,0 %) женщин. Из полости матки родильниц с ИПЭ был выделен широкий спектр специфических микроорганизмов: Mycoplasma hominis обнаружена в 31 (60,8 %) случаев, Mycoplasma genitalium – в 15 (29,4 %), Chlamydia trachomatis – в 22 (43,2 %), Ureaplasma urealyticum – в 29 (56,9 %), Ureaplasma parvum – в 14 (27,5 %), ВПГ и ЦМВ – в 8 (15,7 %), Trichomonas vaginalis – в 9 (17,7 %) случаев.

Принимая во внимание точку зрения ведущих исследователей о патологическом единстве процессов воспаления в гнойной ране и в полости послеродовой матки, мы акцентировали внимание на локальную санацию гнойного очага при ИПЭ. Параллельно с выскабливанием полости матки родильниц с гипотонически-воспалительной стадией и родильниц с ИПЭ проводили антибактериальное лечение: внутривенное капельное введение гентамицина 240 мг и метронидазола 100 мг в течение 5–7 дней. Дополнительно родильницам с ГПЭ назначали препараты, стимулирующие сократительные механизмы миометрия (прозерин по 0,5 мл внутримышечно через 12 часов, метилэргобревин по 1,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки и процедуры синусоидальных модулированных токов на низ живота 1 раз в сутки) после кюретажа полости матки.

Проведено морфогистологическое исследование соскобов из полости матки, которые получали путем выскабливания полости матки с целью удаления патологического субстрата. Образцы, полученные в ходе выскабливания, фиксировали в 10 %-ном растворе формалина в течение 24 ч, промывали в дистиллированной воде, и далее осуществляли автоматическую гистологическую проводку в вакуумном тканевом процессоре KD-TS6B (KEDEE, Китай). Затем материал заливали парафином для дальнейшей микротомии. Парафиновые срезы толщиной 2–4 мкм, полученные при помощи ротационного микротома CUT 5062 (SLEE medical, Германия), наносили на стекла с адгезивным покрытием и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике [8]. Полученные микропрепараты изучали в световом микроскопе Optec BK 5000, оснащенном цифровой камерой (Optec, Китай). Микрофотографии препаратов получали при увеличении микроскопа ×100, ×200. Инструментальное обследование включало трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 12.6. Проверку числовых значений на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. При распределении, отличном от нормального, данные выражали в виде медианы (Me) и интервала между 25 и 75 процентилями. Статистическую значимость между группами оценивали с помощью критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Переменные, имеющие нормальное распределение, выражали как среднее значение ± стандартное отклонение (Mean ± 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

У родильниц двух групп наблюдалась следующая динамика клинической картины заболевания под влиянием терапии. После комплексной терапии, включающей кюретаж полости матки и антибактериальное лечение, на 6–7-е сутки терапии в группе с ИПЭ наблюдалась нормализация клинико-биохимических и инструментальных параметров за счет сохраненной хорошей сократительной функции миометрия. Общее число лейкоцитов и количество палочкоядерных нейтрофилов к 6–7-м суткам терапии достоверно снижалось соответственно с 11,2 ± 0,1×10^9/л до 9,1 ± 0,6×10^9 /л ($p = 0,037$) и с 9,4 ± 0,6 % до 3,6 ± 0,4 % ($p = 0,021$), в то же время в группе с ГПЭ позитивные изменения лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига – снижение соответственно с 14,4 ± 1,1×10^9/л до 9,4 ± 0,8×10^9/л ($p = 0,034$) и с 11,3 ± 0,9 % до 6,2 ± 1,1 % ($p = 0,026$) отмечены только на 9-е сутки. Оценка динамики уровня СОЭ показала, что в группе с ИПЭ исходно повышенные значения к концу терапии снижались до 20 ± 2,1 мм/час, тогда как в группе с ГПЭ аналогичный показатель увеличивался с 39,2 ± 1,9 до 47,2 ± 1,4мм/час ($p = 0,038$).

Отмечен разнонаправленный характер динамики ЛИИ в двух группах исследования. Так, при ИПЭ к 6-м суткам значение этого показателя снижалось с 2,89 ± 0,9 до 1,5 ± 0,6 единиц ($p = 0,032$), а при ГПЭ, напротив, зафиксирована тенденция к его повышению с 1,69 ± 0,23 до 1,99 ± 0,8 единиц ($p = 0,048$).

Уровень гемоглобина в группе с ИПЭ не претерпевал достоверных изменений (в 1-е сутки терапии – 102,2 ± 1,9 г/л; на – 6–7-е сутки 101,3 ± 1,5 г/л). У 27 (37,5 %) родильниц с ГПЭ диагностировался анемический синдром, что обусловлено не только маточными кровотечениями в родах и послеродовом периоде, но и выраженным воспалением. В группе с ГПЭ значения данного показателя снижались с 100,4 ± 1,5 г/л до 89,1 ± 1,7 г/л к 6-м суткам терапии ($p = 0,036$). Застойная гипотоническая полость матки на фоне сниженной контрактильной функции миометрия способствовала росту и размножению микроорганизмов. На развернутой гипотонически-воспалительной стадии ГПЭ присоединялся анемический синдром и явления интоксикации.

При гистологическом исследовании соскобов полости матки у 15-и родильниц, поступивших на начальной стадии ГПЭ, обнаруживали морфологические изменения в виде лейкоцитарной инфильтрации эндометрия – в 15 (100 %) случаев и децидуальной ткани – в 8 (53,3 %). У родильниц диагностированы гипотонически-застойные явления в полости матки и умеренно выраженные воспалительные изменения со стороны крови. На стадии развернутых клинических проявлений ГПЭ наиболее часто выявляли морфологические изменения децидуальной ткани в виде лейкоцитарной инфильтрации – 72 (100 %) случая, а также некроза и кровоизлияний в 22 (30,1 %) и 14 (19,4 %) случаях соответственно. Гистологически картина измененного эндометрия характеризовалась большим количеством маточных желез, окруженных массивными очагами кровоизлияний. В толще измененного эндометрия, а также вокруг желез отмечалась диффузно-очаговая воспалительная инфильтрация, представленная сегментоядерными нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами. Эпителий некоторых маточных желез был разрушен, однако чаще наблюдалось уплотнение и отек железистого эпителия вследствие инфильтрации воспалительными клеточными элементами. Обнаружен выраженный отек и воспаление глубокого базального слоя эндометрия. На некоторых его участках выявлены очаги деструкции с фрагментами лизированного эпителия желез. На этой стадии патологического процесса также наблюдалось воспалительное поражение миометрия в 42 (58,3 %) случаях, что обусловило тяжесть клинического состояния родильниц с ГПЭ. Так, на фоне децидуальной ткани с обширными очагами воспаления и некроза, кровоизлияниями и отложениями фибрина, обнаружены участки подлежащего миометрия с гнойно-некротическими изменениями.

Морфологически распространение воспалительной реакции на эндометрий в первую оче-

редь происходит в местах его контакта с децидуальной тканью, в которой первоначально формируется очаг воспаления. Затем воспаление распространяется с прилегающих зон пораженного эндометрия на миометрий, при этом между ними стирается тканевая граница. У 17 (23,6 %) пациенток с ГПЭ в гистологических препаратах встречались остатки плацентарной ткани или плодных оболочек.

Кроме того, в соскобах эндомиометрия обнаружены участки мышечной ткани с однонаправленным расположением гипертрофированных растянутых миоцитов, которые чередовались с разнонаправленным расположением мышечных клеток. При этом в группе с ИПЭ аналогичная морфологическая картина не наблюдалась, так как подобные изменения структурной организации миометрия характерны для гипотонии матки, что согласуется с результатами других исследований, посвященных изучению морфологии миоцитов при слабости родовой деятельности [6].

При ГПЭ часть мышечных клеток претерпевала изменения дистрофического характера, что характеризовалось вакуолизацией цитоплазмы с оттеснением набухших просветленных ядер на периферию клетки (баллонная дистрофия) . Другие миоциты находились в состоянии некротического распада – выявлялись гиперохромные ядра с распадающимися фрагментами цитоплазмы. В миометрии определялись очаги клеточной инфильтрации, в которых, наряду с лимфоцитами, нейтрофилами и плазмоцитами, присутствовали макрофаги, лизирующие гладкомышечные клетки.

Сосуды микроциркуляторного русла миометрия претерпевали разнонаправленные структурные изменения. Большинство сосудов были спавшимися в состоянии дилатации. Их эндотелиальная выстилка истонченная, на некоторых участках отмечалось нарушение ее целостности, базальная мембрана была разрыхлена и отечна, эндотелиоциты выступали в просвет сосудов, некоторые из них подверглись деструкции и десквамировались в сосудистый просвет. Такая характерная картина структурной организации микроциркуляторного русла при ГПЭ являлась патологической платформой, обуславливающей нарушение кровоснабжения миометрия, а также способствует падению сократимости сосудов и развитию маточных кровотечений у пациенток с ГПЭ.

При гистологическом исследовании соскобов полости матки у родильниц с ИПЭ наиболее часто обнаруживали морфологические изменения в виде лейкоцитарной инфильтрации (41 (100 %) случай) и нарушения микроциркуляции децидуальной ткани (15 (36,5 %) случаев).

В структурах матки воспалительные проявления характеризовались преимущественным поражением эндометрия и децидуальной пластинки – 38 (92,7 %), отмечалась фагоцитарная реакция в воспалительных инфильтратах преимущественно на границе с эндометрием. Переход воспалительного процесса на миометрий определялся лишь у 3 (7,3 %) родильниц. Сосуды были полнокровные, их стенки утолщены за счет отека, развивающегося вследствие потери эндотелием барьерных свойств и повышения проницаемости сосудистой стенки для плазмы крови. Периваскулярное пространство представлено лимфолейкоцитарными инфильтратами. Базальная мембрана эндотелия разрыхлена и утолщена, часть эндотелиальных клеток подвержена дистрофическим изменениям и выступают в просвет сосудов.

Таким образом, на основании полученных результатов, представляется целесообразным в клинической практике выделять два клинико-патогенетических варианта ПЭ, отличающихся по характеру клинических и морфологических особенностей, что соответственно обусловливает различные подходы к их терапии.

В патогенезе инфекционного эндометрита ведущая роль принадлежит инфекционно-воспалительным фактором на фоне хронических и сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний (пиелонефрит, оофорит, сальпингит, сальпингоофорит, хронический эндометрит, кольпит, цервицит), вызывающим острый воспалительный процесс крови и эндометрии с переходом на миометрий лишь у 3 (7,3 %) родильниц, без нарушения морфологической структуры микрососудистого русла. В отличие от ГПЭ этот вариант легче поддается лечению: за счет сохраненной контрактильной способности миометрия после выскабливания стенки полости матки смыкаются с освобождением от микробного содержимого.

Напротив, в патогенезе гипотонического варианта ПЭ важное значение приобретают гипотонические симптомы – нарушение сократительной функции матки и гипотония стенок, которые наблюдаются при послеродовой субинволюции матки. Это способствует формированию внутриматочной полости с накоплением в ней послеродового кровянистого экссудата, являясь хорошей питательной средой для роста и размножения микроорганизмов. На начальной стадии заболевания преобладают симптомы гипотонии матки, через некоторое время происходит обсеменение полости микроорганизмами, и к началу 2-й стадии развернутых клинических проявлений развивается выраженная воспалительная симптоматика со стороны матки, крови и организма в целом: кровянисто-гнойные выделения, лейкоцитоз, интоксикация, анемический синдром, что придает затяжной характер течения заболевания. Эти клинические особенности заболевания сопровождаются грубыми морфологическими изменениями: обнаруживаются очаги некроза и кровоизлияний, в воспалительный гнойно-некротический процесс диффузно вовлекаются одновременно эндометрий и миометрий, большинство сосудов микроциркуляторного русла миометрия находятся в состоянии атонии, что ведет к маточным кровотечениям.

Следовательно, клинические и морфологические особенности течения ГПЭ обуславливают следующую тактику лечения: своевременное и раннее назначение утеротоников, направленных на стимуляцию адренергических и холинергических механизмов стимуляции контрактильной способности миометрия, коррекция анемического и интоксикационного синдромов в сочетании с антибактериальной терапией и хирургической обработкой полости матки.

Выводы

1. Гистологическое исследование соскобов эндомиометрия у родильниц с гипотоническим и инфекционным вариантами послеродового эндометрита продемонстрировало различие их морфологической картины, указывающее на разобщение патогенетических механизмов формирования ГПЭ и ИПЭ.

2. У родильниц на начальной стадии ГПЭ наблюдается лейкоцитарная инфильтрация эндометрия в 15 (100 %) и децидуальной ткани в 8 (53,3 %) случаях соответственно. На стадии развернутых клинических проявлений дополнительно обнаруживаются очаги некроза и кровоизлияний у 22 (30,1 %) и 14 (19,4 %) родильниц. В 42 (58,3 %) случаях в воспалительный гнойно-некротический процесс диффузно вовлечены одновременно измененный эндометрий и миометрий, что обуславливает тяжесть состояния родильниц. Большинство сосудов микроциркуляторного русла миометрия в состоянии дилатации с нарушением целостности эндотелия сосудистой стенки, что способствует нарушению сократимости сосудов и развитию маточных кровотечений у пациенток с ГПЭ.

3. У родильниц с ИПЭ при гистологическом исследовании соскобов из полости матки определялись воспалительные изменения эндометрия и децидуальной пластинки у 38 (92,7 %) пациенток. Переход воспалительного процесса на миометрий наблюдался лишь у 3 (7,3 %) родильниц, нарушения морфологической структуры микрососудистого русла не выявлено.

4. На основании полученных результатов представляется целесообразным выделять два клинико-патогенетических варианта ПЭ (гипотонический и инфекционный), отличающихся по характеру клинических и морфологических особенностей, что обусловливает различные подходы к их терапии.

Литература

1. *Верес*, И. А. Биохимические критерии послеродовой субинволюции матки / И. А. Верес, О. А. Пересада, Т. М. Юрага // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 515–526.

2. *Верес,* И. А. *Гипотонический* послеродовый эндометрит: обоснование, диагностика / И. А. *Верес* // Медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 60–63.

3. *Верес*, И. А. Дифференцированный подход к диагностике клинических вариантов послеродового эндометрита / И. А. Верес, О. А. Пересада, Ю. М. Гаин // Инновационные технологии в медицине. 2018. – № 4. – С. 2–9.

4. *Верес*, И. А. Исследование факторов риска и разработка прогнозирования возникновения гипотонического и инфекционного послеродового эндометрита / И. А. Верес, В. И. Белько // Военная медицина. 2018. – № 4. – С. 51–55.

5. *Верес*, И. А. Эффективность немедикаментозной профилактики субинволюции матки / И. А. Верес, О. А. Пересада, О. Л. Иванишкина-Кудина, И. Л. Шиптенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 22–31.

6. *Гаспарян*, Н. Д. Слабость родовой деятельности (новые аспекты патогенеза, клиническое и лабораторное прогнозирование, оптимизация родов): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 34 с.

7. *Камышников*, В. С. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований): учеб. пособие / под ред. В. С. Камышникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 720 с.

8. *Способ* дифференциальной диагностики гипотонического и инфекционного послеродового эндометрита. Пат. 23264 Респ. Беларусь, МПК A 61N 5/06; заявл. 2020.11.26; опубл. 2021.02.28 Заявители И. А. Верес, В. И. Белько. – № a 20180307; заявл. 2020.11.26.

9. *Способ* прогнозирования возникновения гипотонического и инфекционного послеродового эндометрита. Пат. 23263 Респ. Беларусь, МПК A 61N 2/04; заявл. 2020.11.26; опубл. 2021.02.28 Заявители И. А. Верес, В. И. Белько. – № a 20180306; заявл. 2020.11.26.

References

1. *Veres*, I. A. Biohimicheskie kriterii poslerodovoj subinvolyucii matki / I. A. Veres, O. A. Peresada, T. M. Yuraga // Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa. – 2018. – T. 8, № 4. – S. 515–526.

2. *Veres*, I. A. Gipotonicheskij poslerodovyj endometrit: obosnovanie, diagnostika / I. A. Veres // Medicinskij zhurnal. – 2018. – № 1. – S. 60–63.

3. *Veres*, I. A. Differencirovannyj podhod k diagnostike klinicheskih variantov poslerodovogo endometrita / I. A. Veres, O. A. Peresada, Yu. M. Gain // Innovacionnye tekhnologii v medicine. – 2018. – № 4. – S. 2–9.

4. *Veres*, I. A. Issledovanie faktorov riska i razrabotka prognozirovaniya vozniknoveniya gipotonicheskogo i infekcionnogo poslerodovogo endometrita / I. A. Veres, V. I. Bel'ko // Voennaya medicina. – 2018. – № 4. – S. 51–55.

5. *Veres*, I. A. Effektivnost' nemedikamentoznoj profilaktiki subinvolyucii matki / I. A. Veres, O. A. Peresada, O. L. Ivanishkina-Kudina, I. L.SHiptenko // Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa. – 2018. – T. 10, № 1. – S. 22–31.

6. *Gasparyan*, N. D. Slabost' rodovoj deyatel'nosti (novye aspekty patogeneza, klinicheskoe i laboratornoe prognozirovanie, optimizaciya rodov): avtoref. dis. ... doktora med. nauk. – M., 2002. – 34 s.

7. *Kamyshnikov*, V. S. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (metody i traktovka laboratornyh issledovanij): ucheb. posobie / pod red. V. S.Kamyshnikova. – M.: MEDpress-inform, 2015. – 720 s.

8. *Sposob* differencial'noj diagnostiki gipotonicheskogo i infekcionnogo poslerodovogo endometrita. Pat. 23264 Resp. Belarus', MPK A 61N 5/06; zayavl. 2020.11.26; opubl. 2021.02.28 Zayaviteli I. A. Veres, V. I. Bel'ko. – № a 20180307; zayavl. 2020.11.26.

9. *Sposob* prognozirovaniya vozniknoveniya gipotonicheskogo i infekcionnogo poslerodovogo endometrita. Pat. 23263 Resp. Belarus', MPK A 61N 2/04; zayavl. 2020.11.26; opubl. 2021.02.28 Zayaviteli I. A. Veres, V. I. Bel'ko. – № a 20180306; zayavl. 2020.11.26.

Поступила 27.04.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.52

С. А. Гранько[1], С. В. Куницкая[2]

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МЕСТНЫХ ФТОРПРЕПАРАТОВ *IN VITRO*

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,[1]
УО «Белорусский государственный медицинский университет»[2]

Описаны результаты эффективности применения различных лекарственных форм местных фторпрепаратов in vitro. Объектом исследования явились интактные первые премоляры, удаленные по ортодонтическим показаниям. После удаления зубы хранились в физиологическом растворе, затем их очищали от налета щеткой и пастой, не содержащей фториды, и промывали водой. На проксимальные поверхности наносили препарат линейки Flairesse (DMG, Германия) для местной фторпрофилактики по инструкции, рекомендованной производителем. Во всех исследуемых группах регистрировали глубину проникновения ионов фтора в эмаль до 20 мкм. Разность в уровнях излучения существенна (p = 0,0125). Группы зубов с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых наносили фторсодержащие препараты (группы сравнения) имели статистически значимо более высокие концентрации фторид ионов на глубине 15 мкм, чем зубы с кариесом эмали в стадии пятна на проксимальной поверхности, на которые не наносили фторсодержащие препараты (контроль) (p < 0,0125).

Ключевые слова: *фторпрофилактика, профилактика кариеса зубов, кариес эмали в стадии пятна, искусственные очаги подповерхностной деминерализации.*

S. Granko, S. Kunitskaya

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF LOCAL APPLICATION OF VARIOUS DOSAGE FORMS OF LOCAL FLUOROPREPARATIONS IN VITRO

The aim of this research was to study the effectiveness of different medicinal forms of the products for local fluorine prophylaxis in vitro. The object of study was the intact first premolars removed on orthodontic indications. The extracted teeth were kept in saline solution. Then the Flairesse line product (DMG, Germany) for local fluorine prophylaxis (on the producer's instruction) was applied onto the proximal surfaces. In all studied groups the depth of penetration into an enamel of ions of fluorine was recorded up to 20 мм. The difference in radiation levels is significant (p = 0.0125). Groups of teeth with a focus of subsurface demineralization formed under laboratory conditions, on the surface of which fluorine-containing preparations were applied (comparison groups), had statistically significantly higher concentrations of fluoride ions at a depth of 15 um than teeth with enamel caries in the stage of spots on the proximal surface, on which fluorine-containing preparations were applied (control) (p < 0.0125).

Key words: *fluorine-prevention, dental caries prevention, enamel caries, artificial areas of subsurface demineralization.*

Наиболее распространенным видом стоматологической патологии является кариозная болезнь зубов, важное значение придается его предупреждению [1, 4, 5, 10]. Многочисленные научные и клинические исследования показывают, что заболевания полости рта неблагоприятно влияют на течение многих хронических заболеваний. Санирование полости рта является необходимым условием для поддержания здоровья организма в целом.

Использование фторидов считается одним из значимых компонентов первичной профилак-

тики кариеса, что подтверждено результатами научных исследований [1, 2, 4, 6, 8]. Некоторые авторы считают фториды самым важным фактором в предупреждении кариеса. Высокая эффективность и безопасность фторпрофилактики подтверждена экспертами ВОЗ (1994 г.), что дает обоснование широкому применению фторидов.

Присутствуя во всех тканях, важнейшую роль фтор играет в фосфорно-кальциевом обмене и остеосинтезе. При этом концентрация фторидов в зубах достигает 245–560 мг/кг, в костях – 200–490 мг/кг, в то время как в мышцах – не выше 2–3 мг/кг [2, 3]. У лиц, проживающих в регионах с фторированной водой, уровень в слюне составляет 1–1,6 мг/л, при низком уровне фтора в воде – 0,06 мг/л [4–6, 10].

Механизмы влияния фторидов включают замедление деминерализации интактной эмали, воздействуя на кинетику реминерализации деминерализованной эмали и оптимизируя состав эмали, включаясь в кристаллическую решетку [3, 5].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ оптимальная суточная доза фторидов для взрослого человека составляет 1,5–4,0 мг, аналогичную дозу считает эффективной и безопасной Национальная академия наук США [8, 11].

Программы профилактики кариеса зубов включают следующие мероприятия: контроль биопленки, рациональное питание, стимуляцию саливации, использование фторидов и применение фиссурных силантов. При составлении плана кариеспрофилактики обязательным пунктом является оценка риска кариеса, поскольку рутинные профилактические меры и рекомендации эффективны на популяционном уровне, однако не рассматривают индивидуальные факторы риска [4, 7].

Использование фторсодержащих средств составляет основу любой кариеспрофилактической программы, как на индивидуальном, так и групповом, коммунальном уровнях. Поскольку, поступая в полость рта, фторид-ион прикрепляется к слизистой оболочке, зубному налету и поверхности зубов, постоянное присутствие фторида в ротовой жидкости даже в малых концентрациях способствует накоплению в эмали и дентине фосфорно-кальциевых соединений. Фтор адсорбируется кристаллами гидроксиапатита в участках деминерализованной эмали, предотвращая дальнейшее растворение под действием бактериальных кислот на гипоминерализованных участках фтор играет роль катализатора, ускоряя рекристаллизацию эмали. Следовательно, фтор способствует реминерализации начальных кариозных поражений, помогая присоединению ионов кальция и фосфата [3].

В 2013 г. Американская ассоциация стоматологов рекомендовала применять фторсодержащий лак, по крайней мере, каждые 6 месяцев, для нанесения на молочные и постоянные зубы пациентов с высоким риском развития кариеса [9]. В настоящее время AAPD рекомендует применять фторсодержащий лак детям с высоким риском развития кариеса каждые 3–6 месяцев [11].

Системная терапия фторсодержащими средствами включает применение фторсодержащих средств в кабинете стоматолога и домашних условиях. Эффективным методом, снижающим уровень возникновения кариеса, является применение фторсодержащей пасты и фторсодержащего раствора для местного применения в кабинете стоматолога, а также использование фторсодержащей зубной пасты в домашних условиях. Применение комбинации фторсодержащих средств позволяет снизить развитие кариозных очагов на 59 % [4, 7–10].

Разработка новых фторсодержащих средств и методов их применения способствует повышению эффективности превентивных воздействий.

Целью исследования являлось определение концентрации фтора на различной глубине от поверхности эмали на удаленных зубах, в которых сформирован очаг подповерхностной деминерализации в лабораторных условиях.

Материалы и методы

Объектом исследования явились первые премоляры, удаленные по ортодонтическим показаниям. После удаления зубы хранились в физиологическом растворе с добавлением тимола при +4 °С. Далее зубы очищали от налета щеткой и пастой, не содержащей фториды, и промывали водой. Затем на проксимальные поверхности наносили препарат линейки Flairesse (DMG, Германия) для местной фторпрофилактики по инструкции, рекомендованной производителем.

Сформированы следующие группы сравнения: группа 1 – зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторлак (n = 11); группа 2 – зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторпенку (n = 10), группа 3 – зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторгель (n = 9), группа 4 – зубы с кариесом эмали в стадии пятна на проксимальной поверхности, на которые не наносили фторсодержащие препараты (контроль) (n = 9). Во всех исследуемых группах регистрировали глубину проникновения в эмаль ионов фтора до 20 мкм, в работе приведены сравнения проникновения фтора на глубину 5, 10, 15 и 20 мкм.

Фторлак содержит 22 600 ppm F (NaF), фторпенка – 12 000 ppm F (NaF), фторгель – 12 300 ppm F (NaF).

Зубы распиливали в мезиодистальном направлении. Исследуемые образцы помещали в эпоксидную смолу. Полученные образцы подвергали анализу на рентгеновском энергодисперсионном спектрометре.

Характер распределения микроэлементов (F) по глубине в твердых тканях зуба изучали методом микрорентгеноспектрального анализа (МРСА) на рентгеновском энергодисперсионном спектрометре «INCA 350» («Oxford Instruments», Великобритания). «INCA 350» позволяет регистрировать рентгеновское излучение элементов, начиная с z = 5 (бор). Относительная погрешность при работе в режиме количественного анализа составляла 10–15 %. Область возбуждения рентгеновского излучения – 0,5 мкм. Съемка проводилась при ускоряющем напряжении 20 кВ. Изучали концентрацию фтора на различной глубине от поверхности эмали по интенсивности рентгеновского излучения. Концентрация фтора характеризовалась интенсивностью рентгеновского излучения, результаты представлены с указанием медианных значений и интерквартильного размаха в относительных единицах.

Внутригрупповое сравнение проводилось с использованием непараметрического метода Фридмана. Сравнение 4-х групп проводилось методом Kruskal–Wallis, попарное межгрупповое сравнение методом Mann–Whitney *U*-Test. Различия признавались статистически значимыми с учетом поправки Бонферрони при $p < 0{,}0125$. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.

Моделирование очага подповерхностной деминерализации осуществлялось по собственной методике, адекватной естественному кариозному процессу, когда микробная бляшка растворяет ограниченный участок зуба, pH воздействующего в модели раствора был характерен для уровня кислотности под зубным налетом.

В качестве воздействующего субстрата использовалась надосадочная фракция слюны человека, подкисленная до нужного pH (3,5–5,5). Использование именно слюны обусловлено тем, что в ней содержатся оптимальные концентрации веществ, обеспечивающие в норме процесс реминерализации эмали (в том числе кальций – в среднем, 1,3 мМ).

Капсула из химически нейтрального материала (полихлорвинила) один конец цилиндра открыт, а другой конец герметично зафиксирован на вестибулярной или небной поверхности зуба. Капсула заполнена слюной с помощью микропипетки-дозатора. Зуб с капсулой помещали в подставку из пенопласта. Капсулу в подставке помещали в термостат, моделирование осуществлялось при температуре 38 °С, чтобы условия были аналогичны физиологическим в полости рта.

Периодически (один раз в 60 минут) субстрат в капсуле извлекали дозатором и в мерной посуде доводили до объема 5 мл деионизованной водой. Пустую капсулу заполняли свежей порцией приготовленного ранее субстрата.

Динамику количества кальция в субстрате изучали с помощью атомно-эмиссионного спектрометра с индуктивно-связанной плазмой.

Зубы, на которых сформирован очаг, сохраняли в физиологическом растворе для последующих исследований морфологических изменений в эмали зуба.

Результаты и обсуждение

Концентрация фторид ионов в твердых тканях зубов в группе 1 колебалась в диапазоне от 0,00 до 0,92 единиц интенсивности (ед. инт.) (таблица 1).

Таблица 1. **Описательна статистика по группе «кариес эмали в стадии пятна без нанесения фторсодержащих препаратов» – группа 1**

Глубина	Me (ед. инт.)	$Q_{25,0\,\%}$	$Q_{75,0\,\%}$	Миним.	Макс.
5 мкм	0,32	0,26	0,51	0,17	0,72
10 мкм	0,36	0,27	0,47	0,22	0,69
15 мкм	0,44	0,39	0,51	0,00	0,92
20 мкм	0,37	0,35	0,42	0,22	0,59

Статистически значимых различий по концентрации фтора в группе на различной глубине в эмали зуба не выявлено ($p < 0,58$) (рисунок 1). Что свидетельствует о равномерном распределении фтора на анализируемой глубине твердых тканей зубов. Четко выраженная деминерализация способствует равномерному распределению имеющихся ионов фтора на изучаемое расстояние от поверхности зуба.

В таблице 2 представлены результаты изучения концентрации фторид ионов в группе 2.

При изучении зубов группы 2, концентрация фторид ионов находилась в интервале от 0,17 (на глубине 20 мкм) до 1,86 ед. интенсивности. Достоверных различий в группе «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторлак» на различной глубине не выявлено ($p < 0,35$) (рисунок 2).

Таблица 2. **Описательная статистика по группе «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторлак» – группа 2**

Глубина	Me (ед. инт.)	$Q_{25,0\,\%}$	$Q_{75,0\,\%}$	Миним.	Макс.
5 мкм	1,14	0,71	1,43	0,57	1,43
10 мкм	0,71	0,57	0,90	0,43	1,43
15 мкм	0,90	0,86	1,29	0,43	1,43
20 мкм	0,90	0,67	1,14	0,17	1,86

Таким образом, фторид ион после нанесения фторлака на поверхность смоделированного кариозного очага проник равномерно на всю изучаемую глубину.

В таблице 3 указаны измерения концентрации фторид ионов в группе 3.

Таблица 3. **Описательна статистика по группе «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторгель» – группа 3**

Глубина	Me (ед. инт.)	$Q_{25,0\,\%}$	$Q_{75,0\,\%}$	Миним.	Макс.
5 мкм	0,33	0,33	0,67	0,00	1,67
10 мкм	1,00	0,50	1,00	0,00	2,00
15 мкм	1,00	0,67	1,00	0,33	1,67
20 мкм	0,33	0,33	1,00	0,00	2,00

Проведено сравнение концентрации фторид ионов в зубах группы 3 после обработки фторгелем. Наименьшая концентрация фторид иона

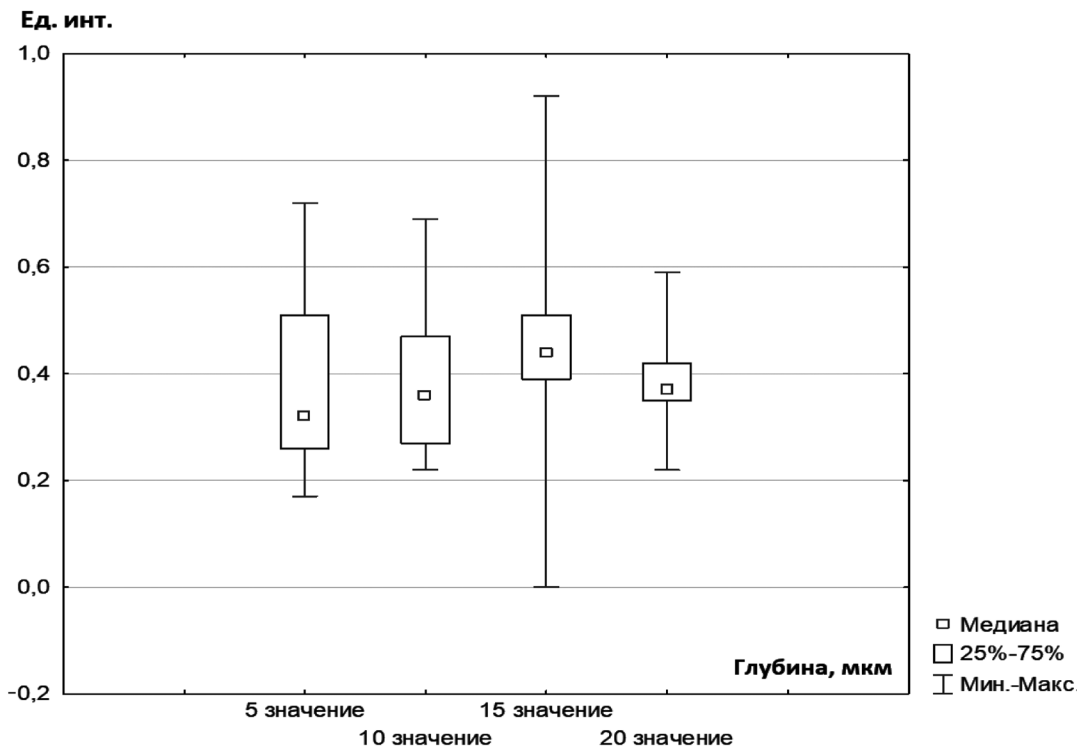


Рисунок 1. Концентрация фтора на различной глубине тканей зуба в группе «кариес эмали в стадии пятна без нанесения фторсодержащих препаратов» – группа 1

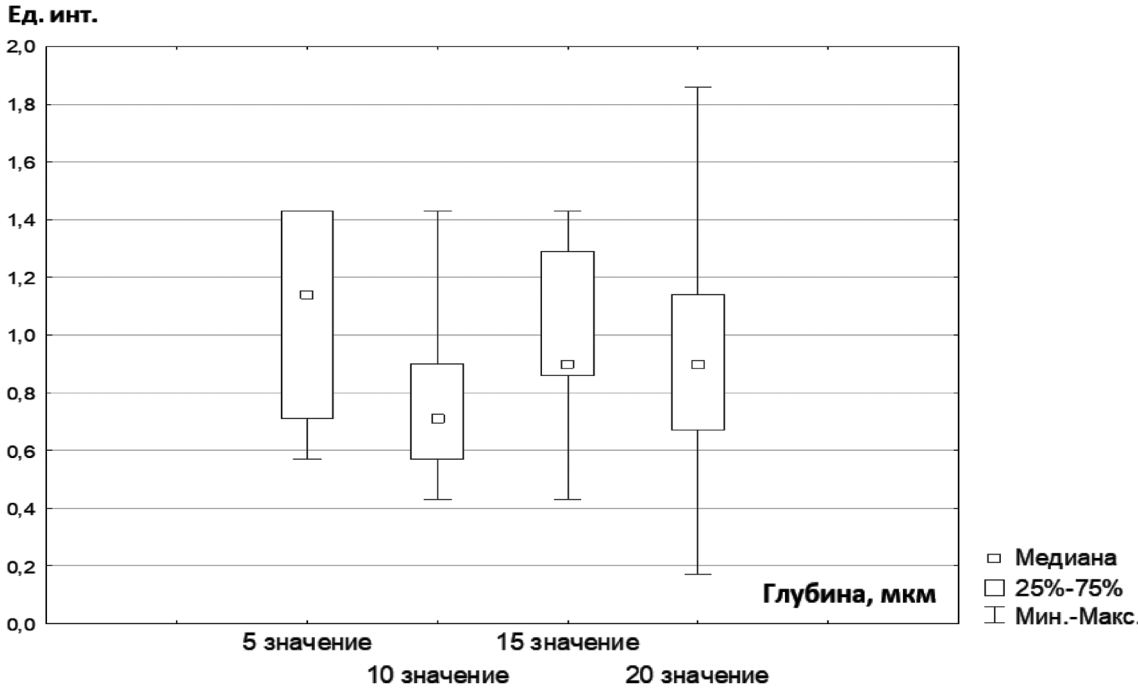


Рисунок 2. Концентрация фтора на различной глубине тканей эмали зуба в группе «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторлак» – группа 2

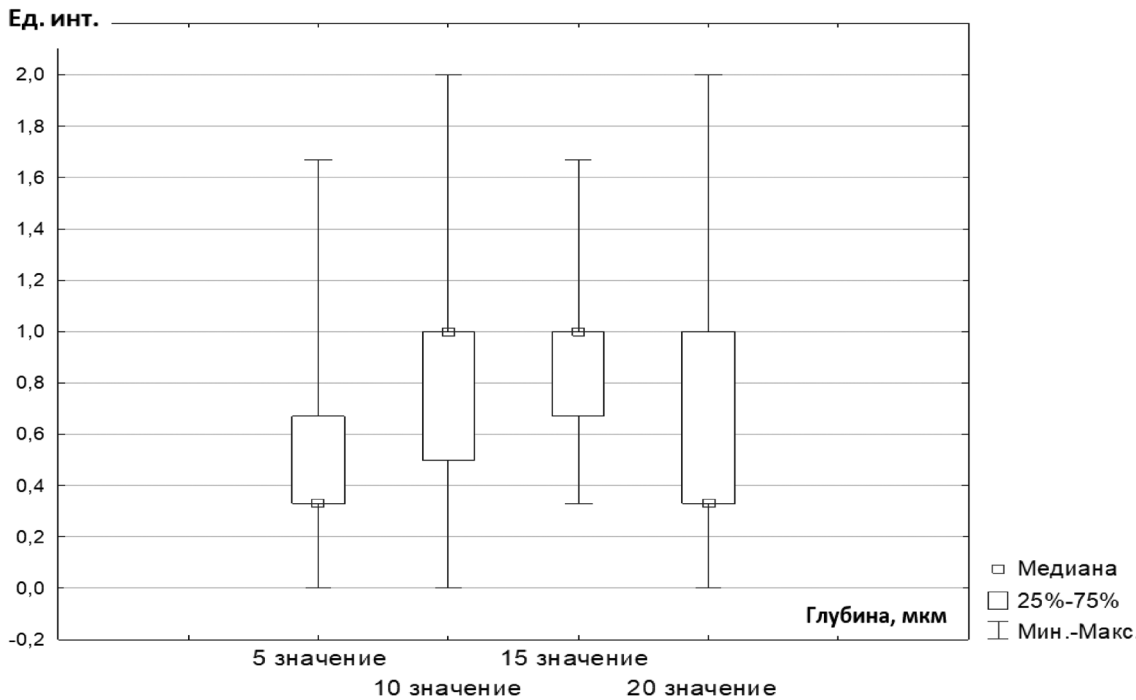


Рисунок 3. Концентрация фтора на различной глубине тканей эмали зуба в группе «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторгель» – группа 3

составила 0,00 ед. инт., наибольшая 2,00 ед. интенсивности. Статистически значимых различий в группе «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторгель» на различной глубине измерений также не выявлено ($p < 0,18$) (рисунок 3).

При данном варианте обработки имеется равномерное распределение фторид ионов на протяжении изучаемого интервала.

Таблица 4 содержит данные, полученные при изучении концентрации фторид ионов в 4-й группе сравнения.

Таблица 4. **Описательная статистика по группе «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторпенку» – группа 4**

Глубина	Me (ед.инт.)	$Q_{25,0\,\%}$	$Q_{75,0\,\%}$	Миним.	Макс.
5 мкм	1,25	0,50	2,00	0,00	3,00
10 мкм	1,00	1,00	2,00	0,00	3,00
15 мкм	1,50	1,00	2,00	0,50	4,00
20 мкм	1,00	0,00	1,50	0,00	2,00

В эмали зубов группы 4, обработанных фторпенкой концентрация фторид ионов регистрировалась от 0,00 до 4,00 ед. интенсивности. Как и в вышеописанных группах распределение ионов не было зависимости от изучаемой глубины ($p < 0,42$) (рисунок 4).

Далее проведено межгрупповое сравнение концентрации фторид ионов при покрытии зубов групп сравнения с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на которые наносили фторлак, фторгель и фторпенку – средствами, предназначенными для местного повышения резистентности твердых тканей зубов к воздействию кислот.

В таблице 5 представлены результаты сравнения концентрации фторид ионов между группами 1 и 2.

Выявлены статистически значимые различия концентрации фторид ионов на глубине 5 мкм – в группе 2 в сравнении с группой 1 уровень выше в 3,6 раза, на глубине 10 мкм – различия в 2 раза в пользу группы 2, на глубине 15 мкм – в 2 раза в пользу 2-й группы, на глубине 20 мкм – в 2,4 раза в пользу 2-й группы.

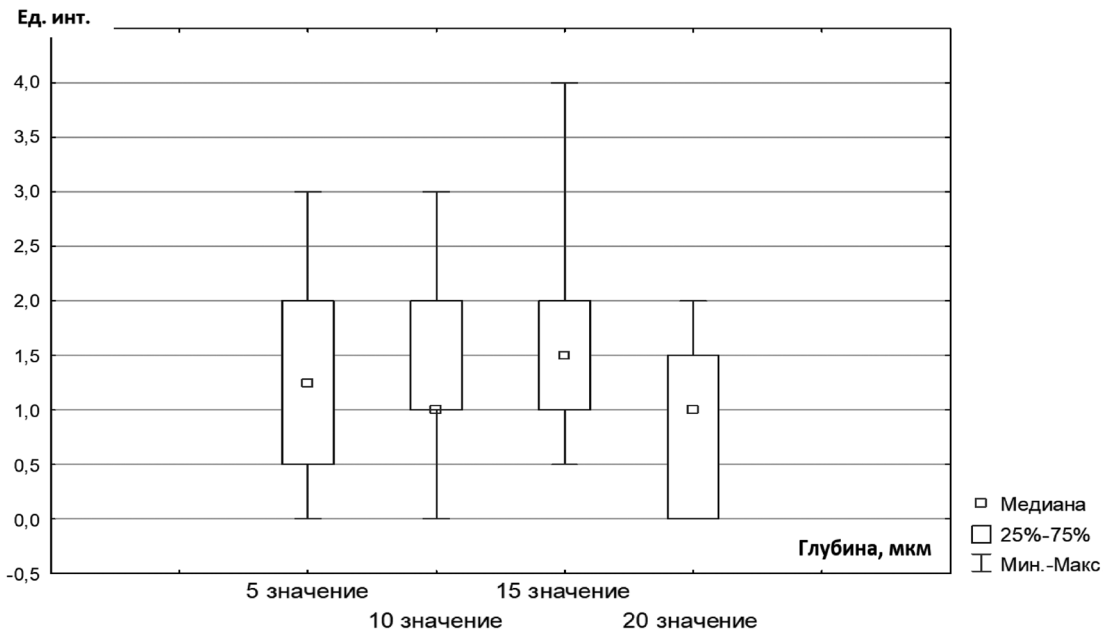


Рисунок 4. Концентрация фтора на различной глубине тканей эмали зуба в группе «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторпенку» – группа 4

Таблица 5. **Концентрация фторид ионов в группах «зубы с кариесом эмали в стадии пятна на проксимальной поверхности, на которые не наносили фторсодержащие препараты» и «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторлак»**

Глубина	Группы сравнения, Me (ед. инт.)		*U*	*Z*	Вероятность ошибки, p
	группа 1 ($n_1 = 9$)	группа 2 ($n_2 = 11$)			
5 мкм	0,32	1,14	3,00	3,49	0,00
10 мкм	0,36	0,71	10,00	2,96	0,00
15 мкм	0,44	0,90	10,50	2,92	0,00
20 мкм	0,37	0,90	16,00	2,51	0,01

Таблица 6. **Концентрация фторид ионов в группах «зубы с кариесом эмали в стадии пятна на проксимальной поверхности, на которые не наносили фторсодержащие препараты» и «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторгель»**

Глубина	Группы сравнения, Me (ед. инт.)		*U*	*Z*	Вероятность ошибки, *p*
	Группа 1 (n_1 = 9)	Группа 3 (n_3 = 9)			
5 мкм	0,32	0,33	35,00	0,44	0,66
10 мкм	0,36	1,00	14,00	2,30	0,02
15 мкм	0,44	1,00	12,00	2,47	0,01
20 мкм	0,37	0,33	39,00	0,09	0,93

Таблица 7. **Концентрация фторид ионов в группах «зубы с кариесом эмали в стадии пятна на проксимальной поверхности, на которые не наносили фторсодержащие препараты» и «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторпенку»**

Глубина	Группы сравнения, Me (ед.инт.)		*U*	*Z*	Вероятность ошибки, *p*
	Группа 1 (n_1 = 9)	Группа 4 (n_4 = 10)			
5 мкм	0,32	1,25	21,00	1,92	0,05
10 мкм	0,36	1,00	11,00	2,74	0,01
15 мкм	0,44	1,50	3,00	3,39	0,00
20 мкм	0,37	1,00	28,50	1,31	0,19

При сравнении групп 1 и 3 выявлены значимые статистические различия на глубине 15 мкм (в 2,3 раза соответственно в пользу группы 3, $p < 0,0125$) (таблица 6).

Как видно из представленной таблицы 7 также, как и в случае с группой 3 статистически значимые различия в уровнях концентрации фторид ионов выявлены на глубине 10 мкм – значение в группе 4 перевешает значение в группе 1 в 2,8 раза, на глубине 15 мкм – в 3,4 раза соответственно.

Сопоставлены результаты групп 1 и 4 (таблица 7).

Аналогичное сравнение проведено между группами зубов, на которые наносили фтор содержащие препараты (таблицы 8–10).

Концентрация фторид ионов с учетом поправки Бонферрони не имеет статистически

Таблица 8. **Концентрация фторид ионов в группах «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторлак» и «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторгель»**

Глубина	Группы сравнения, Me (ед. инт.)		*U*	*Z*	Вероятность ошибки, *p*
	Группа 2 (n_2 = 11)	Группа 3 (n_3 = 9)			
5 мкм	1,14	0,33	18,00	2,36	0,02
10 мкм	0,71	1,00	43,00	–0,46	0,65
15 мкм	0,90	1,00	44,00	0,38	0,70
20 мкм	0,90	0,33	36,50	0,95	0,34

Таблица 9. **Концентрация фторид ионов в группах «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторлак» и «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторпенку»**

Глубина	Группы сравнения, Me (ед. инт.)		*U*	*Z*	Вероятность ошибки, *p*
	Группа 2 (n_2 = 11)	Группа 4 (n_4 = 10)			
5 мкм	1,14	1,25	45,00	–0,67	0,50
10 мкм	0,71	1,00	28,50	–1,83	0,07
15 мкм	0,90	1,50	18,00	–2,57	0,01
20 мкм	0,90	1,00	55,00	0,04	0,97

Таблица 10. **Концентрация фторид ионов в группах «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторгель» и «зубы с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых нанесли фторпенку»**

Глубина	Группы сравнения, Me (ед. инт.)		*U*	*Z*	Вероятность ошибки, *p*
	Группа 3 (n_3 = 10)	Группа 4 (n_4 = 10)			
5 мкм	0,33	1,25	23,00	1,76	0,08
10 мкм	1,00	1,00	34,00	0,86	0,39
15 мкм	1,00	1,50	16,50	2,27	0,02
20 мкм	0,33	1,00	37,50	0,57	0,57

значимых различий (на глубине 5 мкм в группе 2 в сравнении с группой 1 в 3,5 раза).

Остальные концентрации при межгрупповом сравнении сопоставимы ($p > 0,05$).

В 1,7 раза превышает медианное значение концентрации фторид ионов в группе 4 аналогичный показатель в группе 2 ($p < 0,0125$) на глубине 15 мкм. Остальные значение статистически значимо в группах 2 и 4 не выявлены ($p > 0,05$).

При сравнении групп 3 и 4 с учетом поправки Бонферрони не выявлены статистически значимые различия концентрации фторид ионов на глубине 15 мкм (медианное значение в группе 4 в 1,5 раза превышало медианное значение в группе 3 ($p > 0,0125$)).

Выводы:

1. Во всех сравниваемых группах не выявлено статистически значимых различий по уровню концентрации фторид ионов при внутригрупповом сравнении на протяжении всей изучаемой глубины проникновения в твердые ткани зуба ($p > 0,05$).

2. Группы зубов с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, на поверхность которых наносили фторсодержащие препараты (группы сравнения) имели статистически значимо более высокие концентрации фторид ионов на глубине 15 мкм, чем зубы с кариесом эмали в стадии пятна на проксимальной поверхности, на которые не наносили фторсодержащие препараты (контроль) ($p < 0,0125$).

3. Межгрупповое сравнение концентраций фторид ионов в группах зубов с очагом подповерхностной деминерализации, сформированным в лабораторных условиях, которые были покрыты фторпрепаратами, указывает на отсутствие статистически значимых различий на глубинах 10 и 20 мкм ($p > 0,0125$).

Литература

1. *Боровский*, Е. В., Максимовский Ю. М. Терапевтическая стоматология. – М.: Медицина, 1998.

2. *Гранько*, С. А. Эффективность фторсодержащих препаратов при лечении начальных кариозных поражений твердых тканей зубов / С. А. Гранько, С. В. Куницкая // Стоматол. журн. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 300–305.

3. *Леонтьев*, В. К. Механизмы декальцинации эмали и ее способность противостоять воспалению / В. К. Леонтьев // Стоматология. – 1987. – № 6. – С. 22–74.

4. *Леус*, П. А. Профилактическая коммунальная стоматология / П. А. Леус. – М.: Медицинская книга, 2008. – 444 с.

5. *Луцкая*, И. К. Терапевтическая стоматология. – Минск: Вышэйшая школа, 2014. – 607 с.

6. *American* Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Fluoride Therapy. – 2013. www.org/media/PollciesJjuldelines/GJtuoridetheripy.pdl [Accessed Nov 7, 2014].

7. *Lam*, A. Caries management with fluoride agents / A. Lam, C. H. Chu // N Y State Dent. J.– 2012. – № 78(6). – P. 29–36.

8. *Maguire*, A. ADA clinical recommendations on topical fluoride for caries prevention / A. Maguire // Evid Based Dent. – 2014. – № 15(2). – P. 38–39.

9. *Petersen*, P. E. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme// Community Dent Oral Epidemiol. – 2003. – Vol. 31 (suppl. 1). – P. 3–23.

10. *Topical* use of fluorides for caries control / J. P. Pessan [et al.] // Monogr. OralSci. – 2014.– № 22.– P. 115–132.

11. *Weyant*, R. J., Tracy S. L., Anselmo T. T. et al. American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Topical Fluoride Caries Preventive Agents.Topical fluoride for caries prevention: executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review // J. Am Dent Assoc. – 2013. – Vol. 144(11). – P. 1279–1291.

References

1. *Borovskij*, E. V., Maksimovskij Yu. M. Terapevticheskaya stomatologiya. – M.: Medicina, 1998.

2. *Gran'ko*, S. A. Effektivnost' ftorsoderzhashchih preparatov pri lechenii nachal'nyh karioznyh porazhenij tverdyh tkanej zubov / S. A. Gran'ko, S. V. Kunickaya // Stomatol. zhurn. – 2017. – T. 18, № 4. – S. 300–305.

3. *Leontiev*, V. K. Mechanisms of enamel decalcification and its ability to resist inflammation / V. K. Leontiev // Stomatologiya. – 1987. – № 6. – S. 22–74.

4. *Leus*, P. A. Profilakticheskaya kommunal'naya stomatologiya / P. A. Leus. – M.: Medicinskaya kniga, 2008. – 444 s.

5. *Luckaya*, I. K. Terapevticheskaya stomatologiya. – Minsk: Vyshejshaya shkola, 2014. – 607 s.

6. *American* Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Fluoride Therapy. – 2013. – www.org/media/Pollcies-Jjuldelines/GJtuoridetheripy. pdl [Accessed Nov 7, 2014]

7. *Lam*, A. Caries management with fluoride agents / A. Lam, C. H. Chu // N Y State Dent. J. – 2012. – № 78(6). – R. 29–36.

8. *Maguire*, A. ADA clinical recommendations on topical fluoride for caries prevention / A. Maguire // Evid Based Dent. – 2014. – № 15(2). – R. 38–39.

9. *Petersen*, R. E. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century – the approach of the WHO Global Oral Health Programme // Community Dent Oral Epidemiol. – 2003. – Vol. 31 (suppl. 1). – P. 3–23.

10. *Topical* use of fluorides for caries control / J. P. Pessan [et al.] // Monogr. OralSci. – 2014. – № 22. – R. 115–132.

11. *Weyant*, R. J., Tracy S. L., Anselmo T. T. et al. American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Topical Fluoride Caries Preventive Agents.Topical fluoride for caries prevention: executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review // J. Am Dent. Assoc. – 2013. – Vol. 144(11). – P. 1279–1291.

Поступила 12.11.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.61

Е. В. Дивакова[1], А. П. Кудин[2], Е. П. Кишкурно[3], Т. В. Амвросьева[4], Ю. А. Шилова[4]

РОЛЬ β- И γ-ГЕРПЕСВИРУСОВ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,[1]
УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница»,[2]
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,[3]
ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»[4]

Цель работы: *оценить участие β- и γ-герпесвирусов в развитии инфекционного мононуклеоза у детей. Под наблюдением находились 47 детей в возрасте от 10 мес. до 10 лет. Определение генома герпесвирусов проводилось методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени». Согласно полученным данным, причинами развития инфекционного мононуклеоза у детей являются вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в 21,4 % случаев, вирус герпеса человека 6В (ВГЧ-6В) – в 15 % случаев в виде моноинфекции или в сочетании с ВЭБ и/или вирусом герпеса человека 7 типа (ВГЧ-7). Моноинфекция ВГЧ-7, а также цитомегаловирусная инфекция в качестве причины инфекционного мононуклеоза в нашем исследовании не была зафиксирована. У 14,3 % детей ВГЧ-6В может проявляться клиникой острого респираторного заболевания. В нашем регионе преимущественно циркулирует ВГЧ-6В штамм вируса.*

Ключевые слова: *инфекционный мононуклеоз, дети, вирус герпеса человека 6-го и 7-го типа, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус.*

E. V. Divakova, E. P. Kishkurno, T. V. Amvrosieva, A. P. Kudin, Yu. A. Shilova

ROLE OF β- AND γ-HERPESVIRUSES IN THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN

The purpose of the work is to assess the participation of β- and γ-herpes viruses in the development of infectious mononucleosis in children. The study observed 47 children aged from 10 months to 10 years. Determination of the genome of herpes viruses was carried out by the method of quantitative polymerase chain reaction in "real time". According to our data, the causes of infectious mononucleosis in children are Epstein-Barr virus (EBV) in 21.4 % of cases, human herpesvirus 6B (HHV-6B) – in 15 % of cases as monoinfection or in combination with EBV and/or human herpes virus type 7 (HHV-7). HHV-7 monoinfection, as well as cytomegalovirus (CMV) as a cause of infectious mononucleosis, was not recorded in our study. In 14.3 % of children, HHV-6B can manifest itself as an acute respiratory disease. The HHV-6B strain of the virus is predominantly circulating in our region.

Key words: *infectious mononucleosis, children, human herpesvirus type 6 and 7, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus.*

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – это широко распространенное инфекционное заболевание. В типичных случаях ИМ проявляется лихорадкой, увеличением лимфоузлов (прежде всего, заднешейных), экссудативным тонзиллитом, аденоидитом, увеличением печени и/или селезенки и в типичных случаях наличием в гемограмме реактивных лимфоцитов (атипичных мононуклеаров) в количестве более 10 % [1, 2].

Наиболее известными возбудителями ИМ являются вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитоме-

галовирус (ЦМВ), что нашло отражение в Международной классификации болезней X пересмотра. Однако мононуклеозоподобный синдром (МПС) могут вызывать и другие возбудители, и в первую очередь, лимфотропные вирусы (вирусы герпеса человека 6-го и 7-го типа, аденовирусы, ВИЧ и др.) [1–5].

В последние годы в литературе много внимания уделяется роли вирусов герпеса человека 6-го и 7-го типов (ВГЧ-6 и ВГЧ-7) в патологии человека.

ВГЧ-6 был впервые выделен и охарактеризован у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в 1986 г. и назван В-лимфотропным вирусом человека. Вскоре на основании уточненных биологических свойств вируса, его тропизма и генетических особенностей он был переименован в ВГЧ-6 и, на основании сходства с цитомегаловирусом, был отнесен к подсемейству бета-герпесвирусов [6].

По мере накопления знаний выяснилось, что существуют два варианта этого вируса, названные типами А и В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, соответственно), официально ратифицированные в 2012 г. Международным комитетом по таксономии вирусов. Эти вирусы были отнесены к роду Roseolovirus, подсемейству Betaherpesvirinae, семейству Herpesviridae, отряду Herpesvirales [7]. В США, Европе и Японии первичная инфекция в подавляющем числе случаев связана с ВГЧ-6В, а на Африканском континенте значительно чаще встречается первичная ВГЧ-6А-инфекция [8,9].

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В отличаются по скорости роста в культуре клеток, по геномной и антигенной структуре, профилям рестрикционных эндонуклеаз, имеют тропность к разным клеточным рецепторам (ВГЧ-6А к CD46, ВГЧ-6В – еще и к CD134) [6]. При этом поражаются, в первую очередь, Т-лимфоциты (CD4+ в большей степени, чем CD8+), а кроме того – моноциты/макрофаги, естественные киллеры, клетки костного мозга, эпителий слюнных желез и почек, эндотелий, различные типы глиальных клеток. Основной популяцией клеток для репликации ВГЧ-6 являются CD4+ Т-лимфоциты, хотя этот вирус и не связывается напрямую с CD4-рецептором. Это отличает β-герпесвирусы от γ-герпесвирусов, имеющих преимущественную тропность к В-лимфоцитам. С другой стороны, ВГЧ-6 индуцирует экспрессию CD4-рецептора в CD4-негативных субпопуляциях лимфоцитов и естественных киллеров, что делает их восприимчивыми к ВИЧ-инфекции [6, 10].

Особенностью ВГЧ-6А и ВГЧ-6В является их способность примерно у 1 % людей интегрироваться в хромосомы и передаваться по наследству [6].

Характерной чертой ВГЧ-7 является его низкая копийность: концентрация этих вирусов в биологических жидкостях пораженного организма невысокая (во всяком случае, в период манифестации заболевания) [6]. Возможно, такая особенность в определенных ситуациях имеется и у ВГЧ-6. Это затрудняет верификацию этих возбудителей в качестве этиотропных факторов различных патологических состояний.

ВГЧ-6В способен вызывать различные острые заболевания у детей: внезапную экзантему, лихорадку без других проявлений инфекции, фебрильные судороги, поражения респираторного, гастроинтестинального трактов, центральной нервной системы, гепатит, колит, цитопению [2, 6, 11]. Клиника первичной ВГЧ-6А – и ВГЧ-7-инфекции, вероятно, может иметь примерно те же проявления [6].

Хроническая рецидивирующая инфекция может послужить триггером для развития некоторых аутоиммунных заболеваний (рассеянный склероз, тиреоидит, миокардит), а также аггравировать течение ВИЧ-инфекции [6].

Цель работы – оценить участие β- и γ-герпесвирусов в развитии инфекционного мононуклеоза у детей.

Материал и методы

В данной работе были проанализированы результаты обследования 47 детей в возрасте от 10 мес. до 10 лет, находившихся на стационарном лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска в 2017–2019 годах. Основная группа – 32 ребенка с клиникой ИМ (мальчиков и девочек по 16) и группа сравнения – 15 пациентов с клиникой острой респираторной инфекции (ОРИ) (8 мальчиков и 7 девочек). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Кроме того, так как обследование детей часто происходило в продромальный период инфекции, когда клинические проявления инфекции определяются неспецифическими признаками синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и невозможно предугадать диагноз в разгар заболевания, в наш анализ не вошли результаты обследования еще 4 пациентов: 1) с внезапной экзантемой, где этиология известна, 2) со скарлатиной (стрептококковая инфекция), 3) с болезнью Крона (аутоиммунное заболевание), 4) с хромосомно-интегрированной ВГЧ-6-инфекцией (судя по очень высокому уровню вирусной нагрузки), т. к. это является фоновым состоянием для данной категории людей [6].

Диагноз ИМ основывался на характерных клинико-лабораторных данных. У всех обследованных пациентов наблюдалась типичная клиническая картина заболевания (фебрильная лихорадка в течение трех и более дней до поступления в стационар, выраженная заложенность носа без ринореи, сопровождающаяся появлением храпа во сне, увеличение периферических лимфоузлов, прежде всего заднешейных, а также лимфоузлов в воротах печени по данным ультразвукового исследования, катаральный или экссудативный (пленчатый) тонзиллит, увеличение печени и/или селезенки).

Исследование крови включало, кроме прочего, определение уровня трансаминаз и наличия реактивных лимфоцитов (атипичных мононуклеаров). Повышение уровня трансаминаз является косвенным признаком ИМ у детей с соответствующей клинической симптоматикой. Так называемая адаптивная ферментемия (в первую очередь, в случаях преимущественного увеличения концентрации аспартатаминотрансферазы (АсАТ) по сравнению с аланинаминотрансферазой (АлАТ)) связана с перестройкой метаболизма вследствие выраженного ССВО на фоне данного заболевания [12]. Значительно реже повышение концентрации этих ферментов определяется развитием гепатита [13].

Диагноз ОРИ ставился на основании наличия у ребенка лихорадки (как правило, до трех суток), катарального синдрома (кашля, насморка без обструкции носового дыхания и с хорошим эффектом от использования местных сосудосуживающих препаратов), гиперемии ротоглотки, отсутствия в анализах реактивных лимфоцитов и повышения уровня трансаминаз.

Для исследования использовали биологический материал (сыворотку крови, клетки крови, слюну, мочу), полученный от пациентов. Выделение генома исследуемых вирусов проводилось с использованием комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» («Амплисенс», Россия). Выявление в исследуемых образцах ДНК ВГЧ-6 осуществлялось с помощью набора реагентов для выявления и количественного определения ДНК вируса Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV) и вируса герпеса человека 6 типа (HHV6) в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL»(Россия) согласно инструкции производителя. Детекция ДНК ВГЧ-7 проводилась с использованием комплекта праймеров и зонда [14] методом ПЦР в реальном времени.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили традиционными методами математической статистики (пакет прикладных программ Statsoft Statistica 10.0). Определялись медиана – Me (25 %–75 %), min-max, достоверность отличия параметрических данных оценивалась по коэффициенту U, непараметрических данных – по коэффициенту Фишера и χ^2.

Результаты и обсуждение

Как известно, одним из признаков активной репликации вируса является обнаружение вирусной нуклеиновой кислоты. Причем ее выявление в разных биологических жидкостях позволяет говорить о разных клинических вариантах инфекции. Так, присутствие ДНК β- и γ-герпесвирусов в моче и слюне свидетельствует о субклинической активации этой инфекции, имеющей важное значение для распространения вирусов среди людей. Обнаружение же этих вирусов в крови (прежде всего, в сыворотке крови), как правило, имеет место при клинической манифестации данных инфекций. Хотя в крови 9–25 % здоровых взрослых доноров может определяться генетический материал ВГЧ-6 [15], но это касается, в первую очередь,

клеток крови, где эти вирусы находятся в латентном состоянии и где геном вируса может быть обнаружен при разрушении клеток крови. Возможно, это связано с установлением уникального взаимодействия β- и γ-герпесвирусов и организма человека, сформировавшегося за 100–400 млн лет сосуществования [10], при котором эти вирусы приобрели свойства комменсалов/оппортунистов, вероятно, выполняющих иммуномодулирующие функции, сходные с таковыми у бактерий микробиома человека. Итог такого взаимодействия зависит, прежде всего, от особенностей макроорганизма.

Полученные нами данные представлены в таблицах 1, 2.

Если основываться на том, что клинически манифестная форма инфекции связана с присутствием ДНК вируса в сыворотке крови, то окажется, что в нашем исследовании ИМ был вызван ВЭБ у 21,4 % обследованных детей (моноинфекция) и ВГЧ-6В – у 15 % пациентов (10 % – с моноинфекцией и 5 % – в сочетании с ВГЧ-7).

Если же допустить, что обнаружение вирусного генома в клетках крови также может быть признаком манифестной инфекции, то ВЭБ окажется причиной ИМ у 40 % обследованных пациентов: в форме моноинфекции – 13,3 % и в сочетании с ВГЧ-6В – 26,7 % (в последнем случае одновременно обнаруживалась и ДНК ВЭБ в сыворотке крови).

Таблица 1. **Сравнение параметрических данных в исследуемых группах пациентов**

Показатель	ИМ		ОРИ		Статистическая значимость различий
	Количество (+) результатов, % (абс)	Me (25 %-75 %), min-max	Количество (+) результатов, % (абс)	Me (25 %–75 %), min-max	
Возраст, мес	100,0 (32)	37 (30–48) 10–120	100,0 (15)	38 (31–48), 11–103	*U* = 233,5 *p* = 0,891
ВЭБ, слюна, копии/мл	37,5 (6)	2324,0 (94,0–10387,0) 72,0–18151,0	0,0 (0)	–	–
ВЭБ, кровь, копии/мл	40 (6)	1447,0 (371,0–4801,0) 68,0–5070,0	0,0 (0)	–	–
ВГЧ-6, слюна, копии/мл	61,3 (19)	270,9 (115,0–1308,0) 21,5–7020,0	73,3 (11)	192,3 (128,6–410,0) 6,4–961,0	*U* = 83,0 *p* = 0,366
ВГЧ-6, кровь, копии/мл	45,5 (10)	133,0 (113,0–230,0) 53,0–866,0	87,5 (7)	137,0 (27,0–313,0) 20,0–505,0	*U* = 29,0 *p* = 0,591
ВГЧ-6, кровь, копии/на 10^5 клеток	45,5 (10)	12,9 (6,6–54,7) 3,0–1372,6	87,5 (7)	6,7 (5,0–15,4) 4,5–47,8	*U* = 24,5 *p* = 0,328

Таблица 2. **Сравнение данных качественного анализа («да/нет») в исследуемых группах пациентов**

Показатель	ИМ	ОРИ	Статистическая значимость различий
	Количество (+) результатов, % (абс)	Количество (+) результатов, % (абс)	
ВЭБ, сыворотка	21,4 (3)	0,0 (0)	*F* = –0,3, *p* = 0,319
ВЭБ, клетки крови	40,0 (6)	0,0 (0)	*F* = –0,4, *p* = 0,092
ВЭБ, слюна	37,5 (6)	0,0 (0)	*F* = –0,4, *p* = 0,107
ВЭБ, моча	0,0 (0)	0,0 (0)	–
ВГЧ-6, сыворотка	15,0 (3)	14,3 (2)	F = 0,1, *p* = 0,550
ВГЧ-6, кровь	31,3 (10)	46,7 (7)	χ^2 = 1,1, *p* = 0,305
ВГЧ-6, слюна	61,3 (19)	73,3 (11)	F = 0,1, *p* = 0,322
ВГЧ-6, моча	0,0 (0)	0,0 (0)	–
ВГЧ-7, сыворотка	3,7 (1)	0,0 (0)	–
ВГЧ-7, клетки крови	29,0 (9)	6,7 (1)	F = –0,3, *p* = 0,085
ВГЧ-7, слюна	54,8 (17)	46,7 (7)	χ^2 = 0,3, *p* = 0,603
ВГЧ-7, моча	0,0 (0)	0,0 (0)	–
ЦМВ, сыворотка	0,0 (0)	0,0 (0)	–
ЦМВ, клетки крови	0,0 (0)	0,0 (0)	–
ЦМВ, слюна	12,5 (2)	0,0 (0)	*F* = –0,2, *p* = 0,519
ЦМВ, моча	18,2 (2)	60,0 (3)	*F* = 0,4, *p* = 0,139

Геном ВГЧ-6В в клетках крови был обнаружен у 31,3 % всех обследованных детей с ИМ. При этом из них на моноинфекцию пришлось 9,4 %, на сочетание с ВЭБ (ДНК в крови и/или сыворотке) – 15,6 % (из которых моноинфекция 12,5 % и 3,1 % микст-инфекция с ВГЧ-7). Кроме того, еще у 6,3 % определялось сочетание с моноинфекцией ВГЧ-7 (ДНК в крови и/или сыворотке).

ДНК ЦМВ в сыворотке или клетках крови не была обнаружена ни у одного из обследованных пациентов с ИМ. Кроме того, не удалось выяснить этиологию МПС по крайней мере у 50 % детей, обследованных на все вирусы.

Таким образом, по нашим данным причинами развития ИМ у детей являются ВЭБ, по крайней мере, в 21,4 % случаев (а, возможно, у 40 % пациентов), ВГЧ-6В – в 15 % случаев (либо у 31,3 % детей) в виде моноинфекции или в сочетании с ВЭБ и/или ВГЧ-7. Моноинфекция ВГЧ-7, а также ЦМВ в качестве причины ИМ в нашем исследовании не была зафиксирована.

В группе пациентов с ОРИ не удалось выявить геном ВЭБ ни в одной из исследованных биологических жидкостей обследованных детей, что говорит о том, что этот вирус не играет существенной роли в развитии данной патологии.

Анализ изучаемых показателей в группе детей с ОРИ показал наличие ДНК ВГЧ-6В в сыворотке крови у 14,3 % обследованных пациентов, причем одновременно – и в клетках крови. Это может говорить о том, что, по крайней мере, у такого процента детей ВГЧ-6В может проявляться клиникой ОРИ. Определение генома этого вируса в клетках крови позволило выявить его у 46,7 % детей, 40,0 % из которых пришлось на моноинфекцию и 6,7 % на сочетание с ВГЧ-7 (ДНК в крови). ДНК ЦМВ в сыворотке или клетках крови не было обнаружено ни у одного из обследованных пациентов.

Обнаружение ДНК вирусов в моче и слюне обычно говорит о субклиническом обострении латентной инфекции, и это имеет значение, прежде всего, с эпидемиологической точки зрения, так как эти люди не имеют клинических проявлений заболевания, но при этом вирус активно выделяют и могут стать источником инфекции для неиммунных индивидуумов. Особенно важно иметь это в виду для детей и пациентов с иммунодефицитами, которые хуже защищены от оппортунистических инфекций.

Оказалось, что из исследуемых вирусов в моче определялась только ДНК ЦМВ у 12,5 % и 60 % обследованных пациентов с ИМ и ОРИ соответственно.

В слюне вирусы определялись значительно чаще. Так, ВЭБ обнаружен у 37,5 % обследованных детей с ИМ, из которых у 18,8 % вирус одновременно выявлялся в клетках крови, у 12,5 % – в сыворотке и клетках крови и у 6,2 % – только в слюне. Таким образом, присутствие ВЭБ в слюне может оказаться полезным в диагностике ИМ при наличии простых тест-систем для такого исследования. В отличие от ИМ, ВЭБ не выявлялся в слюне при ОРИ.

Значительно чаще в слюне наших пациентов обнаруживалась ДНК ВГЧ-6В (у 61,3 % – при МПС и у 73,3 % – при ОРИ) и ВГЧ-7 (у 54,8 % и 46,7 % соответственно). При этом у детей с ИМ выявление ВГЧ-6В одновременно в крови и слюне имело место в 31,6 % случаев, а ВГЧ-7 – у 50 %. В группе пациентов с ОРИ обнаружение ДНК ВГЧ-6В одновременно в крови и слюне имело место в 54,5 % случаев, а ВГЧ-7 – ни у одного.

Высокая частота выявления ВГЧ-6В и ВГЧ-7 только в слюне на фоне других острых инфекционных заболеваний (ИМ, ОРИ), вероятно, связано с действием различных ростовых факторов, которые вырабатываются наряду с другими цитокинами в процессе развития ССВО. Возможно это является характерной особенностью всех вирусов семейства герпеса, учитывая тот хорошо известный факт, что вирусы простого герпеса переходят из латентного состояния в активное с развитием herpes labialis на фоне острых инфекций (грипп, ОРИ, генерализованная менингококковая инфекция и др.).

Достоверных отличий в частоте выявления генома исследуемых вирусов и уровне вирусной нагрузки в сравниваемых группах пациентов обнаружено не было (таблицы 1, 2).

Отдельно нужно сказать, что в общем ВГЧ-6 был выявлен у 31 ребенка обеих групп, и все изоляты относились к типу «В».

Изменения в общем анализе крови носили неспецифический характер и определялись, очевидно, ССВО: сдвиг лейкоцитограммы влево

определялся у 65,6 % пациентов с ИМ. При этом реактивные лимфоциты (или АМ) в период разгара заболевания (при госпитализации) были обнаружены в периферической крови только у 2 детей с ИМ, а из них только у одного уровень этих клеток превысил пороговое значение в 10 % и составил 20 %, т. е. диагностическим этот показатель был только у 3,1 % пациентов. Интересно, что у этого же ребенка отмечалось самое высокое содержание ДНК ВЭБ в сыворотке крови (1321 копия/мл). Это означает, что при постановке диагноза ИМ в период разгара заболевания необходимо ориентироваться, в первую очередь, на клинические проявления, и отсутствие в анализе крови АМ не должно служить поводом для отмены этого диагноза.

Изменения в общем анализе крови у пациентов с ОРИ во многом были сходными: сдвиг лейкоцитограммы влево зафиксирован при поступлении в стационар у 66,7 %, реактивные лимфоциты отсутствовали.

В биохимическом анализе крови повышение уровня АлАТ отмечено у 3,1 % детей с ИМ и 0 % – с ОРИ, увеличение содержания АсАТ – у 18,8 % и 13,3 % соответственно, т. е. эти показатели были сравнимы и достоверно не отличаются. Из этого следует, что повышение уровня трансаминаз в крови детей с острой инфекционной патологией определяются не видом этиологического фактора, а степенью выраженности ССВО и, как следствие, изменением метаболизма у лихорадящих детей [12].

Выводы

В нашем регионе преимущественно циркулирует ВГЧ-6В штамм вируса, что характерно для стран Европы [6].

По нашим данным этиологическими факторами ИМ у детей являются ВЭБ, по крайней мере, в 21,4 % случаев (а, возможно, у 40 % пациентов), ВГЧ-6В – в 15 % случаев (либо у 31,3 % детей в виде моноинфекции или в сочетании с ВЭБ и/или ВГЧ-7). Моноинфекция ВГЧ-7, а также ЦМВ в качестве причины ИМ в нашем исследовании не была зафиксирована. Не удалось расшифровать этиологию МПС, по крайней мере, у 50 % пациентов, обследованных на все вирусы, что подтверждает полиэтиологичный характер данного заболевания.

ВЭБ, вероятно, не играет существенной роли в развитии ОРИ, в отличие от ВГЧ-6, на долю которого может приходиться, по крайней мере, 14,3 % случаев данного заболевания.

В слюне ВЭБ обнаружен у 37,5 % обследованных детей с ИМ и не выявлялся при ОРИ. Значительно чаще в слюне наших пациентов обнаруживалась ДНК ВГЧ-6В (у 61,3 % – при МПС и у 73,3 % – при ОРИ) и ВГЧ-7 (у 54,8 % и 46,7 % соответственно).

По нашим данным, оказалось, что ДНК ЦМВ обнаруживалась только в моче пациентов обеих групп и не определялась в крови, что позволяет говорить о том, что, вероятно, роль этого вируса в развитии МПС и ОРИ в представленной возрастной группе детей невысока.

Отсутствие достоверных различий в частоте встречаемости и уровне вирусной нагрузки ВГЧ-6В (и других исследованных β- и γ-герпесвирусов) у детей с ИМ и ОРИ позволяет предположить, что развитие этих разных вариантов вирусной инфекции связано с особенностями реакции иммунной системы конкретного человека на вирус и, возможно, с биологическими особенностями конкретного штамма вируса. Сходные результаты были ранее описаны в отношении ВЭБ [16].

Этиология МПС разнообразна и не ограничивается только β- и γ-герпесвирусами. Поэтому повторные случаи ИМ, по возможности, каждый раз должны этиологически верифицироваться. Это связано с тем, что, если заболевание связано с хронической рецидивирующей активной вирусной инфекцией, вызванной ВГЧ-6, ВЭБ или другим одним и тем же возбудителем, это говорит о неадекватном иммунном ответе у данного ребенка на данный вирус, что, в свою очередь, резко повышает риск развития онкологических и аутоиммунных заболеваний [10]. Если же МПС вызывается разными возбудителями, подобный риск заметно ниже.

Клинические проявления ИМ связаны с иммунным воспалением и соответствующим поражением инфицированных вирусом структур организма. Этим, вероятно, можно объяснить невысокую вирусную нагрузку в период разгара ИМ. По-видимому, высокий уровень вирусной нагрузки при данном заболевании следует ожидать в конце инкубационного и на-

чале продромального периода ИМ. Это, очевидно, не относится к пациентам с хромосомно-интегрированной ВГЧ-6-инфекцией.

При постановке диагноза ИМ необходимо ориентироваться, в первую очередь, на клинику заболевания, и отсутствие в анализе крови АМ не должно служить поводом для отмены этого диагноза.

Повышение уровня трансаминаз в крови детей с острой инфекционной патологией определяются не видом этиологического фактора, а степенью выраженности ССВО и, как следствие, изменением метаболизма у лихорадящих пациентов.

Литература

1. *Leach*, C. T. Sumaya C. V. Epstein-Barr Virus / C. T. Leach, C. V. Sumaya // Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (Sixth Edition); eds: R. D. Feigin, J. D. Cherry, G. J. Demmler-Harrison, S. L. Kaplan. – W. B. Saunders, 2009. – Ch. 172. – P. 2043–2071.

2. *Лысенкова*, М. Ю. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций, вызванных ВГЧ-6А и ВГЧ-6В / М. Ю. Лысенкова, Н. В. Каражас, Т. Н. Рыбалкина [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – № 3. – С. 239–243.

3. *Черноусов*, А. Д. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса IV, V и VI типов / А. Д. Черноусов, Н. Ю. Егорова, Л. Н. Гусева [и др.] // Детские инфекции. – 2005. - № 3. – С. 6–11.

4. *Bruns*, R. Clinical presentations of infection by human herpesvirus-7 (HHV-7) / R. Bruns, C. E. Müller, S. K. Wiersbitzky [et al.] // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2000. – Vol. 17, № 3. – P. 247–252.

5. *Hurt*, C. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses / C. Hurt, D. Tammaro // Am. J. Med. – 2007. – Vol. 120, № 10. – P. 911.e1–8.

6. *Agut*, H. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7 / H. Agut, P. Bonnafous, A. Gautheret-Dejean // Med. Mal. Infect. – 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 83–91.

7. *Adams*, M. J. Ratification vote on taxonomic proposal to the International Committee on Taxonomy of Viruses / M. J. Adams, E. B. Carstens // Arch. Virol. – 2012. – Vol. 157, № 7. – P. 1411–1422.

8. *Bates*, M. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in a an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa / M. Bates, M. Monze, H. Bima [et al.] // J. Med. Virol. – 2009. – Vol. 81, № 5. – P. 779–789.

9. *Zerr*, D. M. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection / D. M. Zerr, A. S. Meier, S. S. Selke [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, № 8. – P. 768–776.

10. *Cruz-Muñoz*, M. E. Beta and Gamma Human Herpesviruses: Agonistic and Antagonistic Interactions with the Host Immune System / M. E. Cruz-Muñoz, E. M. Fuentes-Pananá // Front. Microbiol. – 2018. – Vol. 8. – P. 2521.

11. *Горелов*, А. В. Инфекции вируса герпеса человека 6-го типа у детей, госпитализированных с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания / А. В. Горелов, А. Д. Музыка, Е. В. Мелехина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – № 6. – С. 16–24.

12. *Рослый*, И. М. Биохимические показатели в оценке цитолитических механизмов и метаболических процессов на примере инфекционного мононуклеоза / И. М. Рослый, С. В. Абрамов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 5. – С. 33–41.

13. *Kofteridis*, D. P. Epstein-Barr virus hepatitis / D. P. Kofteridis, M. Koulentaki, A. Valachis [et al.] // European Journal of Internal Medicine. – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 73–76.

14. *Wada*, K. Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7 / K. Wada, S. Mizoguchi, Y. Ito [et al.] // Microbiol. Immunol. – 2009. – Vol. 53, № 1. – P. 22–29.

15. *Eliassen*, E. Lymphoproliferative syndromes associated with human herpesvirus-6A and human herpesvirus-6B / E. Eliassen, G. Krueger, M. Luppi, D. Ablashi // Mediterr J Hematol Infect Dis. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. e2018035.

16. *Li*, Z. Y. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children / Z. Y. Li, J. G. Lou, J. Chen // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2004. – Vol. 42, № 1. – P. 20–22.

References

1. *Leach*, C. T., Sumaya C. V. Epstein-Barr Virus / C. T. Leach, C. V. Sumaya // Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (Sixth Edition); eds: R. D. Feigin, J. D. Cherry, G. J. Demmler-Harrison, S. L. Kaplan. – W. B. Saunders, 2009. – Ch. 172. – P. 2043–2071.

2. *Lysenkova*, M. Ju. Clinical and epidemiological features of infections caused by HHV-6A and HHV-6B / M. Ju. Lysenkova, N. V. Karazhas, T. N. Rybalkina [et al.] // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. – 2018. – № 3. – S. 239–243 (in Russian).

3. *Chernousov*, A. D. Infectious mononucleosis associated with herpes viruses of types IV, V and VI / A. D. Chernousov, N. Ju. Egorova, L. N. Guseva [et al.] // Detskie infekcii. – 2005. – № 3. – S. 6–11 (in Russian).

4. *Bruns*, R. Clinical presentations of infection by human herpesvirus-7 (HHV-7) / R. Bruns, C. E. Müller, S. K. Wiersbitzky [et al.] // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2000. – Vol. 17, № 3. – P. 247–252.

5. *Hurt*, C. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses / C. Hurt, D. Tammaro // Am. J. Med. – 2007. – Vol. 120, № 10. – P. 911.e1–8.

6. *Agut*, H. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7 / H. Agut, P. Bonnafous, A. Gautheret-Dejean // Med. Mal. Infect. – 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 83–91.

7. Adams M. J. Ratification vote on taxonomic proposal to the International Committee on Taxonomy of Viruses / M. J. Adams, E. B. Carstens // Arch. Virol. – 2012. – Vol. 157, № 7. – P. 1411–1422.

8. *Bates*, M. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in a an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa / M. Bates, M. Monze, H. Bima [et al.] // J. Med. Virol. – 2009. – Vol. 81, № 5. – P. 779–789.

9. *Zerr*, D. M. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection / D. M. Zerr, A. S. Meier, S. S. Selke [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005 – Vol. 352, № 8. – P. 768–776.

10. *Cruz-Muñoz*, M. E. Beta and Gamma Human Herpesviruses: Agonistic and Antagonistic Interactions with the Host Immune System / M. E. Cruz-Muñoz, E. M. Fuentes-Pananá // Front. Microbiol. – 2018. – Vol. 8. – P. 2521.

11. *Gorelov*, A. V. Human herpesvirus 6 infection in children hospitalized with the clinical manifestations of acute respiratory disease / A. V. Gorelov, A. D. Muzyka, E. V. Melehina [i dr.] // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. – 2017. - № 6. – S. 16–24. (in Russian).

12. *Roslyj*, I. M. Biochemical parameters in the assessment of cytolytic mechanisms and metabolic processes in case of infectious mononucleosis / I. M. Roslyj, S. V. Abramov // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. – 2005. – № 5. – S. 33–41 (in Russian).

13. *Kofteridis*, D. P. Epstein-Barr virus hepatitis / D. P. Kofteridis, M. Koulentaki, A. Valachis [et al.] // European Journal of Internal Medicine. – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 73–76.

14. *Wada*, K. Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7 / K. Wada, S. Mizoguchi, Y. Ito [et al.] // Microbiol. Immunol. – 2009. – Vol. 53, № 1. – P. 22–29.

15. *Eliassen*, E. Lymphoproliferative syndromes associated with human herpesvirus-6A and human herpesvirus-6B / E. Eliassen, G. Krueger, M. Luppi, D. Ablashi // Mediterr J. Hematol Infect Dis. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. e2018035.

16. *Li*, Z. Y. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children / Z. Y. Li, J. G. Lou, J. Chen // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2004. – Vol. 42, № 1. – P. 20–22.

Поступила 15.09.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.69

Т. Е. Дороженкова[1], О. А. Горбич[1], Ю. Л. Горбич[2]

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ЛЕПТОСПИРОЗА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,[1]
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»[2]

Авторами представлены клинико-эпидемиологические особенности лептоспироза среди жителей Республики Беларусь. Описаны основные резервуары инфекции. Продемонстрирован клинический случай тяжелого течения лептоспироза. Для решения поставленных задач в настоящей работе применялись методы эпидемиологической диагностики и статистические методы исследования. Согласно полученным результатам заболеваемость лептоспирозом на территории Республики Беларусь за изучаемый временной интервал (2007–2020 гг.) неравномерно распределялась по годам. Максимальные и минимальные показатели различались в 6 раз. Среднемноголетний уровень заболеваемости составил 0,25 случаев на 100 000 населения (95 % CI 0,2–0,3). Анализируемый отрезок времени характеризовался стабильной многолетней эпидемической тенденцией к снижению заболеваемости. Тяжелое течение клинической картины лептоспироза ассоциировалось с заражением L. incterohaemorrhagiae у пациента мужского пола. Наиболее высокие среднемноголетние показатели заболеваемости лептоспирозом отмечены в Могилевской и Гомельской областях (0,85 ‰ и 0,49 ‰ соответственно), а наиболее низкие показатели регистрировались по Брестской области (0,03 ‰).

Ключевые слова: *Leptospira icterohaemorrhagiae, резервуарные хозяева, эмерджентное инфекционное заболевание, грызуны, вспышки.*

T. E. Dorojenkova, O. A. Gorbich, Y. L. Gorbich

FEATURES OF THE EPIDEMIOLOGY OF LEPTOSPIROSIS

The authors present the clinical and epidemiological features of leptospirosis among residents in Belarus. The main reservoirs of infection are described. We have demonstrated a clinical case of severe leptospirosis. To solve the set tasks in this research, we used methods of epidemiological diagnostics and statistical research methods. According to the results obtained, the incidence of leptospirosis in Belarus for the studied interval (2007–2020) was unevenly distributed over the years. The maximum and minimum indicators differed six times. The average long-term incidence rate was 0.25 cases per 100 000 population (95 % CI 0.2–0.3). The analyzed period was characterized by a stable long-term epidemic trend towards a decrease in morbidity. Severe clinical signs of leptospirosis have been associated with L. incterohaemorragiae in a male patient. The highest average annual incidence rates of leptospirosis were noted in the Mogilev and Gomel regions (0.85 ‰ and 0.49 ‰), and the lowest rates were recorded in the Brest region (0.03 ‰).

Key words: *Leptospira icterohaemorrhagiae, reservoir hosts, emerging infectious disease, rodents, outbreaks.*

Лептоспироз – зоонозное инфекционное заболевание, которое относится к категории природно-очаговых и в современных условиях определено как эмерджентное, наносящее вред здоровью людей и животных. По оценкам экспертов Центров по контролю заболеваний (CDC) ежегодная заболеваемость во всем мире составляет более 1 миллиона случаев, в том числе около 60 000 случаев смерти. Регионы с предполагаемой самой высокой заболеваемостью включают Южную и Юго-Восточную Азию, Океанию, Карибский бассейн, части Африки к югу от Сахары и части Латинской Америки [1–3].

Эпидемиология современного лептоспироза изменилась под влиянием глобализации, изменений в животноводстве, климате и поведении человека. Faine определил три эпидемиологических модели лептоспироза. Первая возникает в умеренном климате, где задействовано мало

сероваров лептоспир, и заражение человека почти всегда происходит при прямом контакте с инфицированными животными (например, при разведении крупного рогатого скота и свиней). Потенциально возможен контроль путем иммунизации животных и/или людей. Вторая модель характерна для влажных тропических районов, где гораздо больше сероваров лептоспир, заражающих людей и животных, и большее количество видов-резервуаров, включая грызунов, сельскохозяйственных животных и собак. Воздействие на человека не ограничивается родом занятий, а чаще всего является результатом широко распространенного загрязнения окружающей среды, особенно в сезон дождей. Надзор за популяциями грызунов, осушение влажных территорий и применение профессиональной гигиены способствуют предотвращению заражения человека лептоспирами. В данном регионе наиболее вероятны крупные вспышки лептоспироза после наводнений, ураганов или других стихийных бедствий. Третья модель включает инфекцию, переносимую грызунами, в городской среде. Несмотря на то что данная модель имеет меньшее значение для большей части мира, однако потенциально значима, когда городская инфраструктура нарушена войной или стихийными бедствиями. В настоящее время этот тип редко встречается в развитых странах, но примером может служить недавнее обнаружение лептоспироза в Балтиморе и случаи, происходящие в районах трущоб в развивающихся странах [1, 2].

Возрождение международного интереса к лептоспирозу во многом связано с несколькими крупными вспышками, которые произошли в Никарагуа, Бразилии, Индии, Малайзии, Юго-Восточной Азии, Нидерландах и США. Лептоспиры распространяются через мочу инфицированных животных, контаминируя воду или почву, и выживают на данных объектах внешней среды от нескольких недель до месяцев. Заражение человека происходит при контакте с мочой (или другими биологическими жидкостями, кроме слюны) инфицированных животных. Лептоспиры проникают в организм человека через кожу или слизистые оболочки (глаз, носа или рта). Вспышки лептоспироза обычно обусловлены воздействием загрязненной воды (например, паводковые воды, после ураганов или наводнений), когда людям приходится пробираться через контаминированную воду или использовать ее для питья или купания. Описаны случаи лептоспироза при занятиях водными видами спорта, включая плавание, греблю на каноэ, рафтинг, виндсёрфинг. Заражение возможно при употреблении в пищу продуктов, контактировавших с загрязненной водой или мочой грызунов. Передача от человека к человеку происходит редко. Риск заражения лептоспирозом значительно возрос в связи с популярностью отдыха в странах тропического и субтропического поясов (поездки в Таиланд, Индонезию, Филиппины, Шри-Ланку, после посещения Мексики, Китая, Перу, Кипра, Непала, Вьетнама) [4]. Род занятий является значительным фактором риска для человека. Прямой контакт с инфицированными животными является причиной большинства инфекций у фермеров, ветеринаров, рабочих скотобойни, специалистов по борьбе с грызунами и других профессий, требующих контакта с животными. Непрямой контакт играет важную роль в заражении для сантехников, шахтеров, очистителей септических резервуаров, рыболовов, егерей, рабочих каналов, рабочих рисовых полей, военнослужащих [5].

Род лептоспиры разделяют на виды: паразитический (*L. interrogans*) и сапрофитический (*L. biflexa*). Выявлено более 200 патогенных сероваров, которые были разделены на 26 серогрупп на основании серологического родства. Патогенным лептоспирам свойственна гостальная (хозяинная) специфичность. Основной круг источников лептоспироза широко представлен мышевидными грызунами: полевка-экономка, полевка рыжая, полевка водяная, полевка восточная, мышь полевая, мышь лесная, мышь-малютка, крыса серая, мышь домовая, хомяк обыкновенный, песчанка большая и др. Среди диких животных роль хозяев лептоспир выполняют: землеройка обыкновенная, землеройка водяная или кутора, еж, крот. К числу значимых сельскохозяйственных животных как резервуарных хозяев лептоспир относятся крупный рогатый скот, свиньи, лошади. Эпидемиологическую опасность для человека представляет лептоспироз собак, который нередко протекает в виде бессимптомной формы болезни. Из числа хищных животных резервуарными хозяевами лептоспир являются серебристо-черные лисы,

песцы, хорьки. Животные могут быть резервуарами одних сероваров, но случайными хозяевами других, заражение которыми обуславливает тяжелое или смертельное заболевание. Исследователи отмечают наличие антител к лептоспирам у птиц, явно не проявляющих симптомов болезни, таких как куры и домашние гуси. Предполагается, что птицы в антропургических очагах являются долговременными резервуарами инфекции [6].

Болезнь носит сезонный характер, пик заболеваемости приходится на лето или осень в регионах с умеренным климатом, где температура является ограничивающим фактором выживания лептоспир. В период обильных дождей осадки, влажная почва и влажный корм способствуют росту случаев заражения. В естественных условиях существование очагов лептоспироза формируется на территориях вблизи рек или озер с пресной водой, а также в лесной зоне, на заболоченных территориях. Неблагоприятными очами лептоспироза служат поля фильтрации, где инфекция существует длительное время [1]. По данным А. П. Красильникова (1956) основными резервуарами лептоспир (*L. grippotyphosa*) на территории Беларуси являлись рыжая полевка и водяная крыса. В человеческой популяции наиболее распространенными серотипами лептоспир были: *L. grippotyphosa* и *L. pomona* (typi II). Значительно реже регистрировались случаи заболевания, вызванные *L. bataviae*, *L. hebdomadis*, *L. tarassovi*. Отчетливые различия в резервуарах и сероварах, которые они несут, встречаются во всем мире. Регион с богатым разнообразием фауны будет поддерживать большее разнообразие серогрупп лептоспир, чем регион с небольшим количеством животных-хозяев. Знание превалентности сероваров и их хозяев важно для понимания эпидемиологии болезни в любом регионе [7].

Лабораторная диагностика лептоспироза сложна и обычно носит ретроспективный характер. Специфические антитела (АТ) в организме заболевшего появляются после 4–5 дня болезни. С 6 по 10 день концентрация АТ максимально высокая. В дальнейшем агглютинационный титр АТ не сильно меняется и остается высоким даже через 3,5–6 лет после заболевания (1:200–1:800). Обнаружение лептоспир в крови или спинномозговой жидкости (для пациентов с менингитом) с помощью ПЦР в реальном времени обуславливает более своевременную диагностику во время острой фазы заболевания. При иктеро-геморрагическом лептоспирозе описаны случаи присутствия АТ спустя 20 лет после перенесенной инфекции. В результате заболевания формируется длительный иммунитет, в основном гуморальный и относительно сероваростецифичный [2].

Естественная восприимчивость людей к лептоспирам высокая. Согласно результатам систематического обзора (включал 80 исследований из 34 стран) взрослые лица и мужчины имеют больший риск заражения лептоспирами, чем дети и женщины. Вместе с тем, исследователи отмечают, что для детей до одного года не характерно заболевание лептоспирозом. Наиболее высокий риск смерти описан среди мужчин в возрастной группе 50–59 лет (RR = 3,7, 95 % CI 2,6–4,8). Иммунизация широко использовалась в течение многих лет как средство индукции иммунитета у животных и людей, наряду с комплексом медико-санитарных и ветеринарно-санитарных мероприятий. Вакцины должны содержать серовары лептоспир, репрезентативные для иммунизируемого населения [2].

Цель работы – выявить клинико-эпидемиологические особенности лептоспироза на территории Республики Беларусь.

Материалы и методы

В работе были использованы данные государственной статистической отчетности «Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях» (форма 6 – инфекции, Министерство здравоохранения Республики Беларусь) за период с 2007 по 2020 г. Для решения поставленных задач в настоящей работе применялись методы эпидемиологической диагностики и статистические методы исследования. Многолетнюю эпидемическую тенденцию (МЭТ) оценивали по направленности и скорости изменения показателей. Достоверность тенденции определяли по *t*-критерию Стьюдента. Расчет значений при прямолинейной тенденции и коэффициенте аппроксимации (R) производили с помощью регрессионного анализа. Выбор линии тренда производили при сравнении коэффициентов аппроксимации, считая оптимальной кривую с его максимальным значением. Описание

случая лептоспироза проводилось на основании архивных данных учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска. Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программы Microsoft Excel (Microsoft®, США), IBM SPSS Statistics 23,0 (StatSoft®, США).

Результаты и обсуждение

Заболеваемость лептоспирозом на территории Республики Беларусь за изучаемый временной интервал неравномерно распределялась по годам и колебалась от 0,07 случаев на 100 000 населения (95 % CI 0,04–0,1) в 2020 году до 0,4 случаев на 100 000 населения (95 % CI 0,34–0,46) в 2017 году. Максимальные и минимальные показатели различались в 6 раз. Среднемноголетний уровень заболеваемости составил 0,25 случаев на 100 000 населения (95 % CI 0,2–0,3). Анализируемый отрезок времени характеризовался стабильной МЭТ к снижению заболеваемости, которая описывалась уравнением: Iт = $-0{,}0006x^3 + 3{,}883x^2 - 7811{,}1x + 5E + 06$ (R^2 = 0,4004; средний темп убыли составил: –0,48 % при $p < 0{,}05$) (рисунок 1).

На следующем этапе был произведен анализ данных на территории г. Минска за тот же период. Анализируемый период времени (2007–2020 гг.) характеризовался стабильной МЭТ к снижению заболеваемости, которая описывалась уравнением: Iт = $-0{,}0013x^2 + 0{,}0408x + 0{,}0393$, с коэффициентом аппроксимации R^2 = 0,1773, средний темп убыли составил: –0,54 %. Минимальный показатель составлял 0,05 случаев на 100 000 населения (в 2012 и 2013 гг.), а максимальное значение показателя регистрировалось в 2017 году и составило 0,81 случаев на 100 000 населения. Максимальные и минимальные показатели различались в 16 раз. Среднемноголетний уровень заболеваемости лептоспирозом составил 0,24 случаев на 100 000 населения (95 % CI 0,12–0,36) (рисунок 2).

У людей лептоспиры вызывают широкий спектр симптомов. Подавляющее большинство носят субклинический характер или имеют легкую степень тяжести. Симптомы заболевания обычно появляются через 5–14 дней (возможно через 2–30 дней) после контакта с источником инфекции. Примерно у 5–10 % пациентов лептоспироз протекает с полиорганной недостаточностью. У лиц с тяжелой степенью тяжести клинической картины болезнь может характеризоваться двухфазностью развития. Острая, септицемическая фаза проявляется как острое лихорадочное заболевание с головной болью (может включать ретроорбитальную боль и светобоязнь),

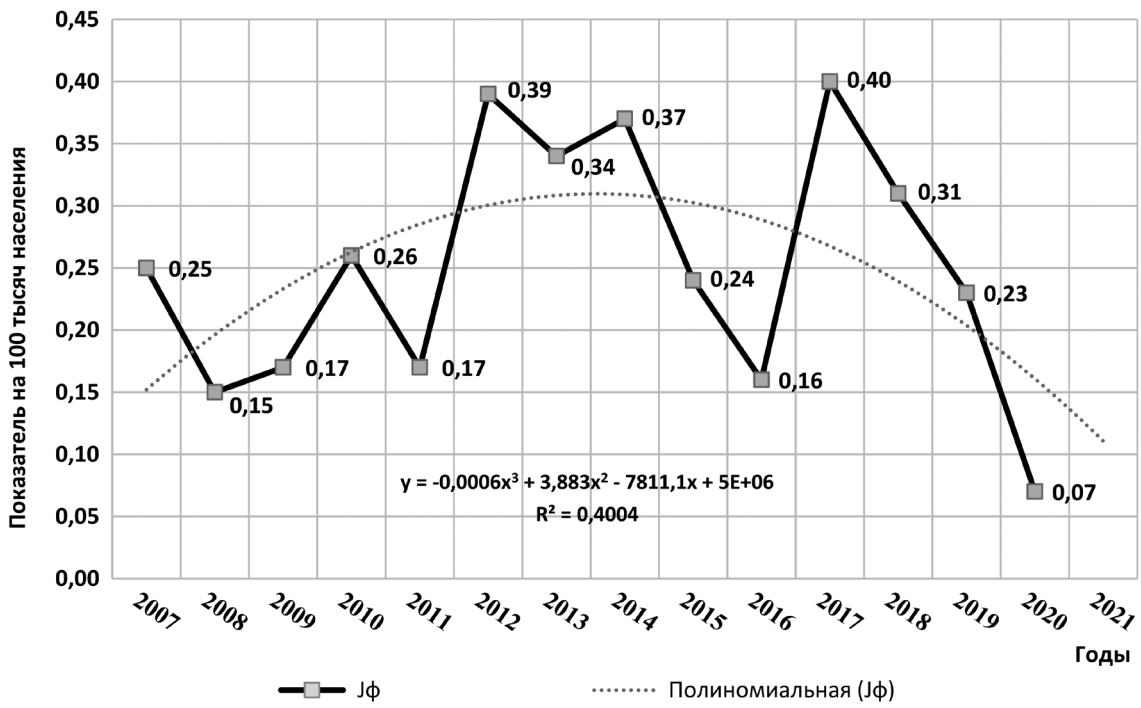


Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости населения Республики Беларусь лептоспирозом (2007–2020 гг.)

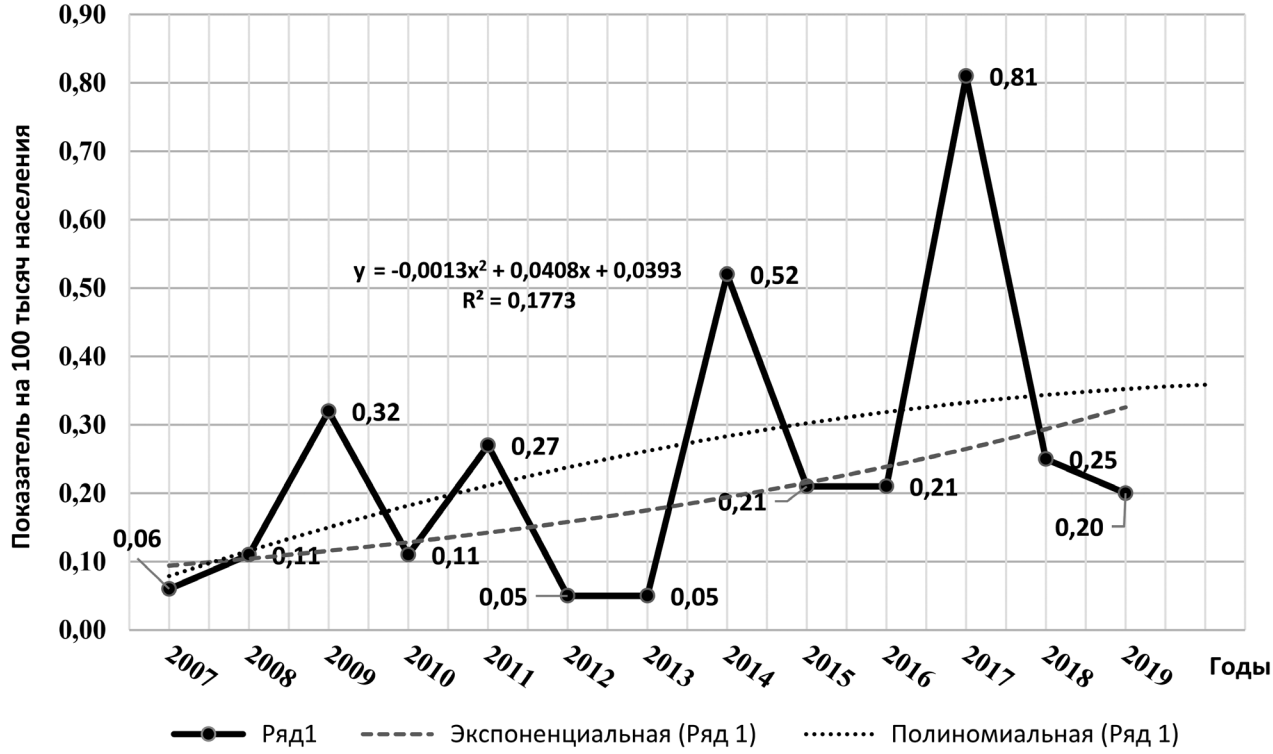


Рисунок 2. Многолетняя динамика заболеваемости лептоспирозом населения г. Минска (2007–2019 гг.)

ознобом, миалгией (обычно затрагивающую икроножные мышцы и нижнюю часть спины), поражением слизистой оболочки глаз, тошнотой, рвотой, диареей, болью в животе, кашлем и в редких случаях кожной сыпью (часто бывает преходящей и длится менее 24 часов). Вторая, или иммунная, фаза характеризуется выработкой АТ и наличием лептоспир в моче. У пациентов, у которых заболевание прогрессирует до тяжелой степени, симптомы могут включать желтуху, почечную недостаточность, геморрагии, асептический менингит, сердечную аритмию, легочную недостаточность и гемодинамический коллапс. Классически описываемый синдром, болезнь Вейля, состоит из почечной и печеночной недостаточности и имеет коэффициент летальности от 5 до 15 %. Тяжелый легочный геморрагический синдром – это редкая форма лептоспироза, летальность при которой может превышать 50 %. Предикторами неблагоприятного исхода служат пожилой возраст, развитие измененного психического статуса, дыхательная недостаточность или олигурия. Больные лептоспирозом не заразны [1, 3, 5]. Заболевание представляет значительный интерес и трудности для специалистов. Дифференциальный диагноз чрезвычайно обширен и варьирует от доброкачественных процессов, таких как острые инфекции верхних дыхательных путей, гриппоподобные заболевания, до тяжелых инфекций, вызванных более редкими заболеваниями, включая лихорадку Денге, малярию, хантавирусы, геморрагические лихорадки и брюшной тиф, если не известен конкретный анамнез, то следует исключать такие состояния, как холецистит, мононуклеоз, ВИЧ, у невакцинированных лиц корь или краснуху [5, 8].

Продемонстрируем на клиническом примере: пациент К., 42 лет, обратился 06.09.2017 в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» с жалобами на: слабость, повышение температуры до 40 °С, рвоту, темную мочу. Физикальные данные в день поступления: состояние средней степени тяжести. В сознании, ориентирован, адекватен. Кожные покровы смуглые, склеры иктеричны; зев, задняя стенка глотки, миндалины без особенностей. Температура 36,8 °С. Дыхание везикулярное, частота – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, патологические сердечные шумы не выслушиваются; ритм правильный, ЧСС 72 уд./мин, АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания

отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме. Отеков нет. Менингеальных знаков нет. Асимметрия оскала слева. Согласно данным лабораторных и инструментальных методов обследований: гепатомегалия по результатам УЗИ ОБП, повышение СОЭ в ОАК, РМА: *L. incterohaemorrhagiae* 1:2560). Эпидемиологический анамнез: отдыхал на Кипре, в течение последних месяцев неоднократно выезжал на дачу в сельскую местность, где употреблял воду и овощи, хранящиеся в подвале, отмечал наличие грызунов. На основании эпидемиологических данных (употребление воды и овощей, которые могли быть контаминированы выделениями грызунов), клиники (лихорадка, рвота, иктеричность склер, гепатомегалия, темный цвет мочи), лабораторных данных (повышение СОЭ), положительный анализ крови на лептоспироз: *L. incterohaemorrhagiae* титр 1:2560, был выставлен клинический диагноз: Лептоспироз иктерогеморрагический (РМА: *L. incterohaemorrhagiae* 1:2560), желтушная форма, тяжелое течение.

Терапия лептоспироза зависит от степени тяжести. Без лечения заболевание приводит к поражению почек, менингиту (воспалению мембран головного и спинного мозга), печеночной недостаточности, респираторной недостаточности и смерти [1, 5, 9].

Согласно данным отчетности в Беларуси территориальное распределение случаев лептоспироза среди населения характеризовалось неравномерностью вовлечения ее жителей. Наиболее высокие среднемноголетние показатели заболеваемости отмечены в Могилевской и Гомельской областях (0,85 ‰ и 0,49 ‰ соответственно), а наиболее низкие показатели регистрировались по Брестской области (0,03 ‰) (рисунок 3).

Эпидемиология лептоспироза была изучена в течение многих лет (2007–2019 гг.). Среднемноголетний уровень заболеваемости составил 0,25 случаев на 100 000 населения. Анализируемый отрезок времени характеризовался стабильной МЭТ к снижению заболеваемости. Тяжелое течение клинической картины лептоспироза ассоциировалось с заражением *L. incterohaemorrhagiae* у пациента мужского пола. Наиболее высокие среднемноголетние показатели заболеваемости лептоспирозом отмечены в Могилевской и Гомельской областях, а наиболее низкие показатели регистрировались по Брестской области. Знание современной

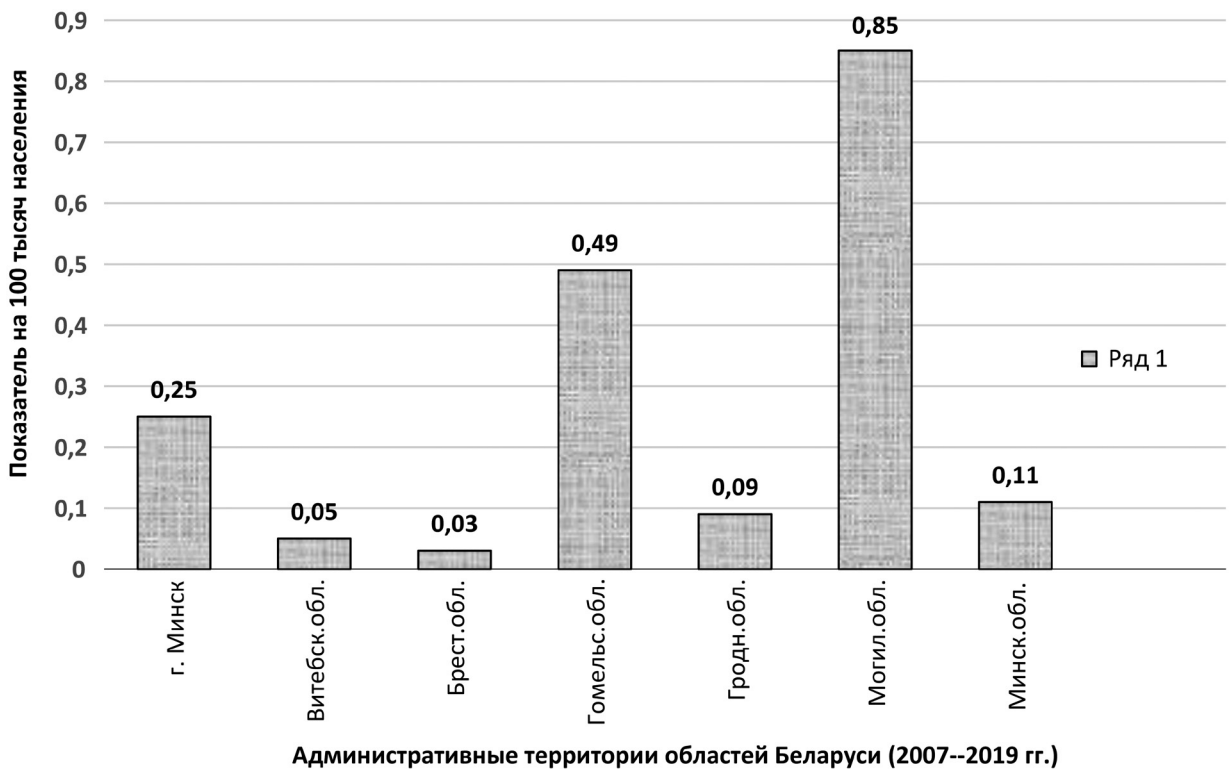


Рисунок 3. Среднемноголетние показатели заболеваемости лептоспирозом в разрезе областей Беларуси (2007–2019 гг.)

эпидемиологии заболевания способствует к разработке эффективных профилактических стратегий. В развитых странах лептоспироз продолжает оставаться заболеванием, имеющим важное экономическое значение в животноводстве, но основное бремя болезней человека остается в тропических и субтропических развивающихся странах.

Литература

1. *Levett*, P. N. Leptospirosis // Clinical Microbiology Reviews. – 2001. – Vol. 14(2). – P. 296–326.

2. *Costa*, F., Hagan J. E., Calcagno J. et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review // PLOS Neglected Tropical Diseases. – 2015. – № 9(9). – P. E0003898.

3. *Khan*, S. J., Khattak M.B., Khan A. Leptospirosis: A disease with global prevalence // Journal of Microbiology and Experimentation. – 2018. – № 6(5). – P. 219–221.

4. *Городин*, В. Н., Мойсова Д. Л., Бахтина В. А., Зотов С. В. Тренды современного лептоспироза // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – № 23(2). – С. 93–100.

5. *Centers* for Disease Control and Prevention. Hurricanes, Floods and Leptospirosis [Centers for Disease Control and Prevention]. Available at: https://www.cdc.gov/leptospirosis/exposure/hurricanes-leptospirosis.html (accessed 27.07.2021).

6. *Токаревич*, Н. К., Стоянова Н. А. Эпидемиологические аспекты антропогенного влияния на эволюцию лептоспирозов // Инфекция и иммунитет. – 2011. – № 1(1). – С. 67–76.

7. *Цвирко*, Л. С., Гордеюк Т. И. Лептоспироз в районах Припятского Полесья и сопредельных к нему территориях. Эпидемиологические особенности // Веснік Палескага дзяржаўнага універсітэта. Сер. прыродазнаўчых навук: научно-практический журнал. – 2020. – № 1. – С. 36–42.

8. *Сайфуллин*, Р. Ф., Зверева Н. Н., Карань Л. С., Петров Е. М. и др. Случаи лептоспироза после международных поездок // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – № 23(5). – С. 251–255.

9. *Centers* for Disease Control and Prevention Leptospirosis [Centers for Disease Control and Prevention]. Available at: https://www.cdc.gov/leptospirosis/index.html (accessed 27.07.2021).

References

1. *Levett*, P. N. Leptospirosis // Clinical Microbiology Reviews. 2001; 14 (2): 296–326.

2. *Costa*, F., Hagan J. E., Calcagno J. et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review // PLOS Neglected Tropical Diseases. – 2015. – № 9(9). – P. E0003898.

3. *Khan*, S. J., Khattak M. B., Khan A. Leptospirosis: A disease with global prevalence // Journal of Microbiology and Experimentation. – 2018. – № 6(5). – P. 219–221.

4. *Gorodin*, V. N., Moysova D. L., Bakhtina V. A., Zotov S. V. Trends of contemporary leptospirosis // Epidemiology and Infectious Diseases (Russian Journal). – 2018. – № 23(2). – P. 93–100.

5. *Centers* for Disease Control and Prevention. Hurricanes, Floods and Leptospirosis [Centers for Disease Control and Prevention]. Available at: https://www.cdc.gov/leptospirosis/exposure/hurricanes-leptospirosis.html (accessed 27.07.2021).

6. *Tokarevich*, N. K., Stoyanova N. A. Epidemiological aspects of anthropogenic influence on the evolution of leptospirosis // Infection and Immunity (Russian Journal). – 2011. – № 1(1). – P. 67–76.

7. *Tsvirko*, L. S., Gordeyuk T. I. Leptospirosis in the regions of Pripyat Polesie and adjacent territories. Epidemiological features // Bulletin of Polesie State University. A series of natural sciences: a scientific-practical journal. – 2020. – № 1. – P. 36–42.

8. *Sayfullin*, R. F., Zvereva N. N, Karan L. S., Petrov E. M. et al. Cases of leptospirosis following international travel // Epidemiology and Infectious Diseases (Russian Journal). – 2018. – № 23(5). – P. 251–255.

9. *Centers* for Disease Control and Prevention Leptospirosis [Centers for Disease Control and Prevention]. Available at: https://www.cdc.gov/leptospirosis/index.html (accessed 27.07.2021).

Поступила 29.07.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.76

А. Ф. Крот, О. А. Скугаревский

РАССТРОЙСТВА СНА У ВРАЧЕЙ КАК РЕЗУЛЬТАТ ПРОФЕССИОНАЛЬНО-ДЕТЕРМИНИРОВАННОГО ДЕСИНХРОНОЗА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Вмешательство в цикл сон-бодрствование отражается на физическом и психическом состоянии организма, на социальном и профессиональном функционировании работающего в ночное время врача.

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

Достоверно худшие результаты получены в основной группе относительно группы сравнения по показателям всех подшкал Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS) со значительной величиной эффекта.

Достоверно худшие результаты по ряду подшкал PIRS показали респонденты основной группы, не состоящие в браке. В группе сравнения различия по показателям подшкал PIRS у состоящих и не состоящих в браке были статистически недостоверны.

Респонденты мужского пола при работе в ночное время в меньшей степени подвержены расстройствам таких характеристик сна, как скорость засыпания, продолжительность сна, частота ночных пробуждений и состояние неудовлетворённости качеством сна.

По отдельным подшкалам PIRS респонденты основной группы, которым в течение месяца на момент проведения опроса приходилось работать две ночи подряд, показали достоверно худшие результаты относительно своих коллег, не имевших двух и более ночных дежурств подряд.

Полученные результаты позволяют рассматривать работающих в ночное время врачей возрастной группы старше 40 лет как более уязвимых к расстройствам сна.

Респонденты с утренним и промежуточным типами суточной ритмики менее уязвимы к циркадному десинхронозу, показывая лучшие результаты по большинству подшкал PIRS относительно респондентов с вечерним типом суточной ритмики.

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

A. F. Krot, O. A. Skugarevsky

DOCTORS'S SLEEP DISORDERS AS A RESULT OF PROFESSIONAL DETERMINED DESYNCHRONOSIS

Intervention in the sleep-wake cycle affects the physical and mental state of the body, the social and professional functioning of the doctor working at night shift.

This article presents the results of a study conducted among 755 doctors, 446 of them work at night shifts (the main group), 309 don't work at night shift (the comparison group).

Significantly worse results were obtained in the main group in relation to the comparison group with indicators of all Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS) subscales with a significant effect.

Unmarried respondents of the main group showed significantly worse results on a number of PIRS subscales. In the comparison group, the differences in the PIRS subscales between married and unmarried respondents were statistically unreliable.

Male respondents, who work at night shifts, are less vulnerable to such sleep disorders as falling asleep, the duration of sleep, the frequency of nighttime awakenings and the state of dissatisfaction of sleep's quality.

The main group of respondents who had to work two consecutive night shifts during the month showed significantly worse results in a few PIRS subscales in relation to their colleagues who didn't have two or more consecutive night shifts.

The obtained results allow for consider the doctors over 40 y.old and working at night shifts as more vulnerable to sleep disorders then their colleagues under 40.

Respondents with morning and intermediate types of circadian rhythms are less vulnerable to circadian desynchronosis and showing the best results on the most PIRS subscales in relation to the respondents with an evening type of daily rhythm.

Key words: *sleep disorders, biological rhythms, circadian dysrhythmia, professionally conditioned desynchronosis, doctor's health, night shifts.*

Цикл сон-бодрствование является одним из наиболее значимых биологических ритмов, поддержание которого имеет жизненно важное значение. Расстройства сна несут угрозу как физическому, так и психическому здоровью [1, 2, 4]. Профессионально детерминированное вмешательство в данный цикл в перспективе не может не отразиться как на физическом и психическом состоянии организма, так и на социальном и профессиональном функционировании работающего в ночное время врача.

Цель. Оценить влияние сменной работы в ночное время на сон врачей с последующим обоснованием оптимизации профилактических мероприятий.

Задачи. Используя Питтсбургскую шкалу инсомнии исследовать отдельные показатели сна у врачей, работающих и не работающих в ночную смену. Дать сравнительную оценку результатов, полученных при исследовании инсомнии у респондентов, работающих и не работающих в ночную смену. Оценить влияние некоторых социальных факторов и профессиональной деятельности респондентов на показатели сна в основной группе. На основании полученных результатов обосновать необходимость проведения профилактических мероприятий у врачей, работающих сменно в ночное время.

Дизайн исследования. Обсервационно-аналитическое одномоментное поперечное с помощью метода случай-контроль с направленным отбором групп.

Материалы и методы

Нами было проведено исследование 755 врачей, которые работали как в стационарах, так и на амбулаторном приёме, выполняя в настоящее время 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). Для самостоятельного заполнения всем опрашиваемым была предложена Питтсбургская шкала инсомнии Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS) [3].

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 χ^2 (Chi) для непараметрических данных, критерия Стьюдента (t) для параметрических данных. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. Количественная характеристика степени выраженности наблюдаемого эффекта оценивалась с помощью величины эффекта d-Cohen.

Результаты и обсуждения

Достоверно худшие результаты получены в основной группе относительно группы сравнения по показателям всех подшкал Питсбургской шкалы инсомнии со значительной величиной эффекта (табл. 1).

Как в основной группе, так и в группе сравнения достоверно худшие результаты по всем подшкалам PIRS имели респонденты, использующие для коррекции расстройств сна препараты со снотворным действием. Однако величина эффекта по изучаемым признакам в основной группе была выражена не столь значительно, как в группе сравнения (табл. 2).

Достоверно худшие результаты по подшкалам PIRS «субъективной оценки качества сна» (p = 0,018); «дисстреса, связанного со сном», DS (p = 0,003); «общей оценки сна», TS (p = 0,015) показали респонденты основной группы, не состоящие в браке. В группе сравнения различия по показателям подшкал PIRS у состоящих и не состоящих в браке были статистически недостоверны.

Респонденты женского пола основной группы имели достоверно худшие показатели чем респонденты мужского пола по такой подшкале PIRS,

Таблица 1. **Показатели по шкалам PIRS в основной группе и группе сравнения с учетом величины эффекта *d*-Cohen**

Шкалы PIRS	Основная группа (*n* = 446)	Группа сравнения (*n* = 309)	Статистическая значимость различий	*d*-Cohen
	M ± m	M ± m		
Шкала самооценки	62,8 ± 1,14	75,1 ± 1,25	*p* < 0,001	0,54
Дисстрес, связанный со сном, DS	33,9 ± 1,01	17,5 ± 0,89	*p* < 0,001	0,85
Параметры сна, SPS	6,7 ± 0,20	4,0 ± 0,17	*p* < 0,001	0,75
Качество жизни определяемое сном, QOLS	14,0 ± 0,24	9,9 ± 0,32	*p* < 0,001	0,77
Общая оценка сна, TS	54,6 ± 1,32	31,3 ± 1,21	*p* < 0,001	0,95

Таблица 2. **Показатели подшкал PIRS в основной группе и группе сравнения у респондентов, использующих и не использующих препараты со снотворным действием с учетом величины эффекта *d*-Cohen**

Использование снотворных	Основная группа (*n* = 446)			*d*-Cohen	Группа сравнения (*n* = 309)			*d*-Cohen
Шкалы PIRS	«Да» (*n* = 123) Me (25 %–75 %)	«Нет» (*n* = 323) Me (25 %–75 %)	Статистическая значимость различий		«Да» (*n* = 75) Me (25 %–75 %)	«Нет» (*n* = 234) Me (25 %–75 %)	Статистическая значимость различий	
Шкала самооценки	51,0 (43,0–73,0)	71,0 (51,0–85,0)	*p* <0,001	0,52	71,0 (49,0–89,5)	82,0 (67,0–94,0)	*p* = 0,006	0,39
Дисстрес, связанный со сном, DS	34,0 (21,0–47,0)	27,0 (16,0–45,0)	*p* = 0,006	0,30	19,0 (10,0–33,0)	12,0 (5,0–20,5)	*p* < 0,001	0,54
Параметры сна, SPS	8,0 (5,0–11,0)	5,0 (3,0–9,0)	*p* < 0,001	0,49	5,0 (2,0–8,0)	3,0 (2,0–5,0)	*p* < 0,001	0,56
Качество жизни определяемое сном, QOLS	15,0 (12,0–19,0)	14,0 (10,0–18,0)	*p* = 0,001	0,33	12,0 (9,0–16,0)	9,0 (6,0–13,0)	*p* = 0,001	0,43
Общая оценка сна, TS	55,0 (39,0–76,0)	45,0 (32,0–70,0)	*p* = 0,001	0,35	37,0 (24,0–51,0)	25,0 (14,0–38,0)	*p* < 0,001	0,58

как «параметры сна», SPS (p = 0,018). В иных подшкалах различия не имели статистической значимости.

Респонденты основной группы, которым в течение месяца на момент проведения опроса приходилось работать две ночи подряд, показали достоверно худшие результаты относительно своих коллег, не имевших двух и более ночных дежурств подряд по таким подшкалам PIRS, как «субъективная оценка качества сна» (p = 0,024), «дисстрес, связанный со сном», DS (p = 0,016), «общая оценка сна», TS (p = 0,016).

При сравнении показателей PIRS у респондентов основной группы, разделенных по возрастной медиане на подгруппы до 40 лет и старше 40 лет, по большинству подшкал респонденты старшей возрастной группы имеют достоверно худшие показатели (табл. 3).

Тогда как у респондентов группы сравнения, разделенных по возрастной медиане на подгруппы до 40 лет и старше 40 лет, по ряду подшкал PIRS достоверно худшие показатели имеют респонденты младшей возрастной группы (табл. 4).

Показатели PIRS у обследованных респондентов отличаются в зависимости от типа суточной ритмики.

По подшкале PIRS «субъективной оценки качества сна» среди респондентов основной группы достоверно худшие показатели (H = 10,2, p = 0,038) имели респонденты с вечерним типом суточной ритмики относительно респондентов с промежуточным (p = 0,025) и утренним (p = 0,011) типами суточной ритмики. Достоверных отличий между респондентами с промежуточным и утренним типами суточной ритмики по данному показателю PIRS нет (p = 0,249). У респондентов группы

Таблица 3. **Показатели по шкалам PIRS респондентов основной группы (*n* = 446) в возрастных подгруппах до 40 лет и старше 40 лет**

Шкалы PIRS	До 40 лет (*n* = 245)	Старше 40 лет (*n* = 201)	Статистическая значимость различий
	M ± *m*	*M* ± *m*	
Шкала самооценки	65,4 ± 1,54	59,74 ± 1,66	*p* = 0,013
Дисстрес, связанный со сном, DS	32,6 ± 1,30	35,4 ± 1,59	*p* = 0,176
Параметры сна, SPS	6,2 ± 0,24	7,4 ± 0,32	*p* = 0,001
Качество жизни, определяемое сном, QOLS	13,4 ± 0,33	14,8 ± 0,33	*p* = 0,004
Общая оценка сна, TS	52,2 ± 1,73	57,6 ± 2,00	*p* = 0,039

Таблица 4. **Показатели по шкалам PIRS респондентов группы сравнения (n = 309) в возрастных подгруппах до 40 лет и старше 40 лет**

Шкалы PIRS	До 40 лет (*n* = 164)	Старше 40 лет (*n* = 145)	Статистическая значимость различий
	M ± *m*	*M* ± *m*	
Шкала самооценки	75,0 ± 1,63	75,2 ± 1,94	*p* = 0,928
Дисстрес, связанный со сном, DS	20,9 ± 1,26	13,4 ± 1,16	*p* < 0,001
Параметры сна, SPS	4,1 ± 0,22	3,9 ± 0,27	*p* = 0,704
Качество жизни, определяемое сном, QOLS	10,2 ± 0,44	9,5 ± 0,46	*p* = 0,310
Общая оценка сна, TS	35,2 ± 1,70	26,8 ± 1,64	*p* < 0,001

сравнения различия по данному показателю PIRS в зависимости от типов суточной ритмики статистически не значимы (*H* = 5,9, *p* = 0,205).

По подшкале PIRS «дисстреса, связанного со сном», DS среди респондентов основной группы достоверно худшие показатели (*H* = 20,0, *p* < 0,001) имели респонденты с вечерним типом суточной ритмики относительно респондентов с промежуточным (*p* = 0,025) и утренним (*p* = 0,011) типами суточной ритмики. Достоверных отличий между респондентами с промежуточным и утренним типами суточной ритмики по данному показателю PIRS нет (*p* = 0,929). В группе сравнения отсутствуют достоверные различия по данному показателю PIRS между респондентами с вечерним и промежуточным типами суточной ритмики (*p* = 0,106), тогда как респондетны с утренним типом суточной ритмики имеют достоверно лучшие показатели относительно респондентов как с вечерним (*p* < 0,001), так и с промежуточным (*p* < 0,001) типами суточной ритмики (*H* = 20,5, *p* < 0,001).

По подшкале PIRS «параметров сна», SPS среди всех респондентов основной группы статистически значимых различий в зависимости от типа суточной ритмики выявлено не было (*H* = 3,4, *p* = 0,498). В группе сравнения респонденты с утренним типом суточной ритмики имеют достоверно лучшие показатели по данному параметру PIRS относительно респондентов как с вечерним (p < 0,001), так и с промежуточным (*p* = 0,004) типами суточной ритмики, респонденты с промежуточным типом суточной ритмики имеют достоверно лучшие показатели по данному параметру PIRS относительно респондентов с вечерним типом суточной ритмики (*p* = 0,002) (*H* = 22,8, *p* < 0,001).

В основной группе достоверно лучшие показатели по подшкале PIRS «качества жизни, определяемого сном», QOLS имеют респонденты с промежуточным типом суточной ритмики относительно респондентов с вечерним типом суточной ритмики (*p* = 0,017) (*H* = 9,5, *p* = 0,050). В группе сравнения респонденты с утренним типом суточной ритмики имеют достоверно лучшие показатели по данному параметру PIRS относительно респондентов как с вечерним (*p* < 0,001), так и с промежуточным (*p* < 0,001) типами суточной ритмики, респонденты с промежуточным типом суточной ритмики имеют достоверно лучшие показатели по данному параметру PIRS относительно респондентов с вечерним типом суточной ритмики (*p* = 0,015) (*H* = 23,0, *p* < 0,001).

По подшкале PIRS «общей оценки сна», TS среди респондентов основной группы достоверно худшие показатели (*H* = 16,0, *p* = 0,003) имели респонденты с вечерним типом суточной ритмики относительно респондентов с промежуточным (*p* < 0,001) и утренним (*p* = 0,019) типами суточной ритмики. Достоверных отличий между респондентами с промежуточным и утренним типами суточной ритмики по данному показателю PIRS нет (*p* = 0,685). В группе сравнения респонденты с утренним типом суточной ритмики имеют достоверно лучшие показатели по данному параметру PIRS относительно респондентов как с вечерним (*p* < 0,001), так и с промежуточным (*p* < 0,001) типами суточной ритмики, респонденты с промежуточным типом суточной ритмики имеют достоверно лучшие показатели по данному параметру PIRS относительно респондентов с вечерним типом суточной ритмики (*p* = 0,011) (*H* = 27,2, *p* < 0,001).

Выводы

1. Работающие в ночное время врачи дают субъективно более низкую оценку качеству своего сна относительно не работающих ночью коллег. Вместе с тем достаточно высокие цифры по подшкале «субъективной оценки качества сна» в группе работающих ночью (свыше 50 баллов) диссоциируют с показателями иных подшкал PIRS и могут свидетельствовать о том, что расстройства сна респондентами этой группы плохо осознаются, а тяжесть расстройств недооценивается.

2. Исходя из полученных данных можно говорить о протективной роли семейной поддержки в отношении расстройств сна, вызванных циркадным десинхронозом.

3. Респонденты мужского пола при работе в ночное время в меньшей степени подвержены расстройствам таких характеристик сна, как скорость засыпания, продолжительность сна, частота ночных пробуждений и состояние неудовлетворённости качеством сна.

4. Два ночных дежурства подряд в течение месяца ухудшают показатели PIRS у врачей, что следует учитывать при планировании сменной работы персонала лечебно-профилактических учреждений.

5. Достоверно худшие результаты по подшкалам PIRS как среди работающих сменно в ночное время, так и среди не работающих ночью показывали респонденты, принимающие транквилизаторы и препараты со снотворным эффектом. При этом величина эффекта, дающая количественную характеристику выраженности различий среди работающих по ночам была не столь значительна, как среди не работающих в ночное время, что может указывать на измотанность, редукцию адаптационного потенциала у дежурящих врачей относительно их не дежурящих коллег. Не работающие в ночное время респонденты, принимающие транквилизаторы, показывали по большинству подшкал PIRS достоверно лучшие результаты, чем работающие ночью респонденты, не принимающие снотворных препаратов, при этом субъективная оценка качества сна у них достоверно не отличалась. То есть ночные дежурства негативно влияют на сон респондентов, и отсутствие субъективного желания контролировать качество сна медикаментами у дежурящих ночью врачей не ассоциировано с лучшими результатами по подшкалам PIRS относительно наиболее страдающих от нарушений сна не дежурящих коллег. Глубокие расстройства сна, истощение адаптационного потенциала в существующих профессиональных условиях затрудняют выполнение профессиональных обязанностей, что приводит к попыткам вернуть контроль над циклом сон-бодрствование путем использования транквилизаторов и снотворных препаратов. Парадоксальность ситуации заключается в том, что респонденты указывали на использование транквилизаторов в течение месяца, а сон они оценивали за последние семь дней, следовательно, прием медикаментов не улучшал качество сна, что свидетельствует о крайнем напряжении адаптационных механизмов и истощении ресурсов, когда даже медикаментозное воздействие не оказывает ожидаемого влияния на показатели сна, регистрируемые при помощи PIRS.

6. Полученные результаты позволяют рассматривать работающих в ночное время врачей возрастной группы старше 40 лет как более уязвимых к расстройствам сна.

7. Полученные данные указывают на то, что респонденты с утренним и промежуточным типами суточной ритмики обладают большим адаптационным потенциалом, являются менее уязвимыми к циркадному десинхронозу, показывая лучшие результаты по большинству подшкал PIRS относительно респондентов с вечерним типом суточной ритмики.

Литература

1. *Андреева*, Е. Н. Нарушение циркадных ритмов – фактор риска развития ожирения и хронической ановуляции у женщин репродуктивного возраста / Е. Н. Андреева, О. Р. Григорян, Е. В. Шереметьева, Ю. С. Абсатарова, В. А. Фурсенко // Проблемы репродукции. – 2020. – № 26(5). – С. 36–42.

2. *Мисникова*, И. В. Сон и нарушения метаболизма / И. В Мисникова, Ю. А. Ковалева // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 22. – С. 1641–1645.

3. *Moul*, D., Pilkonis P., Miewald J., Carey T., Buysse D. Preliminary study of the test-retest reliability and concurrent validities of the Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS). In: Sleep. – 2002. – Vol. 25. – P. A246–A247.

4. *Pavlova*, M. Sleep Disorders / M. Pavlova, V. Latreille // The American Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 132, № 3. – P. 292–299.

References

1. *Andreyeva*, Ye.N. Narusheniye tsirkadnykh ritmov – faktor riska razvitiya ozhireniya i khronicheskoy anovulyatsii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta / Ye. N. Andreyeva, O. R. Grigoryan, Ye.V. Sheremet'yeva, Yu. S. Absatarova, V. A. Fursenko // Problemy reproduktsii. – 2020. – № 26(5). – S. 36–42.

2. *Misnikova*, I. V. Son i narusheniya metabolizma / I. V. Misnikova, Yu. A. Kovaleva // Russkiy meditsinskiy zhurnal. – 2017. – № 22. – S. 1641–1645.

3. *Moul*, D., Pilkonis P., Miewald J., Carey T., Buysse D. Preliminary study of the test-retest reliability and concurrent validities of the Pittsburgh Insomnia Rating Scale (PIRS). In: Sleep. – 2002. Vol. 25. – P. A246–A247.

4. *Pavlova*, M. Sleep Disorders / M. Pavlova, V. Latreille // The American Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 132, № 3. – P. 292–299.

Поступила 04.11.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.81

Д. Ю. Ладутько[1], В. Н. Подгайский[2], Ю. Н. Ладутько[2], А. В. Пекарь[1], О. П. Кезля[2], А. В. Селицкий[2], А. В. Губичева[2]

МЕТОДИКИ ЗАМЕЩЕНИЯ КРУПНЫХ ДЕФЕКТОВ ОБЕИХ КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ

УЗ «Минская областная клиническая больница»,[1]
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»[2]

Развитие микрохирургической техники обеспечило возможность успешного восстановления крупных костных дефектов костей предплечья, однако существующие на данный момент методы имеют недостатки. Разработка новых оригинальных методов васкуляризированной пластики диафизарных дефектов обеих костей предплечья до сих пор остается актуальной.

***Цель** работы – разработать новый метод костной пластики крупных костных дефектов обеих костей предплечья с использованием одного васкуляризованного разделённого костного лоскута малоберцовой кости, позволяющий уменьшить длительность и травматичность операции с хорошими функциональными исходами.*

***Материалы и методы.** В исследовании участвовало 5 пациентов (3 мужчины и 2 женщины) с крупным дефектом обеих костей предплечья. Средний возраст пациентов составил 40,6 лет (от 10 до 64 лет). Размеры дефектов обеих костей предплечья составляли от 6 см до 7 см (в среднем 7,2 см).*

***Результаты и обсуждение.** С целью совершенствования методики нами разработан новый метод костной пластики крупных костных дефектов обеих костей предплечья с использованием одного васкуляризированного разделённого костного лоскута малоберцовой кости.*

***Заключение.** Разработанный новый метод костной пластики крупных костных дефектов обеих костей предплечья с использованием одного васкуляризированного разделённого костного лоскута малоберцовой кости позволяет уменьшить длительность и травматичность операции с отличными и хорошими функциональными исходами, а также сохранить пронационные и супинационные движения в области поврежденного предплечья. Получен патент на изобретение (патент № a 20130741) и разработаны две инструкции на метод (инструкция по применению). Регистрационный номер 035-0515 и 036-0515.*

***Ключевые слова:** крупные костные дефекты костей предплечья, васкуляризированный разделённый костный лоскут.*

D. Y. Ladutko, V. N. Podhaisky, Y. N. Ladutko, A. V. Pekar, O. P. Kezlya, A. V. Selitsky, A. V. Gubicheva

METHODS OF REPLACEMENT OF LARGE DEFECTS OF BOTH FOREARM BONES

***Introduction.** The development of microsurgical techniques has made it possible to successfully restore large bone defects of the forearm bones, but the methods currently available have disadvantages. The development of new original methods of vascularized plastic surgery of diaphyseal defects of both forearm bones is still relevant.*

Purpose – develop a new method of bone grafting of large bone defects of both forearm bones using a single vascularized divided bone flap of the fibula, which allows to reduce the duration and traumatic nature of the operation with good functional outcomes.

***Materials and methods.** The study involved 5 patients (3 men and 2 women) with a major defect in both forearm bones. The average age of the patients was 40.6 years (from 10 to 64 years). The sizes of defects of both forearm bones ranged from 6 cm to 7 cm (on average, 7.2 cm).*

***Results and discussion.** In order to improve the technique, we have developed a new method of bone grafting of large bone defects of both forearm bones using a single vascularized divided bone flap of the fibula.*

Conclusion. *The developed new method of bone grafting of large bone defects of both forearm bones using a single vascularized divided fibular bone flap allows to reduce the duration and traumatic nature of the operation with excellent and good functional outcomes. A patent for the invention was obtained (patent No. a 20130741) and two instructions for the method were developed (instructions for use. The registration number is 035-0515 and 036-0515.*

Key words: *large bone defects of the forearm bones, vascularized divided bone flap.*

Развитие микрохирургической техники обеспечило возможность успешного восстановления крупных костных дефектов костей предплечья. Использование подвздошного и малоберцового костных лоскутов для замещения дефектов костей предплечья в различных его зонах дает хорошие результаты. Продолжительность лечения пациента в основном обусловлена сроками консолидации трансплантата с реципиентным ложем, так как практически отсутствует потеря объема костной массы при имплантации. Размеры малоберцового трансплантата позволяют заместить любой диафизарный дефект одной из костей предплечья. Однако сложности при восстановлении дефектов возникают при повреждении обеих костей предплечья [1]. Предлагаемые методы восстановления таких костных дефектов с использованием двух костных лоскутов из разных донорских зон ведут к увеличению длительности оперативного вмешательства и дополнительной травматизации. В конечном счете это может привести к росту количества случаев осложнений. Заболеваемость донорского участка при заборе малоберцового трансплантата может достигать от 1 % до 19 % [2–3]. Разработка новых оригинальных методов васкуляризированной пластики диафизарных дефектов обеих костей предплечья до сих пор остается актуальной.

Цель работы – разработать новый метод костной пластики крупных костных дефектов обеих костей предплечья с использованием одного васкуляризированного разделённого костного лоскута малоберцовой кости, позволяющий уменьшить длительность и травматичность операции с хорошими функциональными исходами.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 5 пациентов (3 мужчины и 2 женщины) с крупным дефектом обеих костей предплечья. Все пациенты проходили лечение в Учреждении Здравоохранения «Минская областная клиническая больница». Критерий включения пациентов в исследование: дефекты длинных трубчатых костей размерами 6 см и более. Критерии исключения: проводимая пациентам химио- или лучевая терапия, отсутствие анастомозирующих кровеносных сосудов и согласия пациента на оперативное лечение. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г.

Причинами этих костных дефектов являлись: открытые (в 3 случаях) и закрытые переломы (в одном случае), у одного пациента – удаление злокачественной опухоли с последующей аллопластикой костей предплечья, осложнившейся лизисом и переломом трансплантата. В одном случае имелся посттравматический дефект обеих костей предплечья и мягких тканей на фоне хронического остеомиелита. Средний возраст пациентов составлял 40,6 лет (от 10 до 64 лет). Размеры дефектов обеих костей предплечья составляли от 6 см до 7 см (в среднем 7,2 см). В 4 случаях вследствие значительного укорочения предплечья (более 4 см) предварительно проводилась форсированная дистракция костных фрагментов в аппарате Илизарова с постоянным контролем нейроваскулярного статуса конечности. В двух случаях реконструкция костного дефекта проведена одним костным лоскутом. У пациента с субтотальным дефектом дистального метаэпифиза костей предплечья произведена трансплантация васкуляризированного подвздошного трансплантата и в другом случае, когда дефект костей предплечья составлял 10 см, замещение проведено одним малоберцовым трансплантатом с сочленением последнего проксимально с локтевой и дистально с лучевой костью.

Результаты и обсуждение

Недостатком существующих методик восстановления костных дефектов является отсутствие в дальнейшем пронационно-супинационных движений предплечья. Предлагаемые методы реконструкции подобных костных дефектов с использованием двух малоберцовых васкуляризированных трансплантатов ведут к увеличению травматичности и длительности операции. С целью совершенствования методики нами разработан новый метод костной пластики крупных костных дефектов обеих костей предплечья с использованием одного васкуляризованного разделённого костного лоскута малоберцовой кости. Суть метода заключается в следующем. Выделенный малоберцовый лоскут делят на 3 части. Дистальная часть соответствует расстоянию между дистальным и проксимальными концами локтевой кости, средняя часть соответствует расстоянию между дистальными концами локтевой и лучевой костей, проксимальная часть соответствует расстоянию между дистальным и проксимальным концами лучевой кости. В области средней части лоскута поднадкостнично выделяют и резецируют участок кости, сохраняя при этом сосудистую ножку лоскута. Сформированный трансплантат помещают в дефект обеих костей предплечья и фиксируют интрамедуллярно спицами Илизарова. Сосудистую ножку укладывают между дистальными концами локтевой и лучевой костей с формированием микрососудистого анастомоза с реципиентными сосудами.

Метод хирургического лечения включает следующие этапы:

1. *Доступ и создание условий в реципиентной области*. Разрезом, чаще с иссечением старого послеоперационного рубца, либо с резекцией краев дефекта мягких тканей, при его наличии, выделяют дистальные и проксимальные концы лучевой и локтевой костей, резецируют до жизнеспособной костной ткани либо удаляют опухоль до неизменённой костной ткани. Выделяют лучевую артерию и вены, а также головную вену, берут на держалки. Измеряют расстояние между дистальными и проксимальными концами лучевой и локтевой костей и расстояние между дистальными концами обеих костей.

2. *Выделение васкуляризованного малоберцового костного трансплантата*. Разрезом по наружной поверхности голени в проекции малоберцовой кости длинной 25–30 см фасциально выделяют наружную поверхность малоберцовой кости. Идентифицируют перфоранты для мониторного лоскута в нижней трети голени. В верхней трети голени от малоберцовой кости отсекают m. soleusi m. flexor halluces longus. Открывают глубокое пространство сгибателей и идентифицируют подколенную артерию, переднюю и заднюю большеберцовую и малоберцовую артерии вместе с венами. Берут на держалки подколенную артерию и малоберцовую артерию вместе с венами. Отступив от дистальной головки малоберцовой кости 4 см, выполняют дистальную остеотомию. Выделяют и перевязывают малоберцовые артерию и вены. Место проксимальной остеотомии определяют, сложив длину между дистальными и проксимальными концами лучевой и локтевой костями и между дистальными концами лучевой и локтевой костей и отступив получившееся расстояние от места дистальной остеотомии. Выполняют проксимальную остеотомию. Рассекают переднюю межмышечную перегородку и межкостную мембрану последовательно. Отсекают m. tibialis posterior и m. flexor halluces longus. В нижней трети выкраивают мониторный лоскут. Последним этапом отсекают проксимально малоберцовые артерию и вены. Рану послойно ушивают с оставлением активного дренажа.

3. *Формирование разделённого васкуляризированного малоберцового лоскута*. Выделенный малоберцовый лоскут делят на 3 части. Дистальная часть соответствует расстоянию между дистальным и проксимальными концами локтевой кости, средняя часть соответствует расстоянию между дистальными концами локтевой и лучевой костей, проксимальная часть соответствует расстоянию между дистальным и проксимальным концами луче-

вой кости. В области средней части лоскута поднадкостнично выделяют и резецируют участок кости, сохраняя при этом сосудистую ножку лоскута.

4. *Остеосинтез*. Сформированный трансплантат помещают в область дефектов обеих костей и фиксируют интрамедулярно спицей Илизарова. Дистальный конец дистальной части аутотрансплантата фиксируют с проксимальным концом локтевой кости, а проксимальный конец дистальной части – с дистальным концом локтевой кости. Сосудистую ножку укладывают между дистальными концами локтевой и лучевой костей. Дистальный конец проксимальной части аутотрансплантата фиксируют с дистальным концом лучевой кости, а проксимальный конец проксимальной части – с проксимальным концом лучевой кости.

5. *Микрососудистый этап*. Формируют микроанастомозы между артерией лоскута и лучевой артерией «конец в конец» нитью 9\0.

Рисунок 1. Рентгенологическая картина костей предплечья до операции

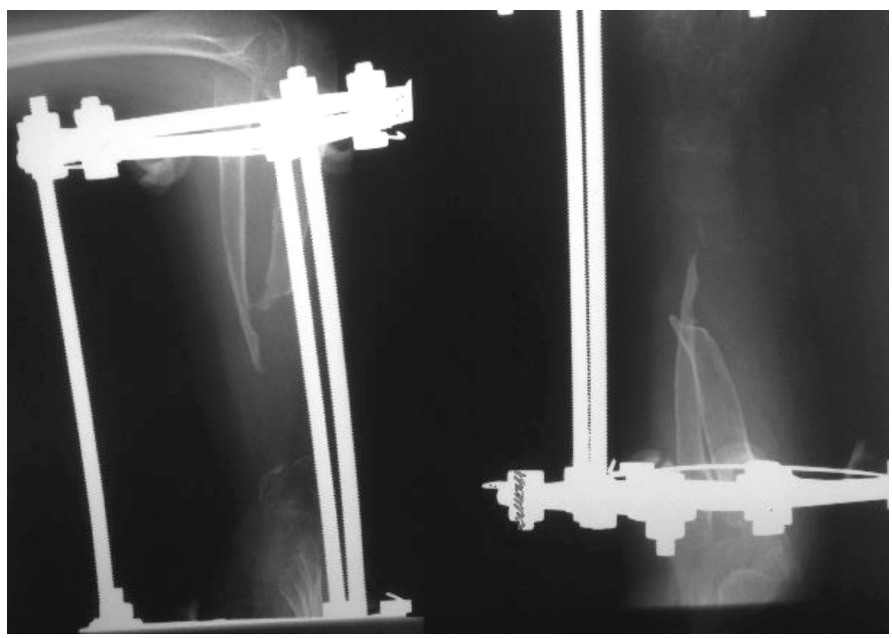


Рисунок 2. Рентгенологическая картина в процессе дистракции костей предплечья

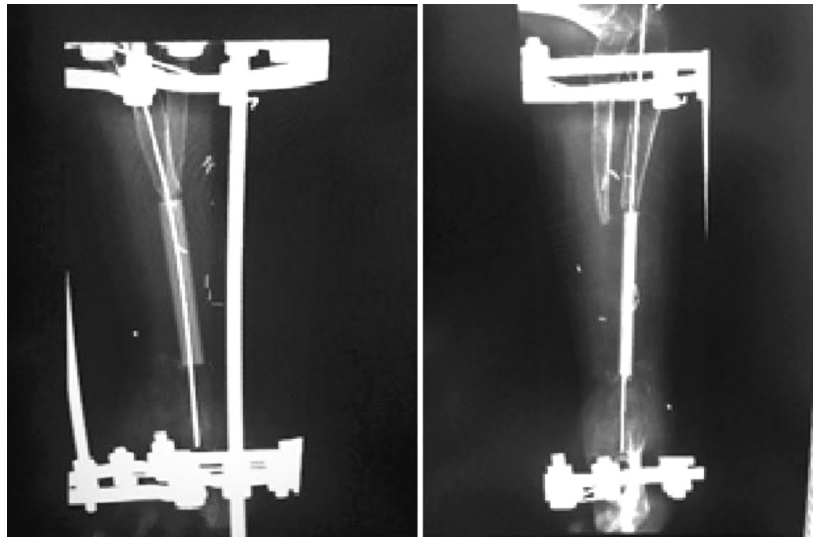


Рисунок 3. Рентгенологическая картина после васкуляризированной аутопластики костного дефекта

Рисунок 4. Рентгенологическая картина костей предплечья через 12 месяцев после операции

Рисунок 5. Внешний вид предплечья через 12 месяцев после операции

Одну вену лоскута анастомозируют с лучевой комитантной веной «конец в конец» нитью 9\0, вторую вену лоскута – с головной веной «конец в конец» нитью 8\0.

6. *Шов раны с монтажем аппарата Илизарова*. Послойный шов раны с оставлением резиновых выпускников. В шов раны включают мягкотканый лоскут комплексного васкуляризированного трансплантата с целью закрытия дефекта покровных тканей или использования его в качестве мониторного лоскута. Выполняют остеосинтез костей предплечья аппаратом Илизарова.

Разработанный способ замещения дефектов костей предплечья успешно применен у трех пациентов. До проведения васкуляризированной костной пластики пациенты в течение 4–36 месяцев (в среднем 21,3 месяца) после травмы перенесли в среднем по 2 безуспешных операции. В послеоперационном периоде достигнуто сращение трансплантата с реципиентным ложем во всех случаях. В одном случае наблюдалась замедленная консолидация проксимального конца трансплантата с реципиентным ложем, что потребовало проведения свободной костной аутопластики и остеосинтеза пластинами. Средний срок сращения составил 6,6 месяцев. Средний срок восстановления функции конечности составил 9 месяцев. Во всех случаях получен отличный (2 случая) и хороший (1 случай) функциональные результаты лечения с сохранением пронационно-супинационных движений предплечья.

Рисунок 6. Ложный сустав нижней трети обеих костей предплечья с укорочением предплечья 7 см

Клиническое наблюдение 1. Пациентка 10 лет, вследствие злокачественного новообразования проведена резекция обеих костей предплечья с аллопластикой дефекта. В дальнейшем наступил лизис аллотрансплантата с образованием дефекта обеих костей предплечья 9 см (рисунок 1).

Хирургическое лечение проводилось в два этапа. На первом этапе выполнена форсированная дистракция костей предплечья при помощи аппарата Илизарова (рисунок 2).

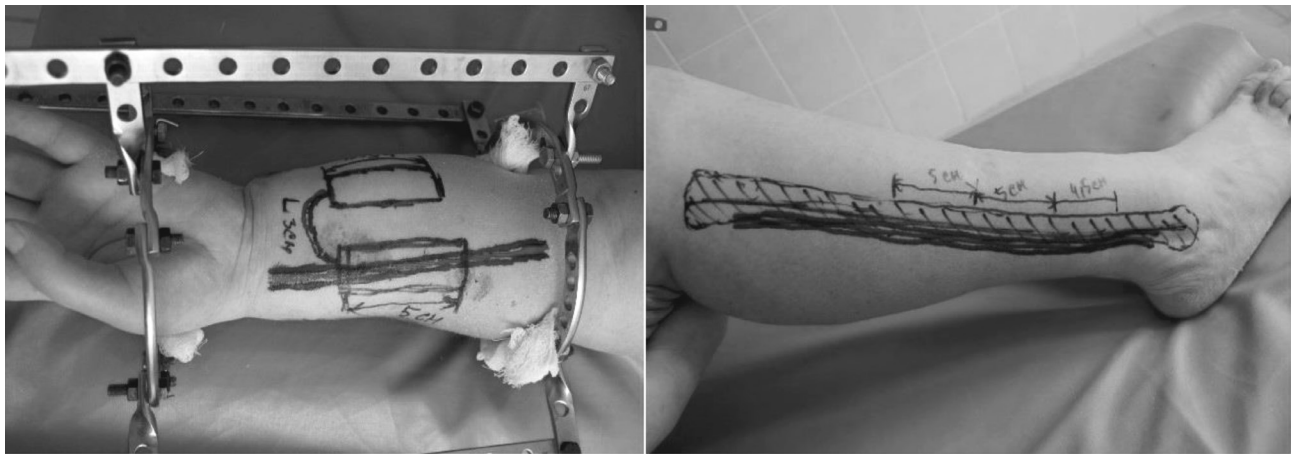


Рисунок 7. Планирование размеров малоберцового трансплантата после дистракции в аппарате Илизарова

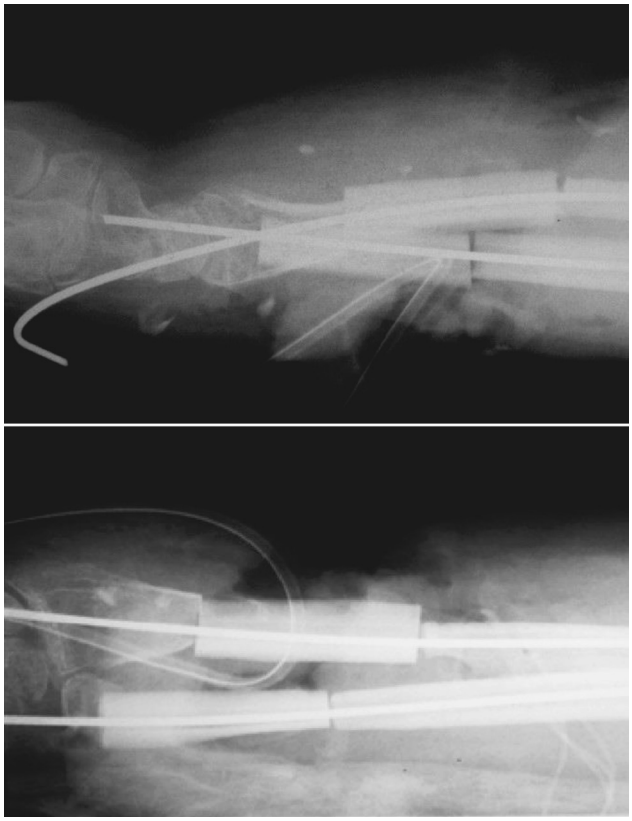


Рисунок 8. Интраоперационные рентгенограммы после замещения костного дефекта обеих костей предплечья разделенным малоберцовым трансплантатом

Вторым этапом проведена васкулиризированная аутопластика малоберцовым трансплантатом (рисунок 3).

Сроки сращения трансплантата и костного ложа костей предплечья 7 месяцев. Срок восстановления функции верхней конечности 9 месяцев (рисунки 4 и 5).

Клинический пример 2. Пациентка 43 года с посттравматическим ложным суставом

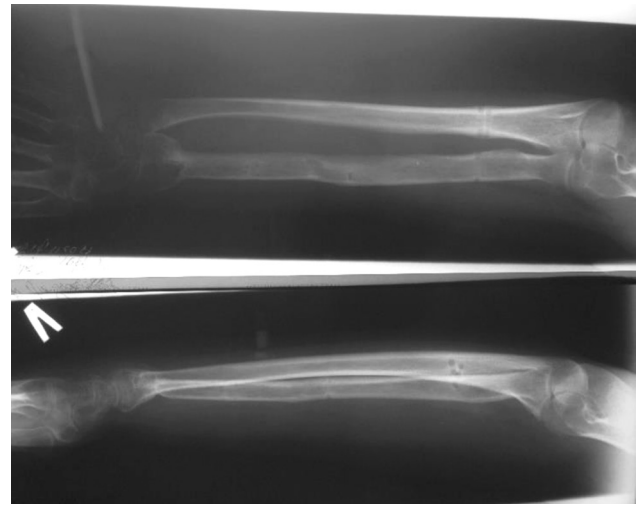


Рисунок 10. Рентгенограмма предплечья через 27 месяцев после операции

и истинным дефектом обеих костей предплечья 7 см (рисунок 6).

На первом этапе лечения произведена форсированная дистракция в аппарате Илизарова с целью компенсации укорочения предплечья.

По разработанной методике проведена костнопластическая васкуляризированная пластика дефекта обеих костей предплечья разделенным малоберцовым трансплантатом (рисунки 7–9).

В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Через 6 месяцев рентгенологически установлено сращение трансплантата с костным ложем и аппарат Илизарова снят. Проводились реабилитационные мероприятия до полного восстановления функции конечности к 9 месяцам со дня операции (рисунок 10).

Рисунок 9. Внешний вид сформированного сосудистого анастомоза и послеоперационной раны

Разработанный новый метод костной пластики крупных костных дефектов обеих костей предплечья с использованием одного васкуляризированного разделённого костного лоскута малоберцовой кости позволяет уменьшить длительность и травматичность операции с отличными и хорошими функциональными исходами, а также сохранить пронационные и супинационные движения в области поврежденного предплечья. Получен патент на изобретение (патент № a 20130741) и разработаны две инструкции на метод (инструкция по применению). Регистрационный номер 035-0515 и 036-0515.

Литература

1. *Тихилов*, Р. М. Возможности современных методов реконструктивно-пластической хирургии в лечении больных с обширными посттравматическими дефектами тканей конечностей (обзор литературы) / Р. М. Тихилов, А. Ю. Кочиш, Л. А. Родоманова [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 2(60). – С. 164–170.

2. *Ling*, X. F. What is the price to pay for a free fibula flap? A systematic review of donor-site morbidity following free fibula flap surgery / X. F. Ling, X. Peng // Plast. Reconstr. Surg. – 2012. – № 129 (3). – С. 657–674.

3. *Attia*, S. Donor-site morbidity after fibula transplantation in head and neck tumor patients: a split-leg retrospective study with focus on leg stability and quality of life / S. Attia, J. Diefenbach, D. [et al.]. – Cancers. – 2020. – № 12. – С. 2217.

References

1. *Tihilov*, R. M. Vozmozhnosti sovremennyh metodov rekonstruktivno-plasticheskoj hirurgii v lechenii bol'nyh s obshirnymi posttravmaticheskimi defektami tkanej konechnostej (obzor literatury) / R. M. Tihilov, A. Yu. Kochish, L. A. Rodomanova [et al.] // Travmatologiya i ortopediya Rossii. – 2011. – № 2(60). – S. 164–170.

2. *Ling*, X. F. What is the price to pay for a free fibula flap? A systematic review of donor-site morbidity following free fibula flap surgery / X. F. Ling, X. Peng // Plast. Reconstr. Surg. – 2012. – № 129 (3). – S. 657–674.

3. *Attia*, S. Donor-site morbidity after fibula transplantation in head and neck tumor patients: a split-leg retrospective study with focus on leg stability and quality of life / S. Attia, J. Diefenbach [et al.]. – Cancers. – 2020. – № 12. – S. 2217.

Поступила 23.09.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.89

Т. П. Новикова

ВЛИЯНИЕ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА УРОВЕНЬ ОБЩЕГО ИММУНОГЛОБУЛИНА Е В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Диагностика аллергических заболеваний (АЗ) в наши дни сохраняет свою актуальность, несмотря на рост значимости инфекционной патологии. Диагностика аллергических состояний основана на определении уровня общего сывороточного и специфических иммуноглобулинов Е (ИГ Е) как ключевого звена развития реагиновой аллергической реакции. К неаллергическим факторам, оказывающим влияние на уровень оИГ Е, относят возраст пациентов, место постоянного проживания, стаж курения.

В исследование включен 181 пациент, из которых 104 пациента составили группу атопия, вторую группу составили 38 пациентов с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких фенотип с частично обратимой обструкцией (ХОБЛ/НБА) и 39 здоровых добровольцев составили контрольную группу. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В исследовании оценивалось влияние неаллергических факторов на уровень оИГ Е у пациентов с атопией и ХОБЛ/НБА. В результате оИГ Е был выше у пациентов моложе 40 лет, проживающих в городе, со стажем курения более 10 лет. Связи между изменением липидного обмена и уровнем оИГ Е не выявлено.

Ключевые слова: *иммуноглобулин Е, бронхиальная астма, место проживания, возраст, курение, дислипидемия.*

T. P. Novikova

LEVEL OF TOTAL SERUM IMMUNOGLOBULIN E, INFLUENCE OF NONALLERGIC FACTORS

Diagnostics of allergic diseases today remains relevant, despite the growing importance of infectious pathology. Diagnosis of allergic conditions is based on determining the level of total serum and specific immunoglobulins E (tIgE) as a key part in the allergic reaction. Non-allergic factors affecting the level of tIg E include age, gender, place of permanent residence, and smoking. The study involved 181 patients, of which 104 patients formed the atopy group, the second group consisted of 38 patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease phenotype with partially reversible obstruction (COPD/NAA) and 39 healthy volunteers made up the control group. The groups were matched for gender and age. The study evaluated the influence of these factors on the level of tIg E in patients with atopy and COPD/NAA. As a result, tIg E was higher in patients under 40 years old, living in the city, with a smoking experience of more than 10 years. The relationship between the change in lipid metabolism and the level tIg E was not revealed.

Key words: *immunoglobulin E, bronchial asthma, place of residence, age, smoking, dyslipidemia.*

Диагностика аллергических заболеваний (АЗ) в наши дни сохраняет свою актуальность, несмотря на рост значимости инфекционной патологии как в мире в целом, так и в нашей стране [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 реагиновой аллергической реакции [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 неаллергическим факторам, оказывающим влияние на уровень оИГ Е, относят возраст пациентов, место постоянного проживания [4–6]. В литературе описаны противоречивые данные об уровне оИГ Е у жителей городской и сельской местности. Ряд источников говорит о том, что у сельских жителей уровень ИГ Е выше, чем у городских [8]. Другая группа авторов утверждает, что проживание в крупных городах наоборот ведет к тому, что уровень оИГ Е у горожан выше, чем у тех, кто живет в сельской местности [5, 6]. Показано влияние курения на уровень оИГ Е. У 15–28 % пациентов с ХОБЛ имеется повышенный уровень [3, 6]. В настоящее время активно дискутируется влияние уровня общего холестерина и дислипидемии на оИГ Е [2, 10]. В белорусской популяции уровень оИГ Е не изучался, имеются лишь отдельные исследования [2].

Цель исследования: оценка влияния аллергических и неаллергических факторов на диагностическую ценность оИГ Е у пациентов с респираторными заболеваниями.

Материалы и методы

В исследование включен 181 пациент, из которых 104 пациента составили группу атопия (68 пациентов имели аллергическую бронхиальную астму в сочетании с аллергическим ринитом (АБА + АР) и 47 пациентов имели только АР), вторую группу составили 38 пациентов с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких фенотип с частично обратимой обструкцией (ХОБЛ/НБА) и 39 здоровых добровольцев составили контрольную группу. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Диагноз бронхиальной астмы был верифицирован на основании соотвтствующих протоколов МЗ РБ в сочетании с критериями GINA 2020 [7]; диагноз аллергический ринит был верифицирован в соответствии с критериями ARIA 2019, протоколами МЗ РБ [1, 3]. Диагноз ХОБЛ был верифицирован в соответствии с критериями GOLD 2020 [10].

Общеклинические исследования включали анализ крови общий, биохимический анализ крови с определением уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) рассчитывался по формуле Фридвальда [2], тест система Вектор-Бест, Россия.

Определение оИГ Е выполнялось методом твердого иммуноферментного анализа с использованием тест системы ИФА общий Ig E СПООО «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 были сопоставимы по социально-демографическим показателям. Число городских и сельских жителей в группе атопия незначительно смещено в сторону жителей села, в контрольной группе здоровых добровольцев наоборот. В группе пациентов с ХОБЛ сельских и городских жителей поровну. В зависимости от места проживания (город/село) статистически значимые различия в уровне оИГ Е были получены только в группе пациентов ХОБЛ/НБА. У городских жителей этой группы уровень оИГ Е составил 137[132;145] МЕ/мл в то время, как у жителей сельской местности 58[32;65] МЕ/мл. Статистически значимых

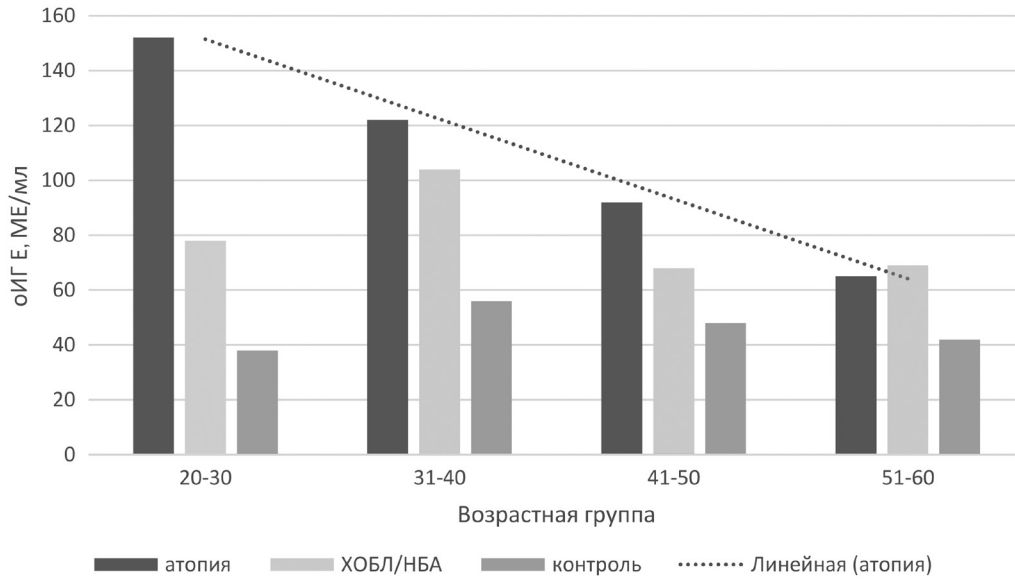


Рисунок 1. Зависимость уровня оИГ Е от возраста пациентов

различий между уровнем оИГ Е у мужчин и женщин в нашем исследовании не установлено.

Средний возраст пациентов общей группы исследования и пациентов в контрольной группе составил 40 лет.

У пациентов общей группы исследования в возрасте 20–50 лет имеются статистически значимое повышение уровня оИГ Е общего по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$ (рисунок 1).

Самый высокий уровень оИГ Е выявлен у пациентов с атопией возрастной группы 20–30 лет – 152[132;168] МЕ/мл, у пациентов возрастной группы 31–40 лет – 122[102;145] МЕ/мл, у пациентов возрастной группы 41–50 лет – 92[52;145] МЕ/мл. С возрастом наблюдается тенденция к снижению уровня оИГ Е. У пациентов общей группы исследования старше 50 лет статистически значимого повышения оИГ Е по сравнению с контрольной группой не установлено. При сравнении пациентов группы ХОБЛ/НБА со здоровым контролем статистически значимое повышение ИГ Е выявлено у пациентов возрастной группы 31–40 лет – 104[72;115] МЕ/мл против 56[32;84] МЕ/мл соответственно $p < 0,05$. В других группах исследования различий со здоровым контролем не установлено.

В целом уровень оИГ Е был выше в группе атопия и составил 132[112;168] МЕ/мл, в группе ХОБЛ/НБА этот показатель незначительно превысил верхнюю границу общепринятой нормы 100 МЕ/мл и составил 105[52;113] МЕ/мл. Оба значения имели статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой 48[32;55] МЕ/мл, $p < 0,05$. В группе пациентов с атопией превышение нормальных значений оИГ Е наблюдалось у 69 % пациентов (таблица 1).

Таблица 1. **Процент пациентов в группе с ИГЕ >100 МЕ/мл**

Группа, *n*	ИГ Е > 100МЕ/мл, *n* (%)
Атопия, *n* = 104	72(69 %)*
ХОБЛ/НБА, *n* = 38	17(46 %)*
Контроль, *n* = 39	4(10 %)

* имеются статистически значимые различия между группами $p < 0,05$.

В группе пациентов с ХОБЛ/НБА этот показатель также статистически значимо отличался от контрольной группы исследуемых пациентов: число пациентов с оИГ Е выше нормы составило 46 %. В контрольной группе исследования число пациентов с оИГ Е выше 100 МЕ/мл составило 10 % группы.

Абсолютное число курильщиков в общей группе исследования сравнимо с контрольной группой и составляет 30 %. В группе пациентов с ХОБЛ/НБА курящих пацентов около 60 %. Группы исследования сравнимы по индексу курящего человека (ИКЧ). ИКЧ в группе пациентов с ХОБЛ/НБА был статистически значимо выше 17,2[10,2;18,4], чем в контрольной группе 7,2[6,2;8,4], $p < 0,05$. Имеется статистически

Таблица 2. **Влияние курения на уровень ИГ Е, МЕ/мл, Me [Q25; Q75]**

Признак	Атопия, *n* = 104	ХОБЛ/НБА, *n* = 38	Контроль, *n* = 39
Курение курит/не курит	68[32;45]/73[32;85]	92[52;105]/58[52;103]*	58[52;103]/48[32;55]
ИКЧ, пачко/годы до 10** курит/не курит 11–20** курит/не курит >21** курит/не курит	132[112;168]/147 [132;175] 78[52;105]/ 92[52;103] 118[102;155]/92[72;123]***	78[52;105]/92[52;103] 102[52;103]/58[44;95]*** 78[52;105]/62[52;78]	38[32;63]/48[32;55] 56[52;103]/36[32;51] 47[42;73]/48[32;55]

* имеются статистически значимые различия между подгруппами в группе $p < 0,05$; ** подгруппа сравнения некурящие пациенты этой же группы соответственно; *** имеются статистически значимые различия между группой сравнения и контрольной группой, $p < 0,05$.

значимое повышение оИГ Е в группе курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими пациентами этой группы (таблица 2).

Уровень ИГ Е в подгруппе курящих составил 92[52;105] МЕ/мл против 58[52;103] МЕ/мл в подгруппе некурящих, $p < 0,05$. В группе пациентов с ХОБЛ, ИКЧ которых составляет от 10 до 20 пачко/лет уровень ИГ Е выше по сравнению с некурящими пациентами этой группы и по сравнению с контрольной группой (курящие и некурящие) – 102[52;103] МЕ/мл против 58[44;95] МЕ/мл и 56[52;103]/36[32;51] МЕ/мл соответственно, $p < 0,05$. Статистически значимое повышение оИГ Е отмечено также в общей группе исследуемых пациентов с ИКЧ > 21 пачко/лет как среди курящих, так и среди некурящих по сравнению с контрольной группой – 118[102;155]/92[72;123] МЕ/мл против 47[42;73]/48[32;55] МЕ/мл соответственно, $p < 0,05$. К некурящим относятся пациенты, которые курили ранее, но бросили и не курили как минимум 6 месяцев до начала исследования.

При анализе биохимических показателей пациентов в исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий по уровню гликемии, который составил 4,8[3,2;4,9] ммоль/л в группе атопия, 4,9[3,2;6,5] ммоль/л в группе ХОБЛ/НБА и 3,8[3,2;5,3] ммоль/л в контрольной группе. Пациенты в группах исследования не имели статистически значимых отличий по уровню мочевины, печеночным ферментам (АЛТ, АСТ, КФК) и уровню С-реактивного белка. Все показатели были в пределах нормальных значений, как в группах исследования, так и в контрольной группе. При оценке показателей липидограммы в группе пациентов группы ХОБЛ/НБА получены статистически значимые различия по уровню общего холестерина, ЛПВП и коэффициенту атерогенности по сравнению с контрольной группой (рисунок 2).

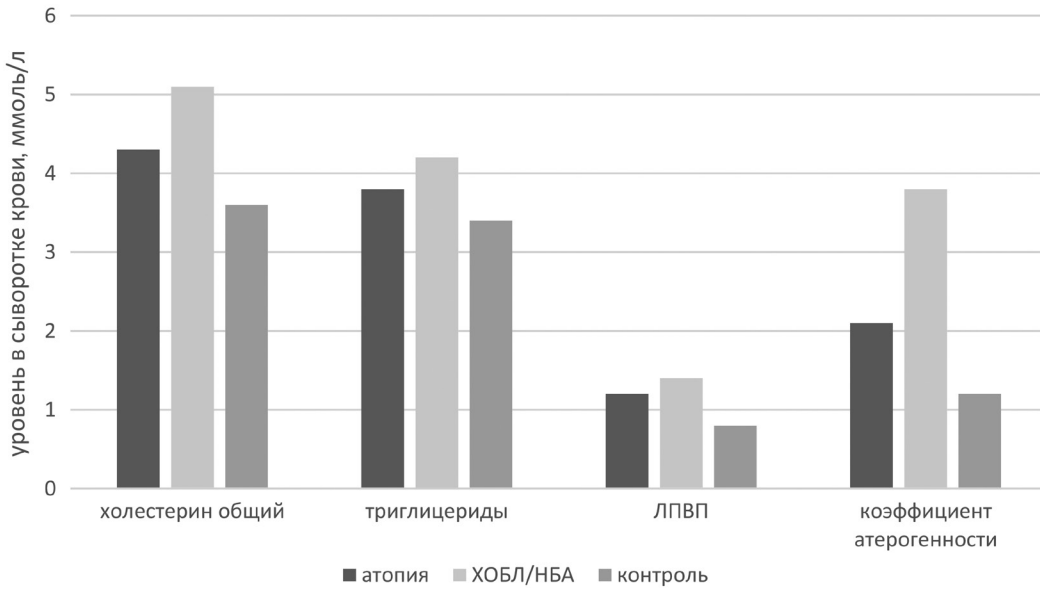


Рисунок 2. Показатели липидного обмена у пациентов с аллергическими и неаллергическими респираторными заболеваниями

Пациенты группы атопия не имели статистически значимых отличий от контрольной группы. Между пациентами с АЗ группы атопия и пациентами с неаллергическими респираторными заболеваниями группы исследования ХОБЛ/НБА статистически значимых различий ни по одному из показателей липидного обмена получено не было. Не было также установлено корреляционной связи между изменениями липидограммы и уровнем о ИГ Е.

В результате исследования установлено влияние некоторых социально-демографических факторов на уровень оИГ Е как у пациентов с АЗ, так и у пациентов с ХОБЛ/НБА. Среди них возраст пациентов (в группе пациентов с атопией максимальные уровни о ИГ Е были у пациентов 20–30 лет, в группе пациентов с ХОБЛ/НБА максимально высокие уровни оИГ Е были у пациентов возрастной группы 31–40 лет) и место постоянного проживания для пациентов группы ХОБЛ/НБА. В этой группе статистически значимые различия оИГ Е были выявлены у жителей сельской местности по сравнению с городскими. Влияние пола пациентов на уровень оИГ Е не было выявлено. Среди других неаллергических факторов на уровень оИГ Е влияла такая вредная привычка, как курение. Имел значение стаж курения и среднее количество сигарет, выкуриваемых за сутки. В группе пациентов с атопией максимальные значения оИГ Е были у пациентов с ИКЧ 21 и более пачко/лет, а в группе пациентов ХОБЛ/НБА максимально высокие значения о ИГЕ были у пациентов с ИКЧ 11–20 пачко/лет. В обеих группах исследования у пациентов были выявлены изменения липидного профиля. Статистически значимых различий между пациентами группы атопия и ХОБЛ/НБА не получено. Зависимости между изменениями показателей липидограммы и уровня оИГ Е не установлено.

Выводы:

1. У пациентов с аллергическими заболеваниями на уровень оИГ Е влияет возраст (максимально высокие уровни у пациентов возрастной группы 20–30 лет), стаж курения (более высокие уровни оИГ Е у пациентов имеющих ИКЧ 21–30 пачко/лет).

2. У пациентов с неаллергическими респираторными заболеваниями на уровень оИГ Е влияет возраст (максимально высокие значения оИГ Е у пациентов возрастной группы 31–40 лет), место постоянного проживания (уровень оИГ Е выше у сельских жителей), стаж курения (максимально высокие значения у пациентов с ИКЧ 11–20 пачко/лет).

3. Изменения липидотранспортной системы не оказывают значимого влияния на оИГ Е как у пациентов с атопией, так и без нее.

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. *Dotsenko*, M., Alekseychik D., Pankratova Y., Alekseychik S., Dotsenko K., Sankovich E., Cholesterol and immunity: clinical and immunological parallels // Scientific and practical journal “Science and Innovations”. – 2015. – № 4(146). – P. 58–65.

3. *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.

4. *Klinicheskie* rekomendacii Bronhialnaya asthma MKB10 (Clinical recommendations Bronchial asthma ICD10: J.45, J.46). – M.: Russian Respiratory Society, 2016. – 76 p.

5. *Macharadze*, D. Sh. Sovremenniye klinicheskiye aspekty otsenki urovney obschego I specificheskih IgE (Modern clinical aspects of evaluation of total and specific IgE) // Pediatriya. – 2017. – Vol. 96(2). – P. 121–127.

6. *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.

7. *Global* Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2020, available at: htpp://ginasthma.org.

8. *Platts-Mills*, Thomas A. E., Shuyler Alexander J., Erwin Elizabeth A. 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#.

9. *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.

10. *Teresa*, T., Sanja Stanojevic1, Ginette Moores et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey // BMC Public Health. – 2012. – 204 p. 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. *Dotsenko*, M., Alekseychik D., Pankratova Y., Alekseychik S., Dotsenko K., Sankovich E. Cholesterol and immunity: clinical and immunological parallels // Scientific and practical journal "Science and Innovations". – 2015. – № 4(146). – P. 58–65.

3. *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.

4. *Klinicheskie* rekomendacii Bronhialnaya asthma MKB10 (Clinical recommendations Bronchial asthma ICD10: J.45, J.46), Moscow: Russian Respiratory Society, 2016, 76 p.

5. *Macharadze*, D. Sh., Sovremenniye klinicheskiye aspekty otsenki urovney obschego I specificheskih IgE (Modern clinical aspects of evaluation of total and specific IgE) // Pediatriya. – 2017. – Vol. 96(2). – P. 121–127.

6. *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.

7. *Global* Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2020, available at: htpp://ginasthma.org.

8. *Platts-Mills*, Thomas A. E., Shuyler Alexander J., Erwin Elizabeth A. 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#.

9. *Wise*, Sarah K., 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.

10. *Teresa* T., Stanojevic Sanja, Moores Ginette et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey // BMC Public Health. – 2012. – 204 p. available at: http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/204.

Поступила 09.11.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.95

Е. С. Панько[1], С. В. Жаворонок[2], С. В. Панько[3]

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

УЗ «Брестская областная клиническая больница»,[1]
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,[2]
УО «Брестский государственный университет им. А. С. Пушкина»[3]

Введение. *В течение глобальной пандемии опубликованы немногочисленные исследования, посвященные изучению различных функциональных показателей дыхательной системы у пациентов с COVID-19 на разных стадиях реконвалесценции. Однако, отсутствуют данные о нарушении функции внешнего дыхания в острую фазу SARS-CoV-2.*

Цель исследования. *Изучение нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с SARS-CoV-2 на госпитальном этапе лечения.*

Материал и методика. *Изучаемую когорту составили 103 пациента с COVID-19, в возрасте 62 ± 13 лет, находившихся на лечении в инфекционном отделении с декабря 2020 по май 2021. Всем пациентам кроме стандартных клинико-лабораторных и инструментальных обследований, определяющих тяжесть течения инфекционного процесса, выполнялось спирометрическое исследование функции внешнего дыхания с использованием спирометра МАС2-БМ (РБ).*

Сравнение показателей между подгруппами с тяжелым и средней тяжести течением инфекционного процесса проводилось с использованием t-критерия и Хи-квадрат теста, а наличие ассоциации между переменными методом парных корреляций при статистически значимом уровне $p < 0,05$.

Результаты. *У семидесяти трех пациентов (73 %), находившихся на этапе стационарного лечения острой фазы инфекционного процесса, вызванного COVID-19, выявлены патологические изменения функции внешнего дыхания преимущественно рестриктовного (46 %), а также обструктивного (15 %) и смешанного (10 %) характера. В подгруппе пациентов с тяжелой формой COVID-19 частота возникновения функциональных расстройств (89 %) была достоверно выше ($p = 0,0048$) по сравнению с пациентами со средней тяжестью (62 %). Установлена также статистически значимая отрицательная корреляция ($r = -0,305411$, $p > 0,05$) процента поражения паренхимы легкого по данным компьютерной томографии и спирометрического показателя – жизненная емкость легких.*

Вывод. *Более двух третей пациентов имеют зависимые от тяжести течения острой фазы SARS-CoV-2 нарушения функции внешнего дыхания преимущественно рестриктивного характера, а увеличение процента поражения паренхимы легкого по данным компьютерной томографии в значительной степени ассоциируется со снижением жизненной емкости легких относительно референтного показателя.*

Ключевые слова: *COVID-19, спирометрия, функция внешнего дыхания.*

E. S. Panko, S. V. Zhavoronok, S. V. Panko

RESPIRATORY DISORDERS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19

Introduction. *During the global pandemic, several studies have been published examining various functional parameters of the respiratory system in COVID-19 patients at different stages of recovery. However, there is no evidence of respiratory dysfunction in the acute phase of SARS-CoV-2.*

Aim. *We aimed to study impaired respiratory function in patients with SARS-CoV-2 at the hospital stage of treatment.*

Material and method. *The study cohort consisted of 103 patients with COVID-19, aged 62 ± 13 years, who were treated in the infectious diseases department from December 2020 to May 2021.*

All of the patients, in addition to standard clinical, laboratory and instrumental examinations to determine the subgroups with severe and moderate severity of the infectious process, underwent a study of the respiratory function with МАС2-БМ (BY) spirometer.

Statistical analysis was performed using the t-test or chi-square test, and the Pearson correlation test was used to determine whether there was a relationship between variables at a statistically significant level of $p < 0.05$.

***Results.** Pathological changes in the function of external respiration were detected in 73 patients (71 %), mainly with a restrictive type of pulmonary dysfunction (46 %) and less often with obstructive (15 %) and mixed (10 %) types. The incidence of functional impairment (89 %) was significantly higher ($p = 0.0048$) in the subgroup of patients with severe COVID-19 compared with the subgroup of moderate severity (62 %). Moreover, a statistically significant negative correlation ($r = -0.305411$, $p > 0.05$) was established between the percentage of parenchymal lung lesions according to computed tomography and the % of predicted values of lung vital capacity by spirometry.*

***Conclusion.** Dysfunctions of external respiration, predominantly restrictive nature, were identified in more than two-thirds of the COVID-19 patients in the acute phase, and an increase in the percentage of damage to the lung parenchyma was associated with a decrease in the vital capacity of the lungs.*

***Key words:** COVID-19, spirometry, pulmonary function tests.*

В настоящий момент имеется около полтора десятка публикаций, посвященных обсервационным исследованиям функции дыхательной системы среди небольших выборок (серии от 30 до 150 случаев) пациентов, перенесших COVID-19 как в ранние стадии реконвалисценции, так и в отдаленном периоде до одного года и более, в основном посвященные нарушениям диффузной функции легких, общей и форсированной жизненной емкости легких [1] и только одно рандомизированное исследование [2], описывающее эффективность шестинедельной респираторной реабилитации у постковидных пациентов с достоверным улучшением показателей вентиляционной (FEV1(L), FVC(L), FEV1/FVC%) и диффузной функций дыхательной системы (DLCO%). Авторы этих научно-исследовательских работ подчеркивают необходимость/неизбежность дальнейшего изучения различных функциональных показателей реконвалесцентов и постковидных пациентов в ближайшем и отдаленном периоде с целью контроля эффективности программ/методов их реабилитации, при этом отмечая, что лимитациями их исследований является отсутствие отправной/исходной точки функциональных нарушений у конкретных больных до и во время SARS-CoV-2. Данное исследование направлено на восполнение одного из этих ограничений при изучении функциональных нарушений у пациентов с COVID-19.

Цель исследования. Изучение нарушений функции внешнего дыхания у пациентов с SARS-CoV-2 на госпитальном этапе лечения.

Материал и методы

Изучаемую когорту составили 103 рандомизированных пациента с подтвержденной ПЦР-тестом этиологией инфекционного процесса, выразивших согласие на проведение спирометрических тестов, которые были обследованы с использованием спирометра МАС2-БМ (РБ) по мере их поступления на лечение в специализированное инфекционное отделение клинической больницы с декабря 2020 по май 2021.

Оценка тяжести течения инфекционного процесса для выделения подгрупп проводилась согласно клинико-лабораторных критериев/показателей, утвержденных приказом МЗ РБ № 1195 от 11.11.2020. Процент поражения легочной паренхимы пациентов определялся на основании консенсуса заключений врача лучевой диагностики и торакального хирурга после оценки ими компьютерных томографий легких (КТ%).

Результаты полученных непрерывных переменных представлены как средние ± (стандартное отклонение), категориальных – частота (процент, %), а их сравнение между подгруппами проводилось с использованием *t*-критерия для независимых выборок либо Хи-квадрат теста соответственно. Метод парных корреляций использовался для выявления связи между переменными в когорте. Статистическая значимость во всех тестах была принята при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов. В исследованной когорте средний возраст составил 62 ± 13 лет, индекс массы тела 30,3 ± 5,5 кг/м^2 и отмечено

Таблица 1. **Демографическая и клиническая характеристика пациентов**

Показатель	Когорта в целом, *N* = 103	Средней тяжести, *N* = 68	Тяжелые, *N* = 35	*p* =
Возраст, лет	62 ± 13	60 ± 13	66 ± 10	0,031382*
Пол мужской	59 (57 %)	37 (54 %)	22 (63 %)	0,5287
ИМТ, кг/м2	30,3 (5,5)	30,3(5,6)	30,5 (5,3)	0,867755
Сопутствующие заболевания				
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	4 (7 %)	–	4 (11 %)	0,0118*
Бронхиальная астма (БА)	5 (5 %)	5 (7 %)	–	0,2458
Хронический бронхит (ХБ)	2 (2 %)	2 (3 %)	–	0,5469
Артериальная гипертензия (АГ)	65 (63 %)	41 (60 %)	24 (69 %)	0,5188
Сахарный диабет (СД)	14 (14 %)	9 (13 %)	5 (14 %)	0,8834
КТ, % поражения паренхимы легких	43 (24)	38 (22)	53 (25)	0,002853*
Госпитализация, сутки	15 (7,6)	13 (7)	18 (8)	0,003081*
Продолжительность болезни, сутки	22 (7,5)	20 (7)	25 (8)	0,001457*

* статистически значимые различия между подгруппами.

преобладание пациентов мужского (59) над женским полом (44). Семьдесят семь пациентов (75 %) имели различную хроническую сопутствующую патологию, в том числе одиннадцать хронические заболевания легких (таблица 1), из которых только один являлся действующим курильщиком. По данным клинико-лабораторных и инструментальных исследований острый инфекционный процесс SARS-CoV-2 средней тяжести (66 %) преобладал над тяжелым течением (44 %). Подгруппы отличались достоверно по возрасту, сопутствующей патологии (ХОБЛ), длительности госпитализации и продолжительности болезни.

Оценка функции внешнего дыхания у пациентов с SARS-CoV-2. У большинства пациентов (71 %) отмечались различные нарушения функции внешнего дыхания с достоверно (p = 0,0048) большей частотой в подгруппе с тяжелым течением (62 % vs 89 %). Нарушения рестриктивного паттерна доминировали над обструктивным и смешанным в обеих подгруппах (таблица 2) и выявлялись в них практически с равной частотой (p > 0,05). Из функциональных показателей достоверные различия в подгруппах обнаружены в таких относительных величинах, как проценте от предсказанного/референтного значения жизненной (VC%) и форсированной жизненной емкости легких (FVC%), форсированного объема выдоха в первую секунду (FEV1%), а также номинального показателя максимальной произвольной минутной вентиляции в литрах (ММВ). Сравнение (зеркальность) диаграмм размаха различий в подгруппах спирометрического показателя жизненной емкости легких (рис. 1) и морфологического показателя объема легких по данным КТ (рис. 2) позволило предположить наличие статистически

Таблица 2. **Основные результаты спирометрических тестов**

Показатель	Когорта в целом, *N* = 103	Средней тяжести, *N* = 68	Тяжелые, *N* = 35	*p* =
Спирограмма патология	73 (71 %)	42 (62 %)	31 (89 %)	0,0048
Обстукция	16 (15 %)	10 (15 %)	6 (17 %)	0,7476
Рестрикция	47 (46 %)	27 (40 %)	20 (57 %)	0,0940
Микст	10 (10 %)	5 (7 %)	5 (14 %)	0,2627
Жизненная емкость легких, % от контроля (VC%)	75 (25)	80 (23)	65 (22)	0,001544*
Форсированная жизненная емкость, % от контроля (FVC%)	77 (22)	82(22)	68 (20)	0,002025*
Форсированный объем выдоха в первую секунду, % от контроля FEV1%	79 (26)	85 (25)	67 (26)	0,000783*
FEV1/FVC%	81 (13)	83 (11)	78 (19)	0,129334
Минутная вентиляция (MV), литры	50 (48)	53 (48)	45 (46)	0,387381
Максимальная минутная вентиляция (MVV), литры	67 (30)	72 (29)	56 (27)	0,011016*

* статистически значимые различия между подгруппами.

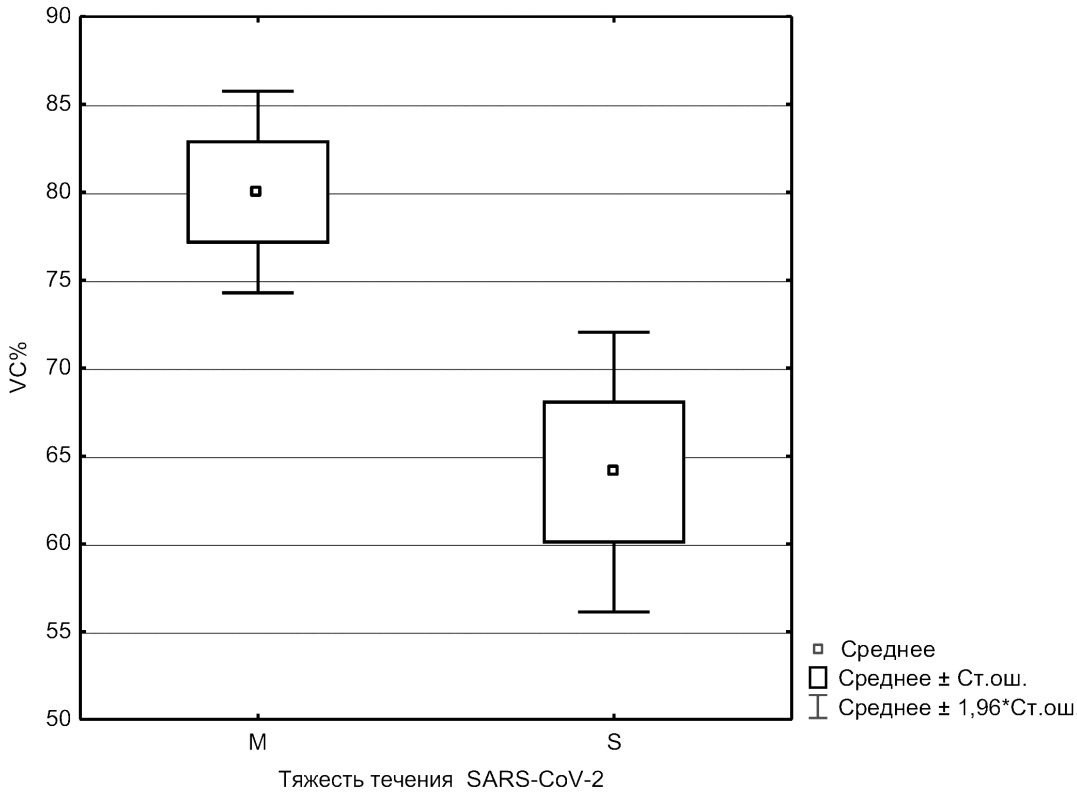


Рисунок 1. Жизненная емкость легких (VC%) в подгруппах со средней тяжестью (M) и тяжелым (S) течением SARS-CoV-2

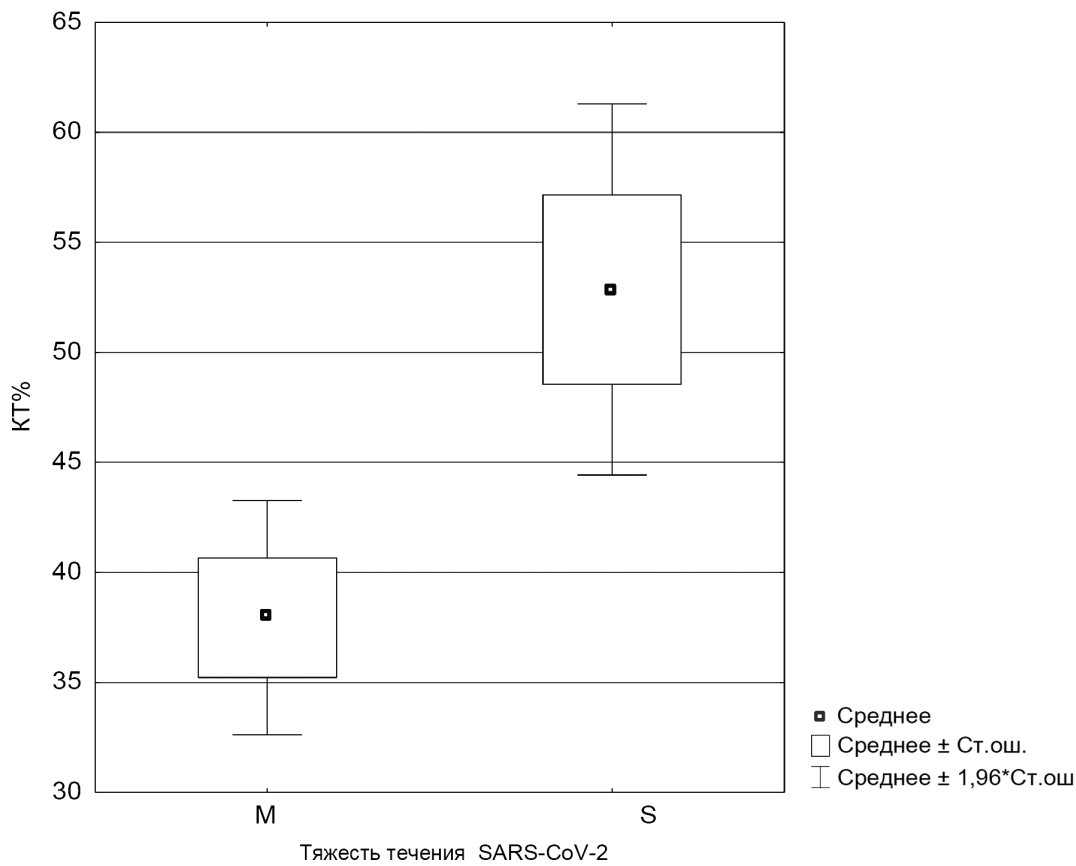


Рисунок 2. Поражение легких по данным компьютерной томографии (KT%) в подгруппах со средней тяжестью (M) и тяжелым (S) течением SARS-CoV-2

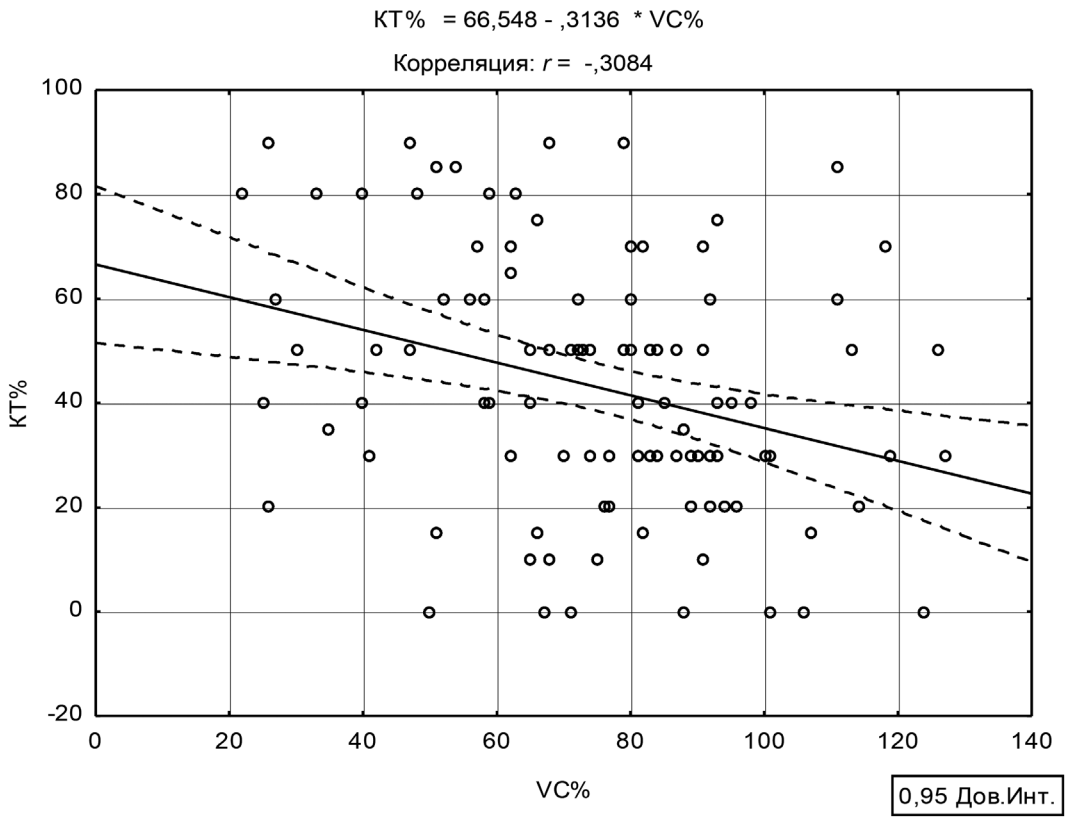


Рисунок 3. Корреляция (диаграмма рассеяния) между жизненной емкостью легких в процентах к референтному значению (VC%) и процентным поражением легких по данным компьютерной томографии (КТ%), $p < 0,05$

значимой обратной связи этих двух показателей, что и было подтверждено методом корреляционного анализа ($r = -0,3084$, $p < 0,05$, рис. 3).

Выводы

Более чем у двух третей пациентов, находившихся на этапе стационарного лечения острой фазы инфекционного процесса SARS-CoV-2, выявлены патологические изменения функции внешнего дыхания преимущественно рестриктовного характера.

В подгруппе пациентов с тяжелой формой COVID-19 частота возникновения функциональных расстройств была достоверно выше по сравнению с пациентами со средней тяжестью.

Существенная корреляция процента поражения паренхимы легкого по данным компьютерной томографии и жизненной емкости легких указывает на перспективность данного подхода в поиске новых предикторов тяжести течения/исходов SARS-CoV-2.

Первое исследование функции легких у 110 пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 (от легкой без радиологических признаков пневмонии до тяжелого острого респираторного синдрома, не требующего инвазивной вентиляционной поддержки) было опубликовано Mo X. и соавторами [3] в апреле 2020 года. При выписке из стационара почти у половины обследованных были выявлены зависимые от тяжести болезни нарушения диффузной функции легких (DLCO%) и у каждого четвертого снижение общей емкость легких (TLC% pred), а также форсированного экспираторного объема в первую секунду (FEV1% pred), форсированной жизненной емкости легких (FVC% pred) и их отношения (FEV1/FVC) в 13,6 %, 9,1 и 4,5 % соответственно. Существенно более высокая частота (71 %) отклонения от реферативных норм (%pred) трех последних спирометрических показателей у пациентов в нашем исследовании, с преобладанием (89 %) в подгруппе с тяжелым течением SARS-CoV-2, подтверждает ассоциацию нарушений данных показателей с тяжестью течения инфекционного процесса, вызванного COVID-19. Подобное исследование Frija-Masson J. с соавторами [4] выявило нарушения легочной функции по рестриктивному типу и/или снижение диффузной функции более чем у половины пациентов (27/50) с COVID-19

на тридцатый день после начала заболевания, причем эти два показателя статистически значимо ассоциировались с тяжестью поражения легочной паренхимы по данным компьютерной томографии в острую фазу. Подобная частота (46 %) данного типа нарушений функции внешнего дыхания обнаружена и в исследованной когорте, а выявление обструктивного паттерна (15 %) практически совпало с частотой сопутствующей хронической бронхиальной патологии (14 %).

Оценивая ретроспективно влияние COVID-19 на легочную функцию ранних (30-й день после выписки) реконвалесцентов после нетяжелого (40 пациентов) и тяжелого (17 случаев) острого инфекционного процесса, Huang Y. с соавторами установили [5], что более половины обследованных имели патологические изменения по данным КТ и снижение силы дыхательной мускулатуры, а более двух третей отклонения от нормы пульмональных функциональных тестов преимущественно рестриктивного типа. Выявленная среди госпитализированных пациентов статистически значимая обратная корреляция морфологического показателя объема поражения паренхимы легкого по данным компьютерной томографии и функционального показателя жизненной емкости легких по данным спирографии указывает на перспективность использования данного метода исследования в поиске новых предикторов тяжести течения COVID-19 и последующего контроля в динамике процесса реабилитации пациентов, перенесших SARS-CoV-2. Таким образом, несмотря на свою немногочисленность, исследования по использованию функциональных тестов в условиях не спадающей пандемии COVID-19 прошли в сжатые сроки свою пионерскую фазу и в настоящее время расширяют диапазон и размах [1], а накопленные результаты требуют дальнейшей разработки и анализа в плане усовершенствования и создания прогностических/предикторных моделей оценки тяжести и исходов SARS-CoV-2.

Литература

1. *Guo*, T., Jiang F., Liu Y., Zhao Y., Li Y., Wang Y. Respiratory Outcomes in Patients Following COVID-19-Related Hospitalization: A Meta-Analysis // Front Mol Biosci. – 2021. – Vol. 8. – P. 750558. – Published 2021 Oct 6. – doi:10.3389/fmolb.2021.750558

2. *Liu*, K., Zhang W., Yang Y., Zhang J., Li Y., Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study // Complement Ther Clin Pract. – 2020. – Vol. 39. – P. 101166. – doi:10.1016/j.ctcp.2020.101166

3. *Mo*, X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 55. – P. 2001217. – https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020

4. *Frija-Masson*, J., Debray M. P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 56(2). – P. 2001754. – Published 2020 Aug 6. – doi:10.1183/13993003.01754-2020

5. *Huang*, Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase // Respir. Res. – 2020. – Vol. 21. – P. 163. – https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6

References

1. *Guo*, T., Jiang F., Liu Y., Zhao Y., Li Y., Wang Y. Respiratory Outcomes in Patients Following COVID-19-Related Hospitalization: A Meta-Analysis // Front Mol Biosci. – 2021. – Vol. 8. – P. 750558. – Published 2021 Oct 6. – doi: 10.3389/fmolb.2021.750558

2. *Liu*, K., Zhang W., Yang Y., Zhang J., Li Y., Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study // Complement Ther Clin. Pract. – 2020. – Vol. 39. – P. 101166. – doi:10.1016/j.ctcp.2020.101166

3. *Mo*, X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 55. – P. 2001217. – https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020

4. *Frija-Masson*, J., Debray M. P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 56(2). – P. 2001754. – Published 2020 Aug 6. – doi: 10.1183/13993003.01754-2020

5. *Huang*, Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase // Respir. Res. – 2020. – Vol. 21. – P. 163. – https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6

Поступила 03.12.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.101

А. Р. Сакович[1], А. В. Рожкова[2]

КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПРИ КИСТАХ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫХ ПАЗУХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,[1]
УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко»[2]

Кисты околоносовых пазух являются распространенной патологией. Часто локализуются в верхнечелюстных пазухах.

В статье представлена возрастная и гендерная характеристика пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи.

Наиболее частой жалобой было ощущение давления, распирания или боли в проекции верхнечелюстной пазухи с кистой (82,8 %). Из методов визуализации наиболее информативны были данные КТ (87,5 %). При эндоскопии полости носа у пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи наиболее часто имело место искривление перегородки носа (42,3 %), а также особенности строения структур остио-меатального комплекса решетчатой кости: деформация крючковидного отростка и гипертрофия решетчатого пузырька (31,2 %), деформация средней носовой раковины (28,3 %), булла средней носовой раковины (18,7 %).

Ключевые слова: *верхнечелюстная пазуха, киста, остио-меатальный комплекс, перегородка носа, риноэндоскопия.*

A. R. Sakovich, A. V. Rozhkova

CLINICAL AND ENDOSCOPIC DATA FOR MAXILLARY SINUS CYSTS

Sinus cysts are common pathology in otorhynolaryngology. Often localized in the maxillary sinuses.

The article presents the age and gender characteristics of patients with a cyst of the maxillary sinus.

The most common complaint was a feeling of pressure, distention or pain in the projection of the maxillary sinus with a cyst (82.8 %). CT data were the most informative of the imaging methods (87.5 %). During endoscopy of the nasal cavity in patients with a cyst of the maxillary sinus, curvature of the nasal septum most often occurred (42.3 %), as well as structural features of the ostiomeatal complex of the ethmoid bone: deformation of the uncinate process and hypertrophy of the ethmoid vesicle (31.2 %), deformity of the middle turbinate (28.3 %), bulla of the middle turbinate (18.7 %).

Key words: *maxillary sinus, cyst, ostiomeatal complex, nasal septum, rhinoendoscopy.*

Кисты околоносовых пазух (ОНП) достаточно часто встречаются в оториноларингологической практике. По данным разных авторов, кисты ОНП составляют около 4 % в структуре общей ЛОР-патологии и 12–14 % всей хронической патологии ОНП. По данным литературы на первом месте по частоте встречаемости кистозного поражения стоит верхнечелюстная пазуха (ВЧП) – 92–94 %, затем следует клиновидная (4–5 %) и лобная (2–3 %) [1]. Кисты обнаруживались примерно одинаково с обеих сторон, а в 20 % случаев локализовались одновременно в обеих ВЧП. У большинства пациентов (85 %) кистозные образования располагались в нижних отделах пазухи [2]. Как правило, заболевание чаще всего встречается у лиц в возрасте 20–40 лет, несколько чаще у мужчин [3]. Основными методами диагностики (визуализации) кист ОНП являются рентгенография, КТ, МРТ. Иногда кисты представляют собой случайные «находки» при выполнении указанных исследований, назначенных по другим показаниям.

Классификация кист околоносовых пазух (М. И. Кадымова, 1972):

– истинные (ретенционные, секреторные);

– ложные (кистоподобные образования, лимфангиэктатические, гидроцеле, несекреторные псевдокисты);

– одонтогенные (радикулярные, фолликулярные);

– эмбриогенные (врожденные).

При гистологическом исследовании стенка истинной кисты снаружи и изнутри выстлана цилиндрическим мерцательным эпителием, состоит из соединительной ткани с наличием коллагеновых волокон, инфильтрирована чаще всего лимфоцитами, плазматическими клетками. Истинные кисты образуются при закупорке выводных протоков ацинозных желез слизистой оболочки ОНП в результате экссудации и гиперсекреции желез, обусловленных воспалением слизистой оболочки. Происходит растяжение выводных протоков и концевых отделов желез, в некоторых случаях образованию кист предшествует перетяжка слизистых желез разросшейся соединительной тканью. Просвет железы постепенно заполняется густым содержимым и растягивается, превращаясь в кисту. Основным отличием *ложных кист* от ретенционных является отсутствие внутренней эпителиальной выстилки. Вопрос об этиологии ложных кист остается открытым, основные теории связаны с воздействием на слизистую оболочку пазухи аллергена (природа которого до конца неясна), в качестве альтернативы рассматривается инфекция, которая при определенных условиях становится сенсибилизирующим фактором. Возможно, наиболее частыми аллергенами, вызывающими кисты, являются микробы и вирусы, создающие сенсибилизацию слизистой оболочки носа и пазух при катаральных процессах [4]. Установлено, что образованию кист в верхнечелюстной пазухе способствуют аномалии развития остио-меатального комплекса, ведущие к нарушению аэродинамики, избыточной аэрации пазухи, вследствие чего возникает ограниченное воспаление слизистой оболочки, к которому присоединяется мукоидная дегенерация соединительнотканной основы, являющаяся причиной кистозной трансформации собственного слоя слизистой оболочки [5].

Одонтогенные кисты по происхождению делятся на радикулярные, или околокорневые, и фолликулярные. Они, в свою очередь, могут быть серозными, гнойными и холестеатомными. Радикулярная (околокорневая) киста формируется в результате некроза из эпителиальных гранулем верхушки корня кариозного зуба, врастает в вещество челюсти в результате атрофии окружающей кости. Одонтогенная киста по мере роста отодвигает дно верхнечелюстной пазухи и постепенно проникает в пазуху. Фолликулярные кисты наблюдаются чаще в возрасте 10–14 лет, растут очень медленно из зубного фолликула вследствие нарушения развития ретенированного зубного зачатка или в результате воспаления молочного зуба. Полость кисты выстлана эпителием, наружная стенка образована истонченной костной пластинкой челюсти: в полости, кроме жидкого содержимого, находят один или несколько сформировавшихся зубов или их рудименты.

Ретенционные и ложные кисты могут образовываться в любом отделе верхнечелюстной пазухи, а одонтогенные всегда локализуются на ее дне, в альвеолярной бухте, достигают больших размеров, заполняя всю пазуху, и в некоторых случаях могут вызвать разрушение ее костных стенок. Первоначально невозможно лишь по клинической симптоматике, а также данным рентгенографии и (или) КТ (МРТ) определить вид кисты. Только гистологическое исследование позволяет окончательно верифицировать вид кисты по морфологии ее стенки.

По данным литературы наиболее часто в ВЧП встречаются ложные кисты (87–92 %) [4–6]. При этом расположение ложных кист по стенкам ВЧП может быть различным, но чаще они локализуются на нижней стенке ВЧП. В абсолютном большинстве случаев ложные кисты одиночные. Ложные кисты нередко образуются на фоне имеющейся гиперплазии слизистой оболочки пазухи, помимо кист также обнаруживаются полипы. Характерными морфологическими признаками являются: отек с массивной клеточной инфильтрацией (плазматические клетки, лимфоциты, полинуклеары, эозинофилы, тучные клетки), а также различные стадии изменения сосудистого компонента (фибриноидное набухание, склероз, в ряде случаев – некроз).

В отношении данных эндоскопических исследований полости носа при кистах ВЧП следует отметить, что их результаты очень вариабельны. При этом чаще всего отмечены аномалии строения и расположения крючковидного отростка и средней носовой раковины.

Цель исследования: выявить частоту патологии полости носа по данным риноэндоскопии у пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи.

Задачи исследования: 1) установить гендерные и возрастные характеристики пациентов с кистами ВЧП; 2) преобладающие жалобы; 3) методы визуализации кист ВЧП; 4) анализ данных эндоскопии полости носа.

Материал и методы

Было проведено обследование 64 пациентов с диагнозом кисты ВЧП, поступивших для планового хирургического лечения. Учитывались и анализировались следующие параметры: пол, возраст, жалобы и анамнез, данные эндоскопии полости носа (использованы ригидные эндоскопы 0^0 и 30^0), рентгенограммы, КТ, МРТ пазух носа.

Результаты и обсуждение

Гендерные и возрастные данные. Среди пациентов с кистой ВЧП преобладали женщины (38/64; 59,4 %), мужчин было 40,6 % (26/64). Возраст пациентов варьировал от 19 до 60 лет. Данные о распределении пациентов обоего пола по возрастным группам представлены в таблице 1.

Таблица 1. **Распределение пациентов с кистой ВЧП по возрасту**

Возраст	Количество пациентов с кистой ВЧП	
	Абс.	%
19–29 лет	24	37,5
30–39 лет	24	37,5
40–49 лет	11	17,2
50–59 лет	4	6,2
60 лет и старше	1	1,6
ВСЕГО	64	100

По данным таблицы 1 среди пациентов с диагнозом кисты ВЧП наибольшее количество пациентов было в возрастных диапазонах 19–29 лет (24/64; 37,5 %) и 30–39 лет (24/64; 37,5 %), суммарно в возрасте до 40 лет – 48/64 (75,0 %). На более старшие возрастные группы приходилось 16/64 пациентов (25,0 %).

Данные анамнеза. У 47 пациентов (73,5 %) анамнез в отношении ВЧП был не отягощен. У 14 пациентов (21,8 %) в анамнезе были указания на острые верхнечелюстные синуситы в пазухе, где впоследствии была обнаружена киста.

Основными жалобами пациентов являлись: 1) головная боль (возникала периодически, имела различную интенсивность и продолжительность) на стороне локализации кисты – в 59,4 % случаев; 2) дискомфорт, чувство давления, распирания в проекции верхнечелюстной пазухи на стороне кисты отмечены в 23,4 % случаев; 3) затрудненное носовое дыхание (в том числе при наличии внутриносовых анатомических аномалий) – в 46,8 %; 4) попеременная заложенность то одной, то другой половины носа – в 12,5 %; 5) снижение обоняния – в 1,5 %; 6) ощущение неприятного запаха в носу – в 1,5 % случаев. У трех пациентов (4,7 %) на момент осмотра жалоб не было, кисты ВЧП были выявлены случайно. Полученные результаты совпадают с данными литературы: – наиболее частыми жалобами при наличии кисты ВЧП являются головные боли и затруднение дыхания через нос.

Выполненные методы исследования для визуализации кист ВЧП представлены на рисунке 1.

По данным рисунка 1 наиболее информативным методом визуализации, позволяющим наиболее точно определять размер и локализацию кист ВЧП, является КТ (87,5 %). При выполнении рентгенограммы возможна визуализация преимущественно кист большого размера, при этом количественная характеристика размера кисты носит приблизительный характер. В ряде случаев интерпретация рентгенограмм затруднительна из-за артефактов. В этих случаях вторым этапом выполняют КТ.

Далее выполнялось эндоскопическое исследование полости носа, при этом особое внимание уделялось структурам, составляющим остиомеатальный комплекс. При осмотре полости носа при помощи эндоскопа были выявлены следующие изменения: искривленная носовая перегородка – 42,3 %; отечная слизистая оболочка в среднем носовом ходе с признаками «мелкососочковой» гиперплазии – 9,4 %; отечные («застойные») нижние носовые раковины – 15,6 %. Полученные данные свидетельствуют о значительной частоте выявления искривления носовой перегородки, нередко оттесняющего среднюю носовую раковину латерально – в сторону соустий пазух, открывающихся в средний носовой ход, что может ухудшать их дренажно-вентиляционную функцию. Также определенную

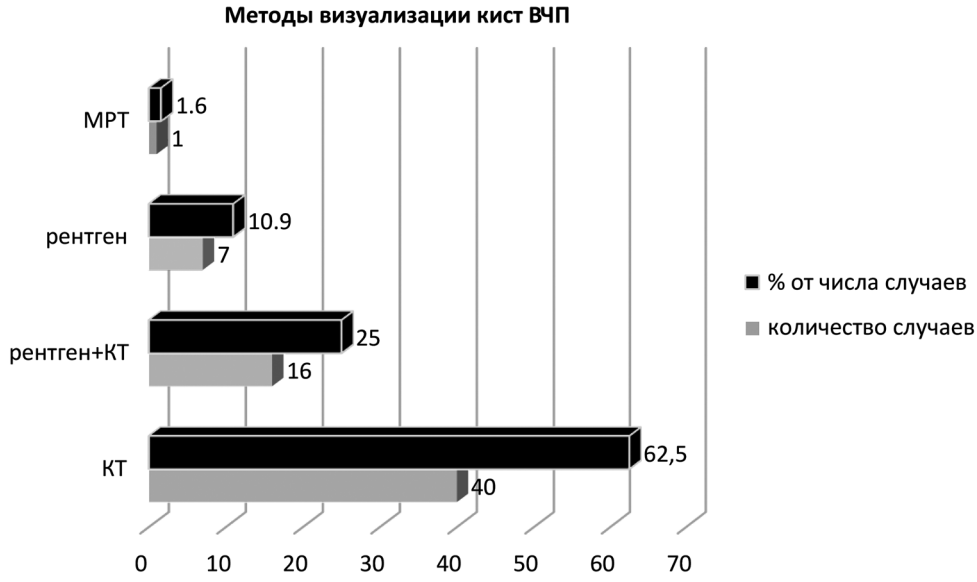


Рисунок 1. Методы визуализации кист ВЧП

роль в нарушении назальной аэродинамики могут играть явления вазомоторного ринита.

Предполагается, что наличие анатомических изменений остио-меатального комплекса является одним из возможных предрасполагающих факторов в развитии патологии ОНП, в том числе и в формировании кист ВЧП.

Данные проведенного эндоскопического исследования структур остио-меатального комплекса у пациентов с кистой ВЧП представлены в таблице 2.

Таблица 2. **Изменения остио-меатального комплекса у пациентов с кистой ВЧП**

Структуры остио-меатального комплекса	Количество пациентов с кистой ВЧП и изменениями структур остио-меатального комплекса	
	Абс.	%
Крючковидный отросток и решетчатый пузырек	20	31,2
Деформация средней носовой раковины	18	28,3
Булла средней носовой раковины	12	18,7
Нормальная архитектоника	14	21,8
ВСЕГО	64	100

Данные таблицы 2 свидетельствуют, что у большинства (78,2 %) пациентов (у 50 из 64) были выявлены изменения в области остио-меатального комплекса, влияющие на архитектонику полости носа и изменяющие аэродинамику потока воздуха в области пространства среднего носового хода, полулунной щели и соустья ВЧП. Наиболее часто были обнаружены глубокое расположение или чрезмерное развитие крючковидного отростка решетчатой кости и ее передних ячеек, в том числе решетчатого пузырька (31,2 %). Второй по частоте выявления была деформация средней носовой раковины с более латеральным (особенно переднего конца раковины), чем обычно, ее расположением (28,3 %). Реже обнаруживалась буллезная средняя носовая раковина (18,7 %). Вместе с тем у 14 пациентов (21,8 %) при риноэндоскопии изменений архитектоники полости носа обнаружено не было.

Обобщая данные риноэндоскопии, отметим, что у пациентов с кистой ВЧП наиболее часто имело место искривление перегородки носа (42,3 %), а также особенности строения крючковидного отростка и гипертрофия решетчатого пузырька (31,2 %). Полученные данные позволяют предположить, что изменения анатомии как перегородки носа, так и структур решетчатой кости (в области остио-меатального комплекса) могут рассматриваться как значимые факторы, предрасполагающие к образованию кисты в пазухе.

Выводы

1. Наиболее часто кисты верхнечелюстных пазух были выявлены у пациентов в возрасте 19–39 лет (75,0 %), чаще у женщин (59,4 %).

2. Острые верхнечелюстные синуситы, предшествующие возникновению кист в пазухе, были отмечены у 21,8 % пациентов.

3. Преобладающей жалобой у пациентов была головная боль (59,4 %), периодически возникающая на стороне локализации кисты.

4. Наиболее информативным методом диагностики кист верхнечелюстных пазух является компьютерная томография (87,5 %).

5. По данным эндоскопии полости носа у пациентов с кистой верхнечелюстной пазухи наиболее часто встречается искривление перегородки носа (42,2 %) и изменения структур остиомеатального комплекса (78,2 %).

Литература

1. *Гаджимирзаев*, Г. А. О ложных кистах околоносовых пазух (обзор литературы) / Г. А. Гаджимирзаев // Российская оториноларингология. – 2012. – № 4. – С. 132–141.

2. *Гюсан*, А. О. Эпидемиология кист верхнечелюстных пазух / А. О. Гюсан, А. Х. Ламкова // Российская ринология. – 2009. – № 2. – С. 28–31.

3. *Пискунов*, Г. З. Клиническая ринология / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов // Рук-во для врачей, 2-е изд. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 560 с.

4. *Гурьев*, И. С., Должиков А. А. Особенности патологии морфогенеза кист околоносовых пазух / И. С. Гурьев, А. А. Должиков // Российская ринология. – 2002. – № 2. – С. 53–54.

5. *Кадымова*, М. И. Кисты придаточных пазух носа / М. И. Кадымова. – М.: Медицина, 1972. – 128 с.

6. *Покровская*, Е. М. Клинико-диагностические особенности и методы лечения хронических кистозных синуситов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. М. Покровская. – Казань, 2003. – 14 с.

Reference

1. *Gadzhimirzaev*, G. A. O lozhnyh kistah okolonosovyh pazuh (obzor literatury) / G. A. Gadzhimirzaev // Rossijskaya otorinolaringologiya. – 2012. – № 4. – S. 132–141.

2. *Gyusan*, A. O. Epidemiologiya kist verhnechelyustnyh pazuh / A. O. Gyusan, A. H. Lamkova // Rossijskaya rinologiya. – 2009. – № 2. – S. 28–31.

3. *Piskunov*, G. Z. Klinicheskaya rinologiya / G. Z. Piskunov, S. Z. Piskunov // Ruk-vo dlya vrachej, 2-e izd. – M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2006. – 560 s.

4. *Gur'ev*, I. S., Dolzhikov A. A. Osobennosti patologii morfogeneza kist okolonosovyh pazuh / I. S. Gur'ev, A. A. Dolzhikov // Rossijskaya rinologiya. – 2002. – № 2. – S. 53–54.

5. *Kadymova*, M. I. Kisty pridatochnyh pazuh nosa / M. I. Kadymova. – M.: Medicina, 1972. – 128 s.

6. *Pokrovskaya*, E. M. Kliniko-diagnosticheskie osobennosti i metody lecheniya hronicheskih kistoznyh sinusitov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / E. M. Pokrovskaya. – Kazan', 2003. – 14 s.

Поступила 11.11.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.106

Е. М. Скрягина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СРОКАМИ АМБУЛАТОРНОГО И СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПОВ ЛЕЧЕНИЯ

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»

Доступ к своевременной диагностике и дружественным к пациенту схемам лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза является приоритетной задачей в борьбе с туберкулезом.

Цель работы – повысить эффективность лечения пациентов с туберкулезом в амбулаторных и стационарных условиях путем разработки нового порядка оказания противотуберкулезной помощи.

Материалы и методы исследования. *Объектом ретроспективного когортного исследования являлись 15617 пациентов с туберкулезом, проходившие лечение в период 2015–2019гг.*

Результаты и обсуждение. *Несмотря на ежегодное снижение общего количества регистрируемых случаев туберкулеза, структура случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью имеет неоднородную тенденцию. Отмечается сокращение доли случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди ранее леченых случаев и рост среди новых случаев. Отмечается рост доли случаев, успешно завершивших лечение во всех когортах пациентов.*

Заключение. *Основное количество потерь для последующего наблюдения регистрируется на амбулаторном этапе лечения, что связано с проблемами в формировании приверженности пациентов к лечению, а также с недостаточно качественным ведением и клинико-лабораторным отслеживанием нежелательных лекарственных явлений.*

Показатели эффективности функционирования коечного фонда для лечения пациентов с МЛУ-ТБ указывают на недостаточную эффективность работы коек.

Ключевые слова: *лекарственно-устойчивый туберкулез, амбулаторное и стационарное лечение, эффективность.*

A. M. Skrahina

THE EFFECTIVENESS OF TUBERCULOSIS TREATMENT IN PATIENTS WITH DIFFERENT TERMS OF OUTPATIENT AND INPATIENT STAGES OF TREATMENT

Access to timely diagnosis and patient-friendly drug-resistant TB treatment regimens is a priority in the fight against TB.

The aim of the work is to improve the efficiency of treatment of patients with tuberculosis in outpatient and inpatient settings by developing a new procedure for the provision of anti-tuberculosis care.

Materials and methods. *The object of a retrospective cohort study was 15617 patients with tuberculosis who underwent treatment in the period 2015–2019.*

Results and discussion. *Despite the annual decrease in the total number of reported cases of tuberculosis, the pattern of cases of multidrug-resistant tuberculosis has a heterogeneous trend. There has been a decrease in the proportion of MDR-TB cases among previously treated cases and an increase in new cases. There is an increase in the proportion of cases that successfully completed treatment in all patient cohorts.*

Conclusion. *The main number of losses for follow-up is recorded at the outpatient stage of treatment, which is associated with problems in the formation of patient adherence to treatment, as well as with insufficient quality management and clinical and laboratory tracking of adverse drug events.*

Bed efficiency indicators for the treatment of MDR-TB patients indicate insufficient bed efficiency.

Key words: *drug-resistant tuberculosis, outpatient and inpatient treatment, efficacy.*

Соблюдение пациентом схемы противотуберкулезной терапии является определяющим фактором успеха лечения и предотвращения лекарственной устойчивости. Тем не менее во многих странах, в том числе в Республике Беларусь, значительная часть пациентов с туберкулезом часто прерывает лечение по различным причинам [1]. Существующие схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза остаются сложными для пациентов, продолжительными по времени со многими нежелательными реакциями, которые могут потребовать адаптации к лечению [3, 6]. Доступ к своевременной диагностике и дружественным к пациенту схемам лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза по-прежнему являются приоритетными задачами в борьбе с туберкулезом [4].

В этой связи одной из основных задач противотуберкулезной службы является обеспечение мониторинга в течение терапии в целях соблюдения режима лечения, а также своевременного выявления и коррекции нежелательных лекарственных явлений. В 1990-х годах ВОЗ рекомендовала лечение под непосредственным наблюдением (DOTS), что позволило улучшить ведение пациентов с туберкулезом. Стратегия DOTS включает политическую и административную приверженность, выявление случаев заболевания, в первую очередь, с помощью микроскопического исследования мокроты пациентов, поступающих в медицинские учреждения, стандартизированной короткой курсовой химиотерапии, проводимой под непосредственным наблюдением, адекватного снабжения качественными лекарственными средствами и систематического мониторинга для каждого диагностированного пациента [2].

Тем не менее во многих исследованиях сообщается, что DOTS не всегда применяется для всех пациентов. В число причин отказа пациентов от следования стратегии DOTS входят стигма в отношении туберкулеза, невозможность обеспечить терапию сопутствующих заболеваний, наличие оного или нескольких неблагоприятных социально-обусловленных факторов. Также DOTS создает экономическое и социальное бремя для пациентов и медицинских учреждений.

На сегодняшний день, учитывая ограниченную обеспеченность ресурсами программ борьбы с туберкулезом, многие страны начали процесс трансформации от модели DOTS к интегрированной модели оказания помощи, включающей в себя расширенное предоставление услуг, в том числе инфекционной службы и первичной медико-санитарной помощи. Адаптируя услуги здравоохранения к различным нуждам пациентов, можно улучшить качество и эффективность обслуживания как с точки зрения пациента, так и системы здравоохранения. Программы, ориентированные на пациента, связаны с улучшением приверженности к лечению, улучшением результатов лечения и качества жизни пациентов с туберкулезом. Всемирная организация здравоохранения рекомендует интегрированный подход в качестве основы для мероприятий по борьбе с туберкулезом вместе с компонентами программ надзора за другими заболеваниями [5].

В Республике Беларусь в связи с процессом внедрения пациент-ориентированного подхода и пересмотра механизма финансирования противотуберкулезной службы проводятся определенные мероприятия по оказанию пациентам комплекса сочетанных услуг. Внедрена система видеоконтролируемого лечения, проводятся мероприятия по укреплению приверженности, в том числе финансируемые за счет средств государственного бюджета. В свою очередь, исходя из потребности противотуберкулезной службы, внедрения модели социального заказа, требуется разработка дополнительных подходов к оказанию медицинской и социальной помощи, ориентированной на пациента.

Цель работы: повысить эффективность лечения пациентов с туберкулезом в амбулаторных и стационарных условиях путем разработки нового порядка оказания противотуберкулезной помощи.

Материалы и методы

Объектом ретроспективного когортного исследования являлись пациенты с туберкулезом, проходившие стационарное и амбулаторное лечение туберкулеза в период 2015–2019 гг. (15 617 пациентов). Лекарственно-чувствительная форма туберкулеза была установлена у 9915 пациентов, множественно лекарственно-устойчивая – у 5702 пациентов. Из 15 617 пациентов окончательные результаты лечения были зарегистрированы у 13 274 пациентов.

Анализ эффективности лечения пациентов с туберкулезом проводился на основе данных государственного электронного регистра «Туберкулез», материалов, подготовленных по результатам проверок оказания противотуберкулезной помощи населению регионов Республики Беларусь, данных ведомственной статистической отчетности по туберкулезу. Статистическая обработка данных проведена с использованием программ MS Office Excel, Statistica, Origin.

Результаты и обсуждение

В последние годы отмечается положительная динамика заболеваемости туберкулезом в Республике Беларусь. Динамика количества случаев туберкулеза представлена на рисунке 1.

На рисунке 1 представлена динамика заболеваемости туберкулезом среди населения Республики Беларусь за 1999–2019 гг. в абсолютных числах.

Наблюдается снижение абсолютного количества выявленных случаев: в 2019 г. количество случаев составило 1758, что на 46,2 % ниже по сравнению с 2015 г. и на 59,5 % ниже по сравнению с 2010 г.

Несмотря на ежегодное снижение общего количества регистрируемых случаев туберкулеза, структура случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью имеет неоднородную тенденцию.

Доля случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза среди новых и ранее леченых случаев представлена на рисунке 2.

На рисунке 2 представлена доля случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза среди новых и ранее леченых случаев среди населения Республики Беларусь за 2011–2019 гг.

Отмечается сокращение доли случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди ранее леченых случаев (59,9 % в 2019 г. снижение по сравнению с 2015 г. (65,8 %) на 9,0 %) и рост доли случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди новых случаев (38,2 % в 2019 г. рост по сравнению с 2015 г. (34,3 %) на 11,4 %).

Изучена динамика результативности лечения среди когорт пациентов с туберкулезом в зависимости от модели лекарственной устойчивости (лекарственно-чувствительный туберкулез, МЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ), а также наличия коморбидной ВИЧ-инфекции (ВИЧ-ТБ).

На рисунке 3 представлены данные об эффективности лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Как видно из рисунка 3, эффективность лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом в период 2015–2019 гг. оставалась стабильно высокой, эффективность лечения увеличилась на 7,8 % (в 2015 г. доля случаев, успешно завершивших лечение, составляла

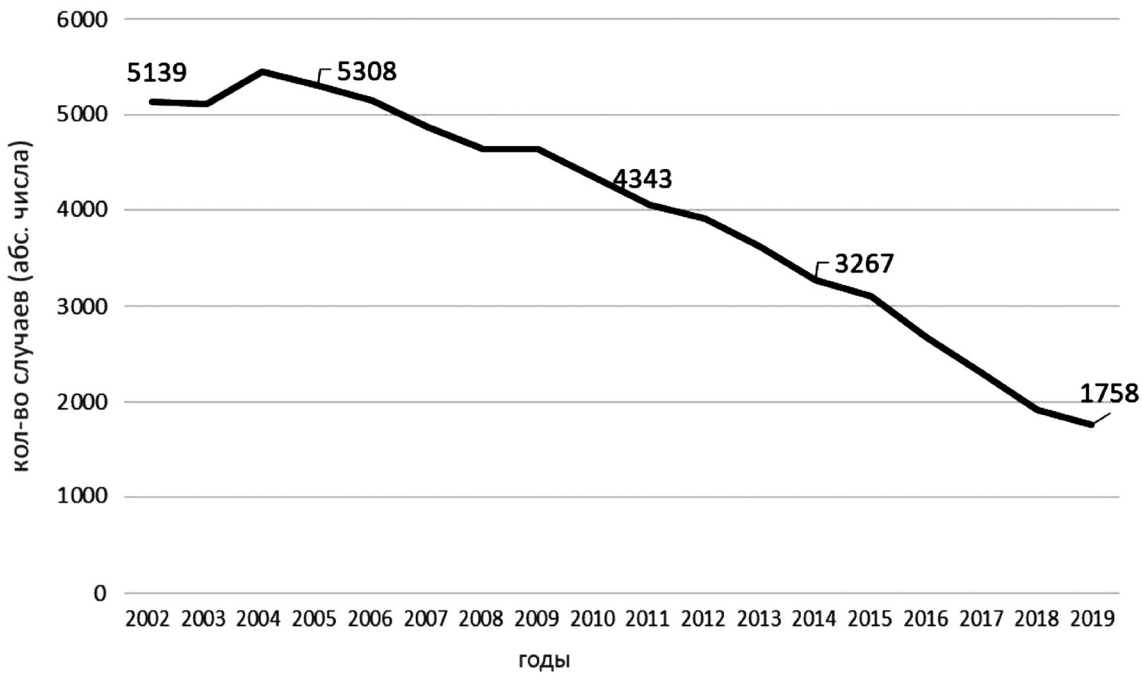


Рисунок 1. Динамика числа заболевших туберкулезом за 1999–2019 гг., Республика Беларусь (абсолютные числа)

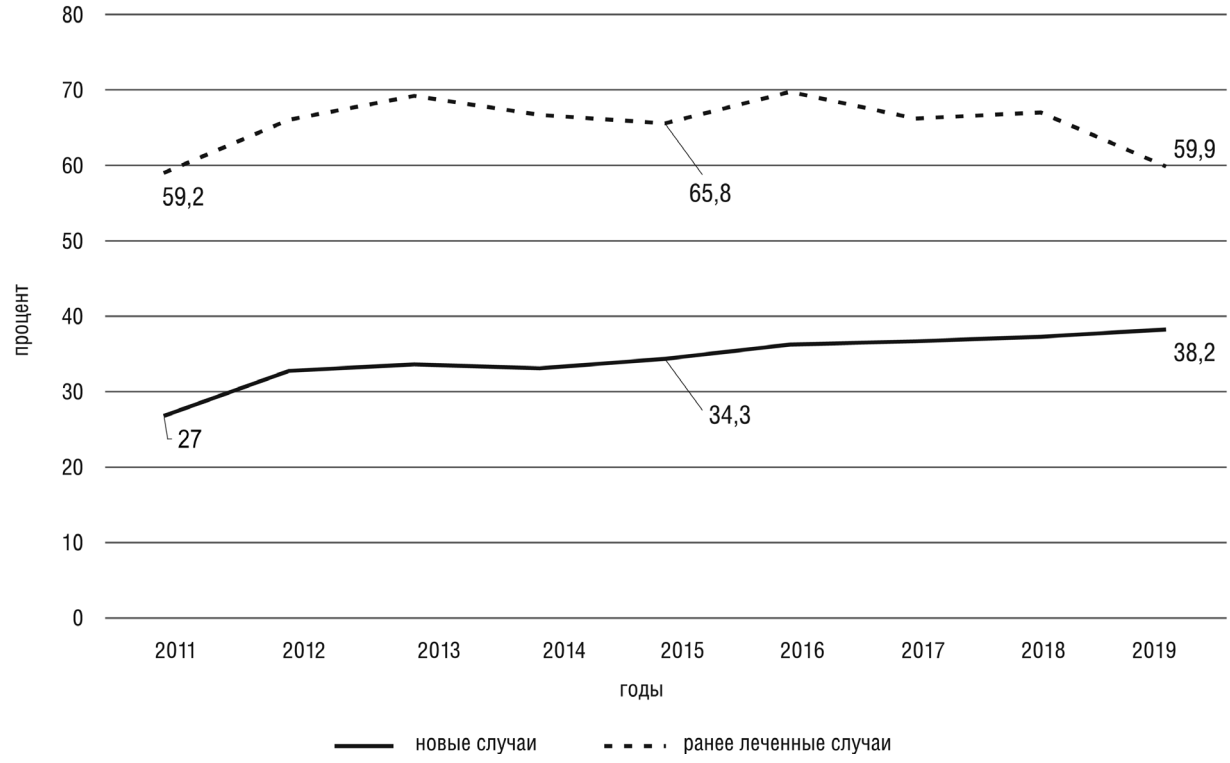


Рисунок 2. Доля случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза среди новых и ранее леченых случаев за 2011–2019 гг., Республика Беларусь, %

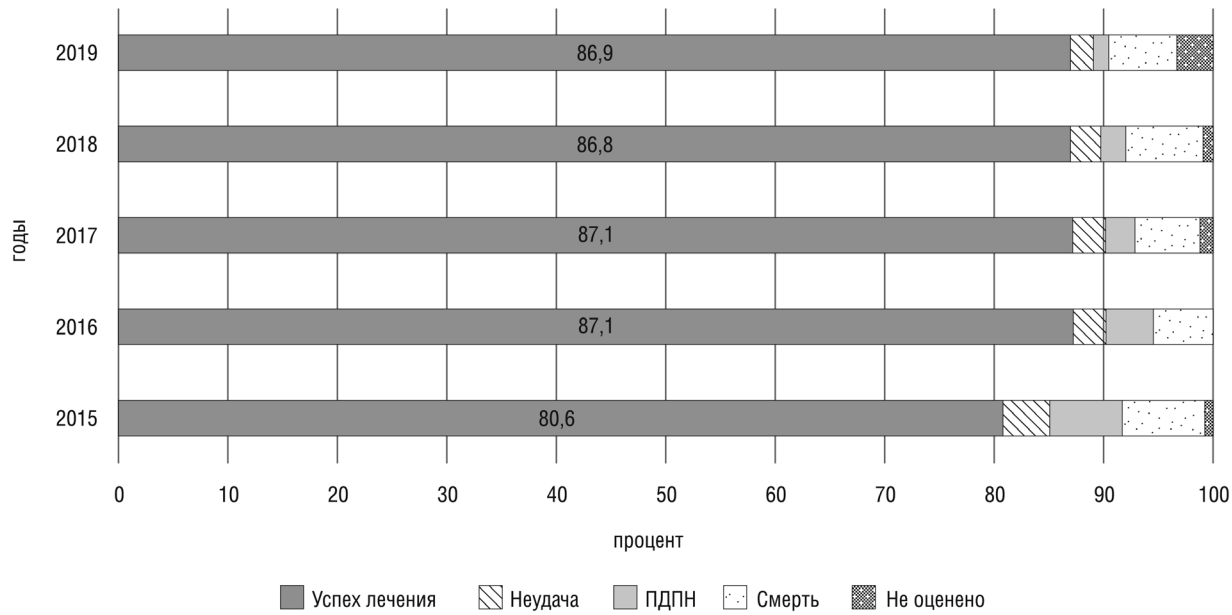


Рисунок 3. Эффективность лечения случаев лекарственно-чувствительного туберкулеза за 2015–2019гг., Республика Беларусь, %

80,6 %, в 2017 г. – 86,9 %). Доля случаев с исходами лечения «потеря для последующего наблюдения» (ПДПН) и «неудача в лечении» оставалась достаточно низкой – в 2019 г. 1,5 % и 2,0 % соответственно.

В отношении когорты пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом имеется необходимость раздельной оценки эффективности лечения по кортам МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

На рисунке 4 представлены данные об эффективности лечения пациентов с лекарственно-устойчивым (МЛУ-ТБ) туберкулезом.

Как видно из рисунка 4, при анализе когорты пациентов с МЛУ-ТБ в 2019 г. после 24 месяцев

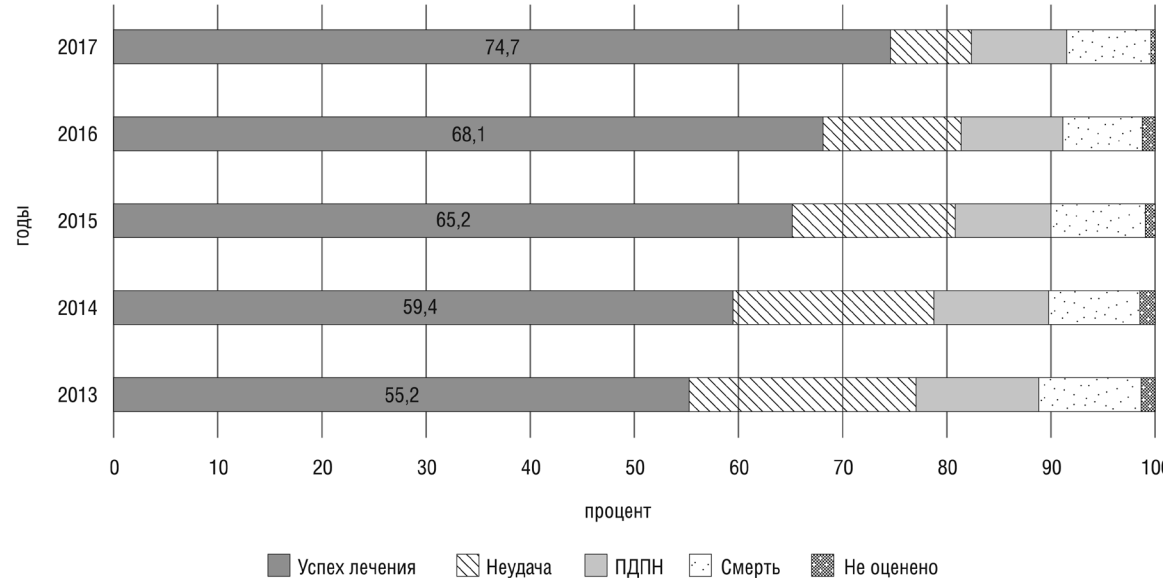


Рисунок 4. Эффективность лечения случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза за 2013–2017 гг., Республика Беларусь, %

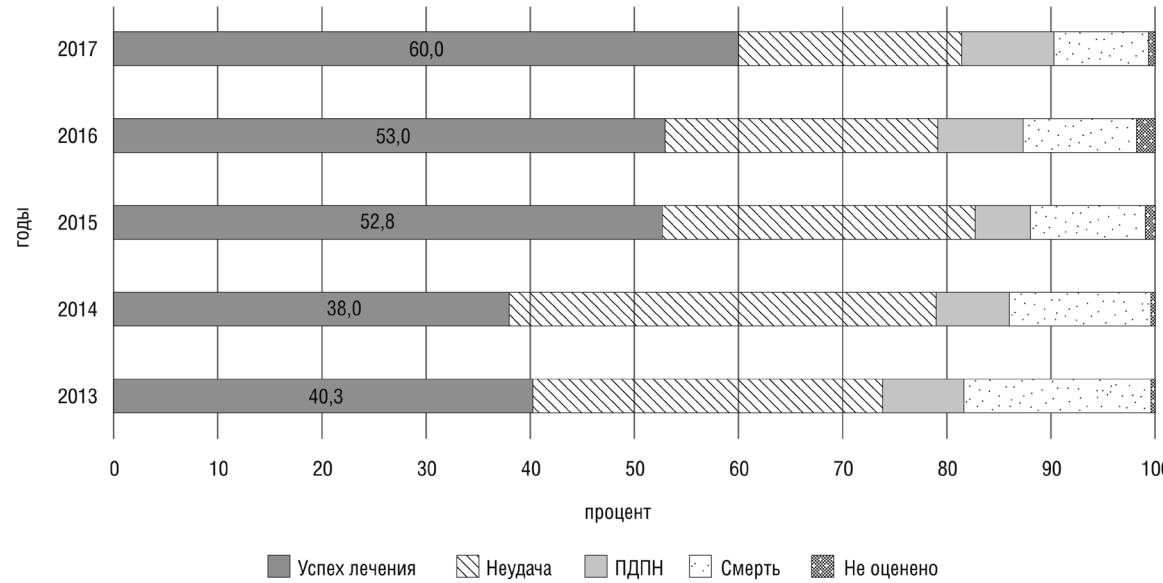


Рисунок 5. Эффективность лечения случаев широко лекарственно-устойчивого туберкулеза за 2013–2017 гг., Республика Беларусь, %

лечения, эффективность лечения пациентов, начавших лечение в 2017 г., увеличилась на 35,3 % (в 2015 г. доля случаев, успешно завершивших лечение, составляла 55,2 %, в 2017 г. – 74,7 %).

Доля случаев, зарегистрированных как «неудача в лечении» снизилась с 21,8 % в 2013 г. до 7,8 % в 2017 г. Доля случаев, зарегистрированных как «потеря для последующего наблюдения», оставалась на одном уровне: в 2013 г. зарегистрировано 11,8 %, в 2017 г. – 9,8 %.

На рисунке 5 представлены данные об эффективности лечения пациентов с широко лекарственно-устойчивым (ШЛУ-ТБ) туберкулезом.

Как видно из рисунка 5, при анализе когорты пациентов с ШЛУ-ТБ в 2019 г. после 24 месяцев лечения, эффективность лечения пациентов, начавших лечение в 2017 г., увеличилась на 49,1 % (в 2015 г. доля случаев, успешно завершивших лечение, составляла 40,3 %, в 2017 г. – 60,0 %). Доля случаев, зарегистрированных как «неудача в лечении» снизилась с 36,6 % в 2013 г. до 21,5 % в 2017 г.

Доля случаев, зарегистрированных как «потеря для последующего наблюдения», оставалась на одном уровне: в 2013 г. зарегистрировано 16,0 %, в 2017 г. – 15,5 %.

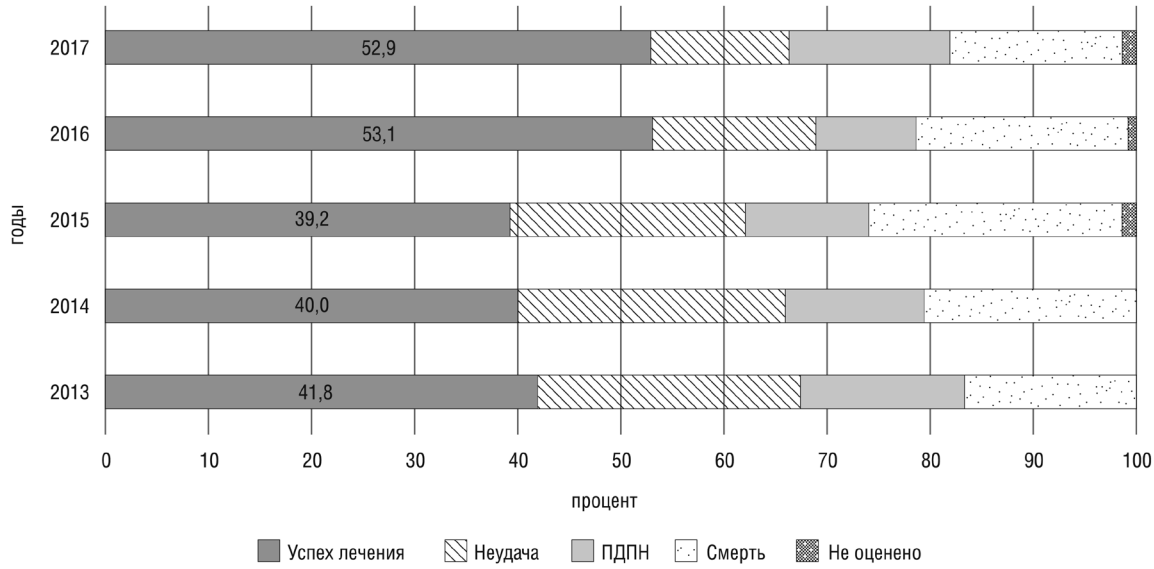


Рисунок 6. Эффективность лечения случаев М/ШЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией за 2013–2017 гг., Республика Беларусь, %

Как видно из рисунка 6, при анализе когорты пациентов с М/ШЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в 2019 г. после 24 месяцев лечения, эффективность лечения пациентов, начавших лечение в 2017 г., увеличилась на 26,5 % (в 2015 г. доля случаев, успешно завершивших лечение составляла 41,8 %, в 2017 г. – 52,9 %). Доля случаев, зарегистрированных как «неудача в лечении», снизилась с 25,5 % в 2013 г. до 13,5 % в 2017 г. Доля случаев, зарегистрированных как «потеря для последующего наблюдения», возросла с 7,9 % в 2013 г. до 8,8 % в 2017 г.

Дополнительно изучены результаты абациллирования пациентов с МЛУ-ТБ через 6 месяцев лечения как показатель промежуточного успеха лечения согласно критериям ВОЗ. Доля пациентов с МЛУ-ТБ абациллированных через 6 месяцев лечения увеличилась на 17,7 % (в 2015 г. доля абациллированных пациентов составляла 77,4 %, в 1 квартале 2019 г. – 91,1 %).

Таким образом, отмечается рост доли случаев, успешно завершивших лечение во всех когортах пациентов (лекарственно-чувствительный туберкулез, МЛУ-ТБ, ШЛУ-ТБ, М/ШЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией). Одновременно с этим снижается доля случаев, для которых окончательный исход лечения зарегистрирован как «неудача в лечении», однако в когортах пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ доля случаев с исходом «потеря для последующего наблюдения» оставалась на одинаковом уровне, в когорте М/ШЛУ-ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией отмечался рост данного показателя.

Эффективность функционирования коечного фонда противотуберкулезных организаций здравоохранения Республики Беларусь за период 2010–2019 гг. представлена в таблицах 1–2.

Как видно из таблицы 1, в период с 2010 по 2019 гг. отмечалось планомерное снижение количества развернутых коек в противотуберкулезных стационарах республики, общее число коек для лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания снизилось с 1983 коек в 2010 г. до 650 в 2019 г., т. е. на 67,2 %. За указанный период количество поступивших пациентов снизилось с 8990 в 2010 г. до 2656 в 2019 г. (на 70,5 %); количество выписанных пациентов снизилось с 8224 в 2010 г. до 2634 в 2019 г. (на 68,0 %). Количество койко-дней снизилось с 613 122 в 2010 г. до 135 335 в 2019 г., т. е. на 77,9 %. Работа фтизиатрической койки для лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания снизилась с 309,2 в 2010 г. до 208 в 2019 г. – на 32,7 %. Средняя длительность стационарного лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания снизилась с 69,4 дней в 2010 г. до 50,7 в 2019 г. – на 26,9 %. Оборот койки снизился с 4,5 в 2010 г. до 4,1 в 2019 г. – на 8,9 %.

Как видно из таблицы 2, в период с 2010 по 2019 гг. отмечалось увеличение количества развернутых коек в противотуберкулезных

Таблица 1. **Эффективность функционирования коечного фонда противотуберкулезных организаций здравоохранения Республики Беларусь за период 2010–2019 гг. для лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом органов дыхания**

Год	Число коек на конец отчетного периода, единиц	Поступило, человек	Выписано, человек	Умерло, человек	Проведено койко-дней, человек	Занятость койки (дней в году)	Длительность лечения, дней	Оборот койки
2010	1983	8990	8224	447	613122	309,2	69,4	4,5
2011	1642	7331	7813	335	299579	182,4	38,7	4,7
2012	1195	5920	5599	200	295600	247,4	50,4	4,9
2013	973	5368	4880	167	148189	152,3	28,5	5,4
2014	1144	5006	4639	132	298900	261,3	61,1	4,3
2015	1044	5055	4853	121	246193	235,8	49,1	4,8
2016	1033	5028	4640	111	255278	247,1	52,2	4,7
2017	998	4800	4550	126	238548	239,0	50,3	4,7
2018	784	4196	4005	87	190444	242,9	46,0	5,3
2019	650	2656	2634	44	135335	208	50,7	4,1

Таблица 2. **Эффективность работы коечного фонда противотуберкулезных организаций здравоохранения Республики Беларусь за период 2010–2019 гг. для лечения пациентов с МЛУ-ТБ органов дыхания**

Год	Число коек на конец отчетного периода, единиц	Поступило, человек	Выписано, человек	Умерло, человек	Проведено койко-дней, человек	Занятость койки (дней в году)	Длительность лечения, дней	Оборот койки
2010	930	1976	2181	205	324 446	348,9	148,8	2,3
2011	1559	3127	3205	220	476 061	305,4	145,3	2,1
2012	1763	3151	3220	215	491 554	278,8	149,3	1,9
2013	1930	3030	3447	176	510 204	264,4	153,4	1,7
2014	1600	2269	2522	135	396 153	247,6	160,8	1,5
2015	1635	2575	2604	114	436 873	267,2	165,1	1,6
2016	1500	2072	2297	93	368 352	245,6	165,1	1,5
2017	1420	1873	2131	88	351 585	247,6	171,8	1,4
2018	1105	1694	1873	71	298 306	270,0	164,0	1,6
2019	1360	1460	1750	93	287 713	211,6	174,2	1,2

стационарах республики, общее число коек для лечения пациентов с МЛУ-ТБ органов дыхания увеличилось с 930 коек в 2010 г. до 1360 в 2019 г., т. е. на 46,2 %. За указанный период количество поступивших пациентов снизилось с 1976 в 2010 г. до 1460 в 2019 г. (на 26,1 %); количество выписанных пациентов снизилось с 2181 в 2010 г. до 1750 в 2019 г. (на 19,8 %). Количество койко-дней снизилось с 324 446 в 2010 г. до 287 713 в 2019 г., т. е. на 11,3 %. Работа фтизиатрической койки для лечения пациентов с МЛУ-ТБ органов дыхания снизилась с 348,9 в 2010 г. до 211,6 в 2019 г. – на 39,4 %. Средняя длительность стационарного лечения пациентов с МЛУ-ТБ органов дыхания увеличилась с 148,8 дней в 2010 г. до 174,2 в 2019 г. – на 17,1 %. Оборот койки снизился с 2,3 в 2010 г. до 1,2 в 2019 г. – на 47,8 %.

Таким образом, происходило планомерное снижение количества развернутых коек для лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом в противотуберкулезных стационарах республики, и увеличение количества коек для лечения пациентов с МЛУ-ТБ. Показатели эффективности функционирования койки для лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом коррелировали с мощностью коечного фонда, что указывает на эффективное использование таких коек. Показатели эффективности функционирования койки для лечения пациентов с МЛУ-ТБ (снижение занятости койки на 39,4 %, увеличение средней длительности стационарного лечения на 17,1 %) указывают на недостаточную эффективность работы коек. В связи с вышеизложенным, требует внимания вопрос повышения эффективности стационарного лечения пациентов с МЛУ-ТБ, как за счет сокращения неэффективных коек, так и за счет более широкого внедрения стационар-замещающих технологий и амбулаторного лечения.

Заключение. Установлено, что за период 2015–2019 гг. наблюдалась положительная динамика эффективности лечения пациентов с туберкулезом в различных когортах:

лекарственно-чувствительного туберкулеза – эффективность лечения увеличилась на 7,8 % (в 2015 г. доля случаев, успешно завершивших лечение составляла 80,6 %, в 2017 г. – 86,9 %);

лекарственно-устойчивого (МЛУ-ТБ) туберкулеза – эффективность лечения увеличилась на 35,3 % (в 2015 г. доля случаев, успешно завершивших лечение составляла 55,2 %, в 2017 г. – 74,7 %);

лекарственно-устойчивого (ШЛУ-ТБ) туберкулеза – эффективность лечения увеличилась на 49,1 % (в 2015 г. доля случаев, успешно завершивших лечение, составляла 40,3 %, в 2017 г. – 60,0 %).

Доля пациентов с МЛУ-ТБ абациллированных через 6 месяцев лечения увеличилась на 17,7 % (в 2015 г. доля абациллированных пациентов составляла 77,4 %, в 1 квартале 2019 г. – 91,1 %).

Установлено, что основное количество потерь для последующего регистрируется на амбулаторном этапе лечения, что связано с проблемами в формировании приверженности пациентов к лечению, а также с недостаточно качественным ведением и клинико-лабораторным отслеживанием нежелательных лекарственных явлений.

Показатели эффективности функционирования коечного фонда для лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом коррелировали с мощностью коечного фонда, что указывает на эффективное использование таких коек. Показатели эффективности функционирования коечного фонда для лечения пациентов с МЛУ-ТБ (снижение занятости койки на 39,4 %, увеличение средней длительности стационарного лечения на 17,1 %) указывают на недостаточную эффективность работы коек.

Литература

1. *Гуревич*, Г. Л., Жилевич Л. А., Скрягина Е. М., Астровко А. П., Дубровский А. С. Программно-целевой подход при планировании противотуберкулезных мероприятий и основные направления деятельности противотуберкулезной службы // Мультирезистентный туберкулез: новые научные достижения и их практическое применение. – Минск, 2016. – С. 24–30.

2. *Davis*, J. Lucian. Bringing patient-centered tuberculosis diagnosis into the light of day // BMC Medicine. – 2017. – Vol. 15. – P. 219. doi: 10.1186/s12916-017-0992-4.

3. *Migliori*, G. B., Sotgiu G., Rosales-Klintz S. et al. ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 51(5). pii: 1702678. doi: 10.1183/13993003.02678-2017. Print 2018 May.

4. *Pedrazzoli*, D., Borghi J., Viney K. et al. Measuring the economic burden for TB pa-tients in the End TB Strategy and Universal Health Coverage frameworks // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2019. – Vol. 23(1). – P. 5–11. doi: 10.5588/ijtld.18.0318.

5. *Verdecchia*, M. Model of care and risk factors for poor outcomes in patients on multi-drug resistant tuberculosis treatment at two facilities in formerly Swaziland // PLoS ONE. – Vol. 13(10). – P. e0205601. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205601.

6. *Walker*, I. F., Khanal S., Hicks J. P. et al. Implementation of a psychosocial support package for people receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Nepal: A feasibility and acceptability study // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(7). – P. e0201163. doi: 10.1371/journal.pone.0201163.eCollection 2018.

References

1. *Gurevich*, G. L., ZHilevich L. A., Skryagina E. M., Astrovko A. P., Dubrovskij A. S. Programmno-celevoj podhod pri planirovanii protivotuberkuleznyh meropriyatij i osnovnye napravleniya deyatel'nosti protivotuberkuleznoj sluzhby // Mul'tirezistentnyj tuberkulez: novye nauchnye dostizheniya i ih prakticheskoe primenenie. – Minsk, 2016. – S. 24–30.

2. *Davis*, J. Lucian. Bringing patient-centered tuberculosis diagnosis into the light of day // BMC Medicine. – 2017. – Vol. 15. – P. 219. doi: 10.1186/s12916-017-0992-4.

3. *Migliori*, G. B., Sotgiu G., Rosales-Klintz S. et al. / ERS/ECDC Statement: European Union standards for tuberculosis care, 2017 update // Eur. Respir. J. – 2018. – Vol. 51(5). pii: 1702678. doi: 10.1183/13993003.02678-2017. Print 2018 May.

4. *Pedrazzoli*, D., Borghi J., Viney K. et al. Measuring the economic burden for TB pa-tients in the End TB Strategy and Universal Health Coverage frameworks // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2019. – Vol. 23(1). – P. 5–11. doi: 10.5588/ijtld.18.0318.

5. *Verdecchia*, M. Model of care and risk factors for poor outcomes in patients on multi-drug resistant tuberculosis treatment at two facilities in formerly Swaziland // PLoS ONE. – Vol. 13(10). – P. e0205601. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205601.

6. *Walker*, I. F., Khanal S., Hicks J. P. et al. Implementation of a psychosocial support package for people receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis in Nepal: A feasibility and acceptability study // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(7). – P. e0201163. doi: 10.1371/journal.pone.0201163.eCollection2018.

Поступила 15.11.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.114

А. А. Татур[1], А. И. Протасевич[1], А. В. Пландовский[1], А. И. Росс[2], М. А. Куптель[2], М. Н. Попов[2]

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТА С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,[1]
УЗ «10-я городская клиническая больница»[2]

Послеоперационный передний гнойный медиастинит является самым грозным осложнением трансплантации сердца и сопровождается высокой летальностью. Представлен анализ диагностики и успешного лечения послеоперационного переднего гнойного медиастинита и множественных экстрамедиастинальных инфекционных осложнений после трансплантации сердца у пациента с новой коронавирусной инфекцией с применением терапии отрицательным давлением и комбинированной оментомиопластики пострезекционного дефекта грудной стенки.

Ключевые слова: *трансплантация сердца, медиастинит, терапия ран отрицательным давлением, оментопластика, миопластика, новая коронавирусная инфекция.*

A. A. Tatur, A. I. Protasevich, A. V. Pladovski, A. I. Ross, M. A. Kuptel, M. N. Popov

DIAGNOSTIC AND TREATMENT FOR SEPTIC COMPLICATIONS IN PATIENT AFTER HEART TRANSPLANTATION WITH NOVEL CORONOVIRUS INFECTION

Postoperative septic anterior mediastinitis is the most dangerous complication after heart transplantation which is associated with high lethality. An analysis of diagnostic and successful treatment for postoperative mediastinitis and multiple septic complications after heart transplantation in patient with novel coronaviruses infection is presented. Treatment includes using topical negative pressure wound therapy and combined omentomyoplasty for closure of postresectional chest wall defect.

Key words: *heart transplantation, mediastinitis, negative pressure wound therapy, omentoplasty, myoplasty, novel coronavirus infection.*

Ортотопическая трансплантация сердца (ОТС) является признанным методом лечения пациентов с сердечной недостаточностью в терминальной стадии. Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) на протяжении посттрансплантационного периода жизни реципиента, предупреждая развитие реакции отторжения, нарушает противоинфекционный иммунитет и увеличивает риск развития различных инфекционно-септических осложнений, частота которых в течение первого года после пересадки достигает 65 % [1, 2]. Наиболее грозным инфекционным осложнением в кардиохирургии является передний послеоперационный медиастинит (ПОМ), частота которого варьирует от 0,3 до 6,9 %, и который сопровождается летальностью 10–25 % [3–5]. У пациентов после ОТС частота ПОМ выше и варьирует от 6,5 до 8,8 %, а летальность при этом достигает 18–41,7 % [2–4, 6, 7]. Развитие инфекционных осложнений после ОТС связано с наличием у кардиохирургических пациентов исходного иммунодефицита, выраженных гипоксемии и метаболических расстройств, которые значительно снижают порог интраоперационной бактериальной контаминации. Риск первичного инфицирования средостения уве-

личивается вследствие длительности операции, использования искусственного кровообращения в течение более трех часов, электрокоагуляции, массивной кровопотери. В раннем послеоперационном периоде возникновению гнойного ПОМ способствуют длительное нахождение в отделении реанимации, респираторная поддержка, неадекватное дренирование средостения и перикарда, выполнение рестернотомии, нестабильность грудины и массивная стартовая ИСТ. В настоящее время у пациентов с ПОМ после трансплантации сердца отсутствует общепризнанная лечебная тактика, касающаяся оптимальных сроков выполнения повторных вмешательств и их объема. Большинство авторов считают, что лечение ПОМ после ОТС, как и после кардиохирургических вмешательств, требует этапного подхода, включающего в гнойно-некротическую стадию дебридмент, терапию отрицательным давлением и (или) активное дренирование средостения с последующим выполнением заключительного резекционно-пластического вмешательства. Выбор оптимального способа пластики пострезекционного дефекта передней грудной стенки также остается сложной задачей и зависит от общего состояния пациента, распространенности медиастинита и остеомиелита грудины, традиций клиники и опыта хирурга [2, 3, 8]. В настоящее время абсолютно неизученными являются особенности протекания ПОМ у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (SARS-Cov-2). Считается, что реципиенты сердца с COVID-19, вынужденные получать ИСТ, являются группой с потенциально высоким риском развития различных инфекционных осложнений. Установлено, что они имеют более высокие показатели частоты госпитализаций, длительности лечения и летальности [9]. Но имеются лишь единичные публикации описаний клинических случаев ПОМ после ОТС на фоне новой коронавирусной инфекции [5, 9]. В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных успешному лечению гнойного ПОМ в сочетании с экстрамедиастинальными гнойно-септическими осложнениями на фоне новой коронавирусной инфекции в раннем послеоперационном периоде у пациента после ОТС.

Цель исследования – анализ результатов диагностики и лечения интра- и экстрамедиастинальных гнойно-септических осложнений после ОТС у пациента с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы

В период с 2011 по 2021 года в Республиканском центре торакальной хирургии (РЦТХ) на базе гнойного торакального отделения УЗ «10-я ГКБ» г. Минска находилось на лечении 245 пациентов с передним гнойным ПОМ после трансстернальных кардиохирургических вмешательств, из которых у 6 – после ОТС. 5 пациентов находились на лечении в РЦТХ до пандемии новой коронавирусной инфекции, а шестой был переведен из кардиохирургической клиники с множественными гнойно-септическими осложнениями, развившимися на фоне SARS-Cov-2. Диагностическая программа включала клиническое, лабораторное и КТ-обследование с контролем маркеров тяжести воспалительного процесса в процессе посиндромной интенсивной терапии и персонифицированного этапного хирургического лечения.

Результаты и обсуждение

В структуре трансстернальных кардиохирургических вмешательств, осложненных развитием переднего гнойного ПОМ, в РЦТХ превалировали пациенты после реваскуляризации миокарда (127; 52 %). У 25 пациентов было выполнено изолированное протезирование клапанов сердца (10,2 %), у 87 – сочетанные кардиохирургические операции (35,5 %), а у 6 – ОТС (2,4 %). У 70 % пациентов «факторами риска» развития стернально-медиастинальной инфекции явились сахарный диабет, ожирение и хроническая обструктивная болезнь легких. Такие интра- и послеоперационные факторы риска, как ургентный оперативный статус, искусственное кровообращение, необходимость рестернотомии, выявлены у 30 % пациентов. В РЦТХ, как и в большинстве клиник [2, 8], применяется комплексный подход к лечению переднего гнойного ПОМ и остеомиелита грудины. С 2014 г. у 208 пациентов (85 %), включая 5 после ОТС, использовали технологию терапии ран отрицательным давлением (ТРОД). Заключительный резекционно-пластический этап хирургического лечения, проведенный у 227 пациен-

тов (93 %), включал резекцию деструктивно-измененных участков грудины в объеме от окончатой до субтотально-тотальной и бипекторальную пластику пострезекционных дефектов грудной стенки. Общая летальность составила 15,6 %, а послеоперационная – 8,9 %. Из 6 пациентов после ОТС в сроки от 2 до 12 суток после их перевода из кардиохирургической клиники умерло 4 (66,7 %) от сепсиса и полиорганной недостаточности (3) и острого отторжения сердечного трансплантата (1). Успешный заключительный этап выполнен 2 пациентам, включая последнего с развитием множественных интра- и экстрамедиастинальных инфекционных осложнений на фоне новой коронавирусной инфекции, клиническое наблюдение которого мы приводим.

Пациенту Х., 49 лет, в анамнезе которого были инфаркт миокарда (2009) и АКШ, МКШ на работающем сердце (2010), 13.09.2020 г. в кардиохирургической клинике была выполнена ОТС по поводу ишемической кардиомиопатии с относительной недостаточностью МК 2–3 ст., ХСН по NYHA IV. Через 3 часа после ОТС в связи с тромбозом общей бедренной и наружной подвздошной артерий справа выполнены тромбэктомия с восстановлением магистрального кровотока и антеролатеральная фасциотомия в верхней трети правой голени. После ОТС в соответствии с протоколом назначена медикаментозная терапия, включающая и трехкомпонентную (такролимус, микофенолата мофетил, преднизолон) ИСТ. 17.09.2020 у пациента были диагностированы двусторонняя пневмония и плеврит, а при посеве крови получен рост Klebsiella pneumoniae. Посев раневого отделяемого был стерильным. На 5-е сутки после ОТС в связи с развитием серозно-фибринозного медиастинита и перикардита произведено дополнительное субксифоидальное дренирование переднего средостения и пациент на реанимобиле был переведен в реанимационное отделение нашей клиники. При поступлении 18.09.2020 общее состояние пациента тяжелое, в сознании, адинамичен. Жалобы на одышку, повышенную температуру тела и боли в области послеоперационных ран. Частота дыхания – 22/мин, сердечных сокращений – 110/мин. Артериальное давление – 105/60 мм рт. ст. SpO2 – 90–92 % (увлажненный кислород 10 л/мин), температура – 37,6 °С. Мочеиспускание по катетеру в адекватном объеме. При пальпации – умеренная подвижность створок грудины. Пульсация на артериях обеих ног сохранена, отек правой голени в зоне фасциотомии. По двум дренажам из средостения и перикарда – до 50 мл серозно-геморрагического отделяемого. При исследовании крови: умеренный лейкоцитоз (14×10^9/л) с палочкоядерным сдвигом нейтрофилов до 10 %, повышение уровней прокальцитонина (8,98 нг/мл) и С-реактивного белка (423,3 мг/л), анемия (Hb-88 г/л) и тромбоцитопения (139×10^9/л). При исследовании сыворотки крови выявлены гипопротеинемия (50,5 г/л), повышение уровней креатинина (242,8 мкмол/л) и мочевины (17,7 ммоль/л), гипертрансфераземия (АСТ – 314 Ед/л, АЛТ – 237 Ед/л). На 9-е сутки после ОТС выявлен рост Klebsiella pneumoniae, чувствительной только к колистину, при бактериологическом исследовании раневого отделяемого и крови (забор от 18.09.2020). По поводу клебсиельного сепсиса пациенту на фоне ИСТ проводились массивная АБТ (колистин, тейкопланин, доренем) и лечение, направленное на восстановление тканевой перфузии, купирование полиорганной недостаточности, профилактику тромбообразования, нутритивную поддержку. На 10-е сутки после перевода (28.09.2020) по результатам ПЦР была верифицирована новая коронавирусная инфекция COVID-19. При КТ ОГК выявлены: диастаз створок грудины 4–5 мм на уровне рукоятки, верхней и средней трети грудины и 6–8 мм на уровне нижней трети грудины (рисунок 1, *а*); множественные жидкостные скопления от 25×50 до 27×80 мм с пузырьками воздуха преманубриально, в передне-верхнем средостении, в полости перикарда (рисунок 1, *б*), а в задних базальных сегментах обоих легких – множественные линейные участки консолидации легочной ткани, характерные для SARSCov-2 пневмонии (рисунок 1, *в*). Под внутривенным наркозом сняты кожные швы в верхней трети послеоперационной раны. Выделилось небольшое количество мутного отделяемого с фибрином, промыты медиастинальные дренажи. Учитывая тяжесть состояния пациента, обусловленное сепсисом на фоне манифестации SARSCov-2,

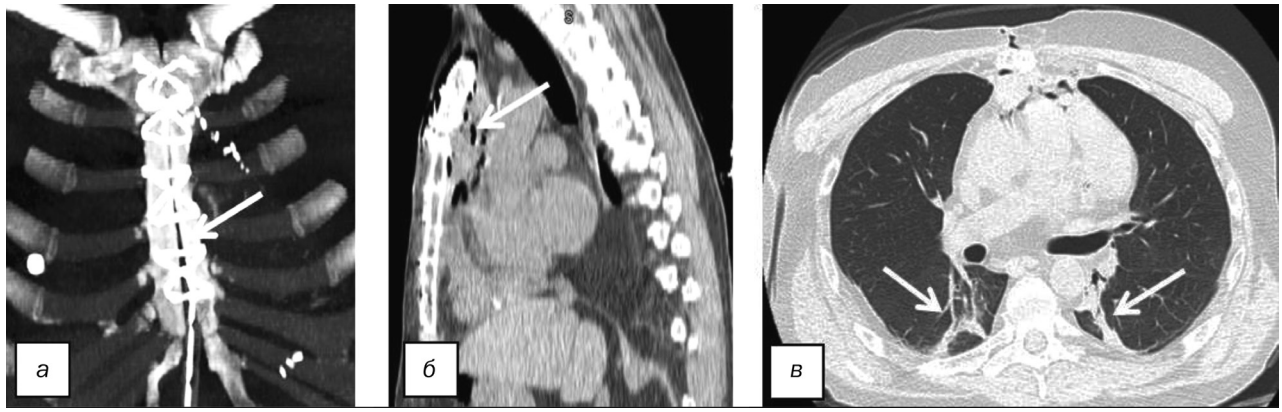


Рисунок 1. КТ ОГК пациента Х. на 15-е сутки после ОТС: *а* – 3D реконструкция грудной клетки – диастаз между створками грудины (белая стрелка); *б* – жидкостные скопления в передне-верхнем средостении (белая стрелка) в сагиттальной проекции; *в* – участки консолидации задне-базальных сегментов обоих легких (белые стрелки)

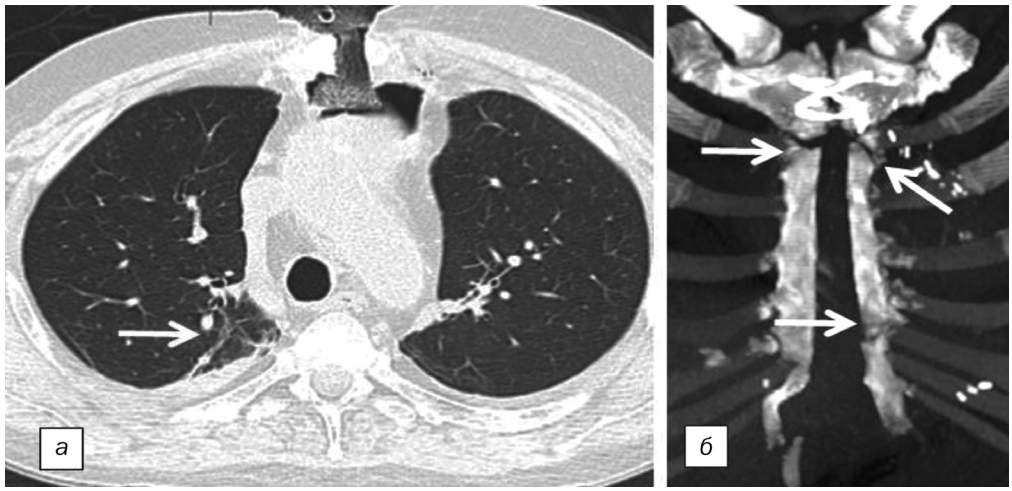


Рисунок 2. КТ ОГК пациента Х. 26.10.2020: *а* – субсолидные уплотнения по типу матового стекла в S2 правого легкого (белая стрелка); *б* – 3D-реконструкция: деструкция манубриально-грудинного синхондроза, хондропериходрит 2-х ребер, поперечный перелом левой створки грудины и ее деструкция в области 6 и 7 грудино-реберных суставов (белые стрелки)

удовлетворительного функционирования медиастинальных дренажей решено продолжить интенсивную посиндромную терапию с фракционным промыванием дренажей.

02.10.2020 состояние пациента стабилизировалось. На 19-е сутки после ОТС и 4-е после развития SARS-COV2 в условиях операционной сняты оставшиеся кожные швы: диастаз створок грудины до 7–8 мм за счет прорезывания швов. В переднее средостение введен микроирригатор для инсталляции антисептиков и на пресстернальную рану наложена вакуум-ассистированная повязка. ТРОД проводили аппаратом WaterLily в непрерывном режиме с уровнем отрицательного давления 75–120 мм рт. ст. со сменой повязок через 2–4 суток. На фоне ТРОД отмечена положительная клинико-лабораторная динамика со снижением уровня С-реактивного белка до 14,4 мг/л, прокальцитонина до 0,57 нг/мл. При бактериологическом исследовании раневого экссудата из средостения (12.10.2020) сохранялся рост полирезистентного штамма Klebsiella pneumoniae, а трехкратный посев крови был стерилен. 15.10.2020 при 4-й смене вакуум-ассистированной повязки со створок грудины сняты металлические швы, выполнена некрсеквестрэтомия и пористая губка в виде «сэндвича» установлена в переднее средостение и мягкие ткани с дренажом в центре с продолжением ТРОД в прежнем режиме. При КТ ОГК на 43 сутки после ОТС: в задних базальных сегментах легких определяются множественные линейные участки консолидации, а также субсолидные очаговые уплотнения по типу «мато-

вого стекла» в верхней доле правого легкого, а в перикарде – небольшое количество неоднородного содержимого (рисунок 2, *а*); имеется значительный дефект между створками грудины, хондропериходрит 2-х ребер, поперечный перелом левой створки грудины с хондритом 6–7 ребер (рисунок 2, *б*).

28.10.2020 в зоне выполненной 13.09.20 фасциотомии на правой голени появились признаки гнойного воспаления. Выполнено вскрытие (до 250 мл гноя; рост Pseudomonas aeruginosa, 10^6 КОЕ/г, чувствительной к амикацину и полимиксину) и открытое дренирование субфасциальной флегмоны голени. 11.11.2020 на фоне АБТ у пациента появились жалобы на острые боли в мошонке. При осмотре мошонка увеличена в размерах больше справа и резко болезненная при пальпации. При УЗИ: увеличение правого яичка и его придатка, наличие отека оболочек и снижение эхогенности. 12.11.2020 консилиум с участием врача-уролога: ввиду отсутствия эффекта от АБТ и с учетом опыта урологической клиники и данных [6], рекомендована и с согласия пациента выполнена орхэпидидимэктомия справа. Макроскопически: удаленное яичко с придатком грязно-серого цвета с бурыми гнойными очагами, микроскопически – острый гнойный орхоэпидимит. 24.11.2020, т. е. на 72-е сутки после ОТС после заполнения ран переднего средостения грануляционной тканью, разрешения полиорганной недостаточности и вирусной пневмонии и с учетом результатов КТ пациент в плановом порядке был оперирован. Резекционный этап включал удаление верхней трети обеих створок грудины и нижнего края рукоятки с передними отрезками 2-х ребер, нижней трети левой створки грудины, передних отрезков 6, 7 ребер слева и мечевидного отростка (рисунок 3, *а*). Из верхнесрединного лапаротомного доступа на правых желудочно-сальниковых сосудах мобилизован лоскут большого сальника, который проведен в переднее средостение и фиксирован к рубцовым тканям над рукояткой грудины и к стернальной части диафрагмы (рисунок 3, *б*). Произведена реманубрио- и рестернорафия монофиламентными нерассасывающимися швами (рукоятка – 2, тело грудины – 4) с восстановлением каркасности грудной клетки, миопластика проксимального пострезекционного дефекта грудной стенки мобилизованным лоскутом правой большой грудной мышцы. Каудальный дефект грудной стенки устранен за счет большого сальника и проксимального конца левой прямой мышцей живота (рисунок 3, *в*). Активное дренирование перикарда, зоны перемещенных мышечных лоскутов и подкожной клетчатки. Длительность вмешательства – 240 минут, объем кровопотери – 200 мл. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений,

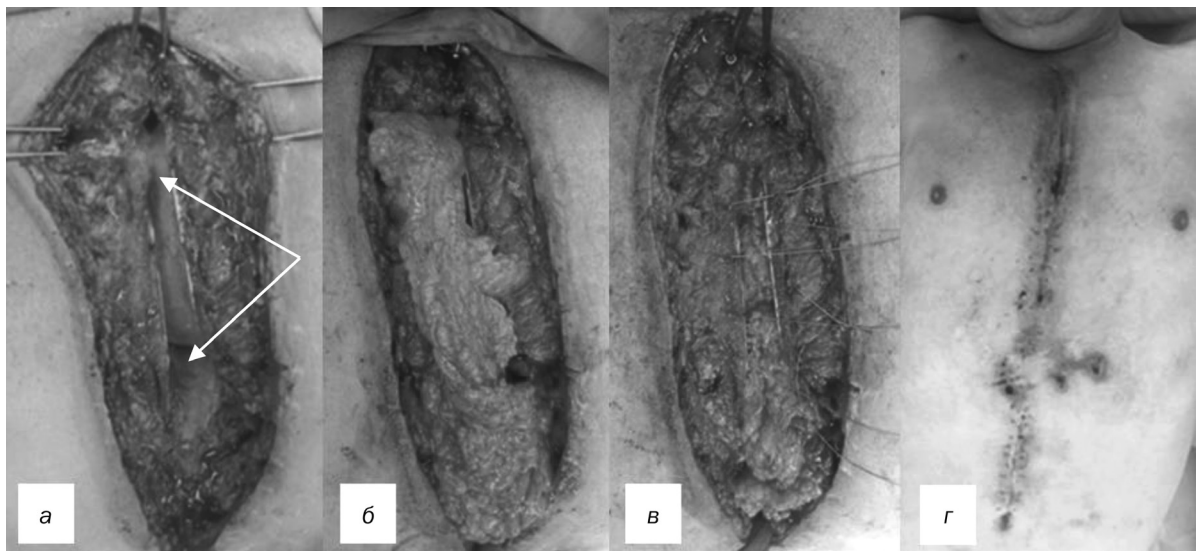


Рисунок 3. Резекционный и пластический этапы хирургического лечения: *а* – вид раны после резекции грудины, передних отрезков 2-х ребер с обеих сторон, резекции передних отрезков 6, 7 ребер слева; белые стрелки – между створок грудины сердце и перикард; *б* – лоскут большого сальника, перемещенный в переднее средостение; *в* – реманубрио- и рестернорафия; *г* – грудная клетка и послеоперационный рубец на 15 сутки после операции

рана зажила первичным натяжением, дренажи удалены на 3–5 сутки, а швы сняты на 14 сутки после операции (рисунок 3, *г*). При КТ ОГК с болюсным усилением на 22-е сутки после операции (16.12.2020) состояние лоскутов большого сальника и пекторального признано удовлетворительным, контуры сочленяющихся поверхностей грудины четкие, ровные, признаки воспаления в переднем средостении и перикарде отсутствуют.

Пациенту была прекращена АБТ. Раны на голени и мошонке очистились и заживали вторичным натяжением. В связи с нейропатией малоберцового нерва с умеренным парезом разгибателей правой стопы проводилось физиотерапевтическое лечение. С 14.12.2020, т. е. через 3 месяца после ОТС и на 20 сутки после завершения лечения медиастинита начата самостоятельная ходьба. 23.12.2020 на 30-е сутки после успешной заключительной операции у пациента развилась клиника гнойного орхоэпидидимита слева. Назначенные антибактериальная (ципрофлоксацин) и противовоспалительная терапия, как и при аналогичном процессе справа, были не эффективны. Консилиум 25.12.2020 с участием врача-уролога рекомендовал орхэпидидимэктомию слева, которая была выполнена с согласия пациента. Заключение гистологического исследования: хронический гнойно-продуктивный орхоэпидидимит с абсцедированием. 26.01.2021 на 130-е сутки после его перевода в РЦТХ пациент был выписан на амбулаторное лечение. При выписке сохранялся умеренный парез разгибателей правой стопы, имелась вяло гранулирующая рана задне-латеральной поверхности правой голени и гранулирующая рана левой мошонки. На протяжении лечения проводились: ИСТ (такролимус по 1500 мг, дважды в сутки; преднизолон по 15 мг в сутки и микофенолат по 1000 мг два раза в сутки), мониторинг концентрации такролимуса и количества лейкоцитов, ЭКГ и ЭхоКГ. Через 6 мес. после выписки состояние пациента удовлетворительное. Раны голени и мошонки зажили. Качеством жизни после ОТС доволен.

На примере этого клинического наблюдения мы хотели показать особенности динамики развития множественных гнойно-воспалительных процессов различной локализации с развитием грамотрицательного сепсиса у пациента в раннем послеоперационном периоде после ОТС: передний гнойный медиастинит, остеомиелит грудины, хондрит ребер, флегмона голени, двухсторонний гнойный орхоэпидидимит. Эти осложнения диагностировались в течение всего периода лечения на фоне присоединения новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и требовали применения нестандартной лечебной тактики. ОТС у пациентов, ранее оперированных из стернотомического доступа, является операцией высокого риска и ассоциируется с худшей выживаемостью, что связано с техническими трудностями и длительностью вмешательства в условиях искусственного кровообращения [1–3]. Кроме этого развитию гнойного переднего ПОМ с генерализацией нозокомиальной инфекции у пациента Х. способствовали тромбозы артерий, потребовавшие выполнения тромбэктомии и фасциотомии на голени и трехкомпонентная ИСТ. Сложность ранней диагностики инфекционных осложнений у пациентов в раннем послеоперационном периоде после ОТС обусловлена как объемом и характером оперативного вмешательства, так и массивной ИСТ [3, 4]. Классические клинические признаки ПОМ, такие как лихорадка, лейкоцитоз и отделяемое из раны отмечаются лишь у 26–40 % пациентов после ОТС, поэтому мы, как и [2–4] считаем целесообразным раннее целенаправленное использование КТ ОГК, мониторинг раневого отделяемого и маркеров воспаления. Подготовка раны средостения с полирезистентной грамотрицательной флорой для выполнения резекционно-пластического этапа хирургического лечения на фоне ИСТ и SARS-Cov2-пневмонии представляет крайне сложную задачу. Опыт РЦТХ и результаты метаанализа применения ТРОД при переднем гнойном ПОМ показывают, что определение сроков выполнения и объема резекционно-пластического этапа лечения должны проводиться с учетом данных клинического, КТ-лабораторного обследования [8]. На сегодняшний день не существует единого подхода для использования того или иного метода пластического замещении дефектов грудной стенки [2, 3]. Применение оментомиопластики дефектов грудной стенки в сочетании с реманубриостернорафией позво-

лило нам в оптимальные сроки успешно выполнить заключительный этап лечения. Лечение пневмонии коронавирусной этиологии у пациента Х. выполняли согласно рекомендациям об организации медицинской помощи пациентам с COVID-19, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 615 от 05.06.2020, но в связи с развитием у пациента клебсиеллезного сепсиса и необходимостью проведения АБТ нами не использовались гидроксихлорохин, азитромицин, ингибиторы рецепторов интерлейкина-6. Данные литературы, посвященной проблеме коронавирусной инфекции у пациентов после ОТС, свидетельствуют о высоком уровне летальности в данной группе (23 %) и отсутствии единой точки зрения на роль ИСТ в динамике развития COVID-19 [9]. Коррекция ИСТ после выявления Sars-Cov-2 нами не производилась. Редким ранним осложнением ОТС является развитие острого гнойного орхоэпидидимита, который на фоне сепсиса бывает односторонним и двухсторонним. У пациента Х. гнойный орхоэпидидимит справа развился на фоне сепсиса в процессе проведения этиотропной АБТ и вакуумного дренирования средостения. Развитие левостороннего гнойного орхоэпидидимита с морфологическими признаками хронизации уже после выполнения резекционно-пластического этапа лечения ПОМ, вероятно, непосредственно связано с ИСТ и отменой АБТ [6]. У пациентов после ОТС повреждение малоберцового нерва может носить алиментарный генез за счет дефицита фолиевой кислоты, вынужденного положения пациента во время длительной операции, критической ишемии конечности вследствие установки внутриаортального баллона и/или тромбоза магистральных артерий ноги в раннем послеоперационном периоде [10], а также задне-боковой фасциотомии и дренирования флегмоны голени, которые выполнялись пациенту Х.

Выводы

1. Клиническая диагностика ПОМ у пациентов после ОТС затруднена из-за неспецифичности симптоматики на фоне ИСТ и АБТ, что требует раннего применения КТ ОГК, определения маркеров воспаления и бактериологического мониторинга раневого отделяемого и крови.

2. Компонентами комплексного лечения переднего гнойного ПОМ в стадию генерализации инфекции при присоединении новой коронавирусной инфекции являются этиотропная антимикробная и противовирусная терапия, сбалансированная инфузионная терапия, нутритивная поддержка и применение адекватной вакуум-ассистированной терапии.

3. Лечение переднего гнойного ПОМ после ОТС должно быть персонифицированным и этапным, включать в гнойно-некротическую стадию своевременное активное дренирование средостения с применением ТРОД, а после развития репаративного процесса – выполнения оптимального по объему резекционно-пластического вмешательства.

Литература

1. *Инфекционные* осложнения у пациентов, перенесших ортотопическую сердца / Ю. П. Островский [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 24–31.

2. *Deep* Sternal Wound Infection (DSWI) and Mediastinitis After Cardiac Surgery: Current Approaches and Future Trends in Prevention and Management / C. Chello [et al.] // Surg. Technol. Int. – 2020. – № 36. – P. 212–216.

3. *Sternal* wound complications in patients undergoing orthotopic heart transplantation / T. J Wallen [et al.] // Journal of Cardiac Surgery. – 2019. – Vol. 34, № 4. – P. 186–189.

4. *Mediastinitis* after cardiac transplantation / N. Stolf [et al.] // Arg. Bras. Cardiol. – 2000. – № 5. – P. 419–430.

5. *Лечение* послеоперационного переднего медиастинита, остеомиелита грудины у пациентки с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / М. Ю. Кабанов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2021. – № 4. – С.53–57.

6. *Инфекционные* осложнения в раннем периоде после трансплантации сердца / М. А. Симоненко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – № 21(S). – С. 37.

7. *Reoperative* sternotomy is associated with increased early mortality after cardiac transplantation / A. L. Axtell [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2019. – Vol. 55, № 6. – P. 1136–1143.

8. *Протасевич*, А. И. Эффективность вакуумной терапии в лечении послеоперационных стерномедиастинитов: систематический обзор и мета-анализ / А. И. Протасевич, А. А. Татур // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 275–284.

9. *Особенности* клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов сердца, почки, печени: первые результаты национального многоцентрового наблюдательного исследования «РОККОР-реципиент» / С. В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 8–17.

10. *Шмеховски*, А. Двустороннее поражение глубокой ветви малоберцового нерва у пациента после трансплантации сердца / А. Шмеховски, М. Собещанска-Малек // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 8. – С. 149–151.

References

1. *Infektsionnye* oslozhneniya u patsientov, perenesshikh ortotopicheskuyu serdtsa / Yu. P. Ostrovskii [et al.] // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. – 2011. – T. 13, № 4. – S. 24–31.

2. *Deep* Sternal Wound Infection (DSWI) and Mediastinitis After Cardiac Surgery: Current Approaches and Future Trends in Prevention and Management / C. Chello [et al.] // Surg. Technol. Int. – 2020. – № 36. – P. 212–216.

3. *Sternal* wound complications in patients undergoing orthotopic heart transplantation / T. J Wallen [et al.] // Journal of Cardiac Surgery. – 2019. – Vol. 34, № 4. – P. 186–189.

4. *Mediastinitis* after cardiac transplantation / N. Stolf [et al.] // Arg. Bras. Cardiol. – 2000. – № 5. – P. 419–430.

5. *Lechenie* posleoperatsionnogo perednego mediastinita, osteomielita grudiny u patsientki s novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) / M. YU. Kabanov [i dr.] // Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. – 2021. - №4. – S.53–57.

6. *Infektsionnye* oslozhneniya v rannem periode posle transplantatsii serdtsa / M. A. Simonenko [et al.] // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. – 2019. – № 21(S). – S. 37.

7. *Reoperative* sternotomy is associated with increased early mortality after cardiac transplantation / A. L. Axtell [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2019. – Vol. 55, № 6. – P. 1136–1143.

8. *Protasevich*, A. I. Ehffektivnost' vakuumnoi terapii v lechenii posleoperatsionnykh sternomediastinitov: sistematicheskii obzor i meta-analiz / A. I. Protasevich, A. A. Tatur // Novosti khirurgii. – 2016. – T. 24, № 3. – S. 275–284.

9. *Osobennosti* klinicheskogo techeniya koronavirusnoi infektsii COVID-19 u retsipientov serdtsa, pochki, pecheni: pervye rezul'taty natsional'nogo mnogotsentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya «ROKKOR-retsipienT» / C. V. Got'e // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. – 2020. – T. 22, № 3. – S. 8–17.

10. *Shmekhovski*, A. Dvustoronnee porazhenie glubokoi vetvi malobertsovogo nerva u patsienta posle transplantatsii serdtsa / A. Shmekhovski, M. Sobeshchanska-Malek // Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. – 2020. – T. 25, № 8. – S. 149–151.

Поступила 01.09.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.122

Ю. А. Цибизова[1], Н. А. Трушель[1], Т. В. Ильина[2]

ОСОБЕННОСТИ ТОПОГРАФИИ И СТРОЕНИЯ УЧАСТКОВ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ, РАСПОЛОЖЕННЫХ ПОД МЫШЕЧНЫМИ МОСТИКАМИ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,[1]
Республиканский научно-практический центр «Кардиология»[2]

В статье представлены данные о топографических и морфометрических особенностях миокардиальных мостиков (ММ) и участков ветвей венечных артерий, расположенных под ними, установленных методом компьютерной томографии (ретроспективно) в сердце пациентов с кардиоваскулярной патологией. Установлено, что наиболее часто (92,1 % наблюдений) ММ встречаются над передней межжелудочковой ветвью (ПМЖВ) левой венечной артерии. При этом в большинстве случаев (74,29 %) ММ располагались во втором сегменте ПМЖВ, реже (20 % случаев) – в третьем сегменте, крайне редко (5,71 %) – в первом сегменте артерии. Показаны особенности строения ММ в зависимости от типа кровоснабжения сердца. Высота ММ в сердцах с правовенечным типом кровоснабжения существенно превышает высоту ММ в сердцах со смешанным типом кровоснабжения, что косвенно указывает на бóльшую вероятность развития кардиоваскулярной патологии в артериях под ММ в сердцах с правовенечным типом кровоснабжения. Выявлены три варианта отхождения первой перегородочной ветви от ПМЖВ: до ММ (64,29 % случаев), на уровне начала ММ (14,28 %) и от сегмента сосуда, расположенного под ММ (21,43 %). Описаны особенности хода подмостикового участка ПМЖВ артерии в миокарде межжелудочковой перегородки.

Ключевые слова: *сердце, миокардиальные мостики, венечные артерии, компьютерная томография, человек.*

Y. A. Tsybizova, N. A. Trushel, T. V. Ilyina

FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE MYOCARDIAL BRIDGES AND SECTIONS OF THE BRANCHES OF THE CORONARY ARTERIES UNDER THEM IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY ACCORDING TO COMPUTED TOMOGRAPHY

The article presents data on the topographic and morphometric features of the myocardial bridges (MM) and the sections of the branches of the coronary arteries located under them, established by computed tomography (retrospectively) in the hearts of patients with cardiovascular pathology. It was found that the majority (92.1 % of cases) of MM occur over the anterior interventricular branch (LAD) of the left coronary artery. In most cases (74.29 %), MM was located in the second segment of the LAD, less often (20 % of cases) – in the third segment, extremely rarely (5.71 %) – in the first segment of the artery. The features of their structure depending on the dominance of the coronary circulation are shown. The height of MM in hearts with the right-dominant coronary circulation significantly exceeds the height of MM in hearts with the codominant coronary circulation, which indirectly indicates a greater probability of developing cardiovascular pathology in the arteries under MM in hearts with the right-dominant circulation. Three variants of the origin of the first septal branch from the LAD were identified: up to MM (64.29 % of cases), at the level of the beginning of MM (14.28 %) and from the segment of the vessel located under MM (21.43 %). The features of the passage of the segment of the LAD located under MM through the myocardium of the interventricular septum are described.

Key words: *human anatomy, heart, myocardial bridges, coronary arteries, computed tomography.*

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения Республики Беларусь и во всем мире, а также могут приводить к нетрудоспособности людей. Поэтому выявление морфологических предпосылок развития кардиоваскулярной патологии является одним из актуальных направлений современной медицины [1–4].

Известно, что самой частой аномалией хода венечных артерий является наличие ММ в сердце человека. ММ – это участок миокарда, покрывающий сегмент венечной артерии, что обусловливает расположение артерии внутри миокарда, а не на его поверхности. В данных литературы имеются противоречивые сведения о распространенности ММ. Так, по сведениям разных авторов [1, 3] частота выявления ММ варьирует от 5 до 85 % случаев. При этом частота выявления ММ зависит от метода исследования сердца пациентов (компьютерная томография (КТ), коронарная ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, аутопсия и др.). В последние годы широкое применение получила мультиспиральная компьютерная томография и КТ с двумя рентгеновскими трубками, благодаря которым создается высокая степень визуализации и создание трехмерного изображения, что увеличивает процент выявления ММ в сердце человека. По последним данным [2, 3], обнаружение ММ по результатам современных КТ – исследований достигает 18–25 %.

Учитывая высокую распространенность ММ и частое отсутствие симптоматических проявлений, многие исследователи указывали на отсутствие прямого влияния ММ на развитие сердечной патологии [3]. Однако при обнаружении ММ с использованием количественной коронарной ангиографии, а также внутрисосудистого ультразвукового исследования было установлено, что компрессия артерий под ММ сохраняется во время диастолы и тем самым вызывает значительное ухудшение перфузии миокарда [4, 5]. Многочисленные исследования подтверждают связь ММ с такой кардиоваскулярной патологией, как стенокардия напряжения, аритмия, инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть [2–6]. Частое выявление ММ у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (до 40 %) свидетельствует о роли ММ в развитии кардиоваскулярной патологии. Показатель внезапной сердечной смерти у таких пациентов выше при наличии ММ, чем у пациентов без них [3]. У детей с ММ такие симптомы, как боль в груди, желудочковая тахикардия, а также клиническая смерть в анамнезе встречались гораздо чаще, чем у детей без них [3, 6]. По данным отдельных авторов [2, 4], после пересадки сердца с наличием ММ наблюдается усиление систолической компрессии подмостикового сегмента венечной артерии, что увеличивает процент послеоперационных осложнений.

Согласно данным литературы [2–5], чаще всего ММ встречаются над ПМЖВ левой венечной артерии [2–6]. В зависимости от толщины миокарда, расположенного над венечной артерией, A. G. Ferreira Jr (1991) в своих исследованиях выделил 2 типа ММ: поверхностный, встречающийся в 75 % случаев, и глубокий, обнаруживающийся реже (25 % случаев). Согласно данным исследователей [1–4], именно глубокие ММ приводят к нарушению кровотока, ишемии миокарда и развитию атеросклероза участков венечных артерий, расположенных проксимальнее ММ. В некоторых исследованиях [3] отмечается, что подмостиковый участок ПМЖВ, глубоко располагаясь в межжелудочковой перегородке, отклоняется в сторону правого желудочка, достигая субэдокардиального слоя, а затем возвращается и выходит на поверхность миокарда в области передней межжелудочковой борозды. Такая особенность хода подмостикового участка ПМЖВ может вызывать осложнения в ходе хирургического лечения ММ (коронарное шунтирование, супракоронарная миотомия) [4].

Несмотря на большое количество работ о топографии и строении ММ в настоящее время недостаточно данных о морфометрических характеристиках ММ и особенностях строения участков ветвей венечных артерий, расположенных под ними, способствующих развитию кардиоваскулярной патологии, что и определило **цель настоящего исследования**.

Материалы и методы

Методом КТ на двухтрубочном 384-срезовом компьютерный томографе «Somatom Force» фирмы «Siemens» (ретроспективно, прижизненное исследование) были изучены топографи-

ческие и морфометрические показатели ММ и участков венечных артерий, расположенных под ними, в сердцах 76 людей обоего пола в возрасте от 22 до 82 лет, имеющих кардиоваскулярную патологию без гипертрофии миокарда. На основании полученных аксиальных КТ-срезов толщиной 0,5–1,0 мм построены мультипланарные и 3D реконструкции. Морфометрические измерения были выполнены с помощью программного обеспечения для обработки изображений «Syngo.via».

Высота ММ была измерена в ортогональной плоскости к центральной оси сосуда, над которым расположен ММ. В этой же плоскости устанавливалась толщина миокарда межжелудочковой перегородки, разделяющего подмостиковый участок ПМЖВ и полость правого желудочка. Длина ММ была получена в криволинейной плоскости по центральной оси сосуда с ММ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием возможностей программы обработки электронных таблиц «Microsoft Excel 2013» и диалоговой системы «Statistika 10.0». Данные КТ-исследований предоставлены рентгеновским отделением РНПЦ «Кардиология» г. Минска. Исследование проводилось в соответствии с правилами медицинской этики и деонтологии.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования всех исследуемых сердец с ММ у пациентов с кардиоваскулярной патологией правосторонний тип кровоснабжения сердца встречался в 73,68 % случаев, левосторонний – в 15,79 % случаев, а смешанный тип присутствовал в наименьшем числе наблюдений (10,53 %).

При выявлении топографических особенностей ММ было установлено, что наиболее часто (92,1 % случаев) они встречались над ПМЖВ левой венечной артерии, значительно реже – над левой краевой ветвью (5,26 % случаев) и над первой диагональной ветвью ПМЖВ (2,63 %). При выявлении ММ над ПМЖВ левой венечной артерии учитывалась локализация ММ в зависимости от сегментов артерии: 1-й сегмент расположен от начала сосуда до отхождения первой диагональной ветви, 2-й сегмент – после отхождения первой диагональной ветви до второй диагональной ветви (в случае ее наличия), 3-й сегмент был представлен участком ПМЖВ, расположенным после отхождения второй диагональной ветви до третьей (при ее наличии) или до конца артерии. В результате исследования установлено, что наиболее частой локализацией ММ являлся 2-й сегмент ПМЖВ (74,29 % наблюдения), реже ММ выявлялись в 3-м сегменте (20 %) и крайне редко – в 1-м сегменте ПМЖВ (5,71 %).

В результате исследования были получены данные о высоте и длине ММ в сердцах пациентов с разным типом кровоснабжения (таблица 1).

В результате статистического анализа полученных данных выявлена существенная разница между медианными значениями высоты ММ в сердцах пациентов с разным типом кровоснабжения (критерий Краскела-Уоллиса, $p \leq 0,05$). Так, высота ММ в сердцах с правовенечным типом кровоснабжения существенно превышает высоту ММ, расположенных в сердцах со смешенным типом кровоснабжения ($p = 0,011$), что косвенно указывает на бóльшую вероятность развития патологических процессов (стеноз подмостикового сегмента, атеросклеротические изменения стенки сосуда) в сердцах с правовенечным типом кровоснабжения [2, 5].

Таблица 1. **Показатели высоты и длины ММ (мм) в сердцах с разным типом кровоснабжения**

Тип кровоснабжения сердца	Me	Нижняя квартиль (25 %)	Верхняя квартиль (75 %)	Минимум	Максимум	Квартильный размах
Высота ММ						
Правовенечный тип	2,6	2,0	3,7	1,2	6,8	1,7
Левовенечный тип	2,25	1,4	2,8	1,2	8,7	1,4
Смешанный тип	1,45	0,97	1,85	0,63	2,1	0,88
Длина ММ						
Правовенечный тип	20,1	15,25	25,4	10	40	10,15
Левовенечный тип	17,0	12,5	21,2	11,7	42,8	8,7
Смешанный тип	12,65	12,4	22,0	12,4	31,1	9,6

В ходе исследования была установлена прямая корреляционная связь средней силы между длиной ММ и его высотой (коэффициент корреляции Спирмена r = 0,547 при $p \leq 0,05$), т. е. показатели длины и высоты ММ прямо пропорциональны, и при увеличении длины ММ – увеличивается его высота.

В результате исследования подмостикового участка ПМЖВ левой венечной артерии установлено, что в 8,33 % наблюдений подмостиковый участок, проходя в толще межжелудочковой перегородки, отклонялся в сторону правого желудочка и располагался на границе с его полостью (рисунок 1). В 19,4 % случаев интрамиокардиальный участок ПМЖВ отклонялся в сторону правого желудочка, проходя на расстоянии от его полости ≤ 1 мм (рисунок 2). В норме толщина межжелудочковой перегородки составляет 7–16 мм, а ПМЖВ, проходя интрамиокардиально, в большинстве случаев располагается в средней части перегородки. В случае значительного отклонения подмостикового участка ПМЖВ в сторону правого желудочка велика вероятность возникновения осложнений в ходе хирургического лечения ММ.

В результате статистического анализа установлено, что вероятность отклонения интрамиокардиального участка ПМЖВ в сторону правого желудочка зависит от сегмента сосуда, где расположен ММ. Наибольшая вероятность отклонения

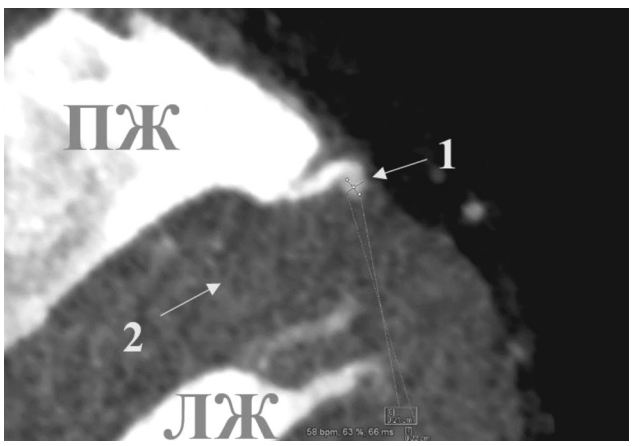


Рисунок 1. Подмостиковый участок ПМЖВ левой венечной артерии, расположенный на границе с полостью правого желудочка сердца (горизонтальная плоскость, вид снизу): 1 – подмостиковый участок ПМЖВ, 2 – межжелудочковая перегородка, ПЖ – полость правого желудочка; ЛЖ – полость левого желудочка. Изображение получено методом КТ у взрослого человека

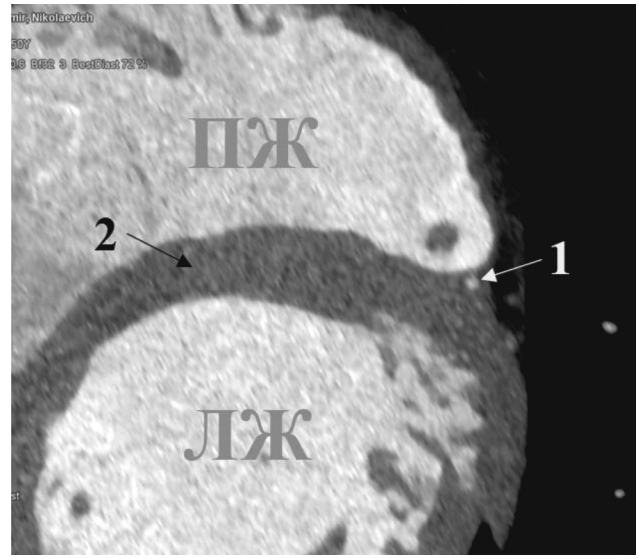


Рисунок 2. Подмостиковый участок ПМЖВ левой венечной артерии, расположенный на расстоянии 1 мм от полости правого желудочка (горизонтальная плоскость, вид снизу): 1 – подмостиковый участок ПМЖВ, 2 – межжелудочковая перегородка, ПЖ – полость правого желудочка, ЛЖ – полость левого желудочка. Изображение получено методом КТ у взрослого человека

артерии существует под ММ, расположенными над вторым сегментом ПМЖВ (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,43$ при $p \leq 0,05$).

Кроме того, нами было установлено, что отклонение ПМЖВ внутри миокарда зависит от высоты ММ: чем выше ММ, тем больше вероятность отклонения сосуда в сторону правого желудочка (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,36$ при $p \leq 0,05$).

Таким образом, увеличение высоты ММ и его локализация (2-й сегмент ПМЖВ) увеличивают вероятность отклонения подмостикового участка ПМЖВ в сторону правого желудочка.

Перегородочные ветви, начинающиеся от ПМЖВ, могут по-разному располагаться по отношению к ММ. Наибольшее значение имеет расположение первой перегородочной ветви, так как она кровоснабжает значительную часть миокарда межжелудочковой перегородки, элементы проводящей системы сердца, а также структуры правого желудочка. В нашем исследовании были выявлены разные варианты ее отхождения от ПМЖВ. Наиболее часто (64,29 %) первая перегородочная ветвь начиналась от ПМЖВ проксимальнее ММ (рисунок 3), реже (21,43 %) артерия отходила от подмостикового участка ПМЖВ (рисунок 4)

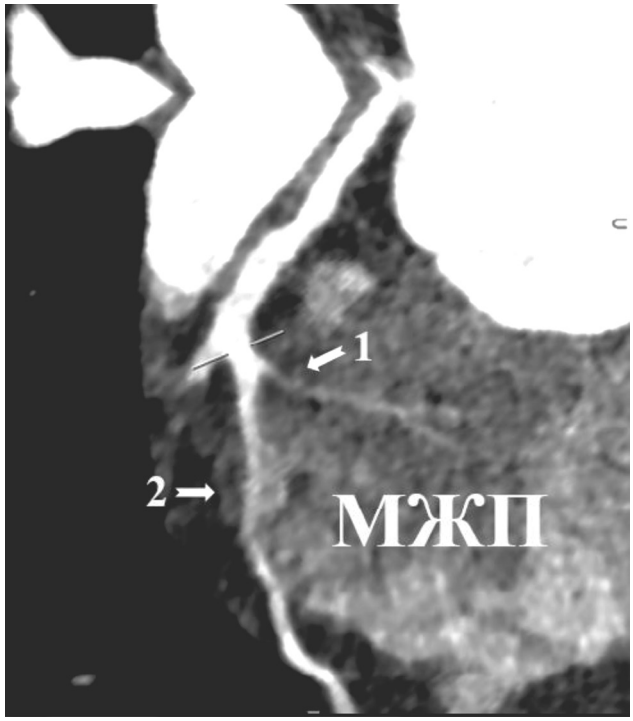


Рисунок 3. Отхождение первой перегородочной ветви от ПМЖВ до начала ММ: 1 – первая перегородочная ветвь, 2 – ММ над ПМЖВ, МЖП – межжелудочковая перегородка. Изображение получено методом КТ у взрослого человека

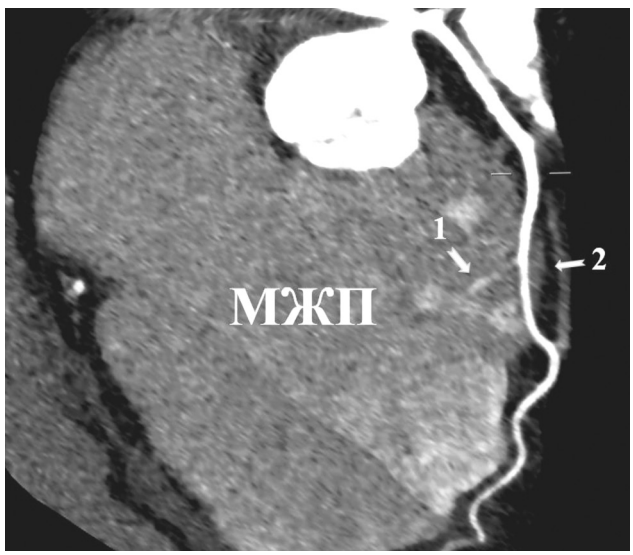


Рисунок 4. Отхождение первой перегородочной ветви от подмостикового участка ПМЖВ: 1 – первая перегородочная ветвь, 2 – ММ над ПМЖВ, МЖП – межжелудочковая перегородка. Изображение получено методом КТ у взрослого человека

и в 14,28 % случаев – начиналась от ПМЖВ на уровне начала ММ (рисунок 5). Общее количество перегородочных ветвей, начинающихся от подмостикового сегмента ПМЖВ, варьировало от 1 до 5.

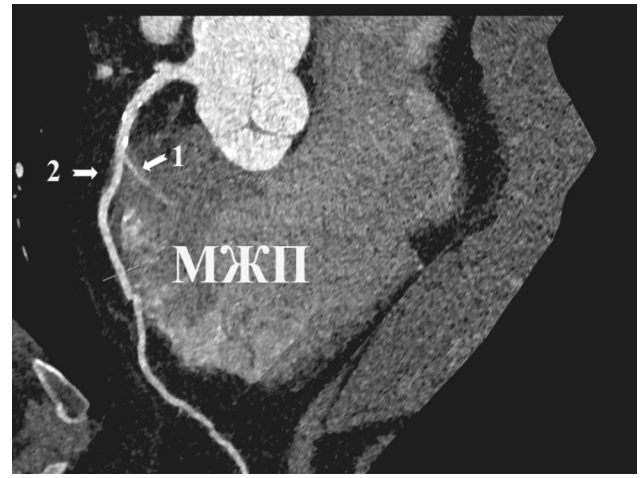


Рисунок 5. Отхождение первой перегородочной ветви от ПМЖВ на уровне начала ММ: 1 – первая перегородочная ветвь, 2 – ММ над ПМЖВ, МЖП – межжелудочковая перегородка. Изображение получено методом КТ у взрослого человека

Таким образом, в результате исследования установлены топографические и морфометрические особенности миокардиальных мостиков и подмостиковых участков ПМЖВ левой венечной артерии, которые могут предрасполагать к развитию кардиоваскулярной патологии.

Выводы

1. У пациентов с кардиоваскулярной патологией наиболее часто (92,1 % случаев) миокардиальные мостики выявлялись над ПМЖВ левой венечной артерии. В большинстве случаев (74,29 %) они располагались во втором сегменте ПМЖВ, реже (20 % случаев) – в третьем сегменте, крайне редко (5,71 %) – в первом сегменте артерии.

2. Высота миокардиальных мостиков в сердцах пациентов с правовенечным типом кровоснабжения существенно превышает высоту мостиков в сердцах со смешанным типом кровоснабжения (критерий Краскела-Уоллиса, p = 0,011), что указывает на бóльшую вероятность развития кардиоваскулярной патологии в артериях под ММ в сердцах с правовенечным типом кровоснабжения.

3. Отклонение подмостикового участка ПМЖВ в сторону правого желудочка зависит от расположения миокардиального мостика (наибольшая вероятность отклонения сосуда во втором сегменте ПМЖВ, коэффициент корреляции Спирмена r = 0,43), а также от значения высоты мостика (при увеличении высоты мостика ве-

роятность отклонения подмостикового участка сосуда больше, коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,36$).

4. У пациентов с кардиоваскулярной патологией выявлены три варианта отхождения первой перегородочной ветви от ПМЖВ левой венечной артерии: до ММ (64,29 % случаев), на уровне начала ММ (14,28 %) и от участка сосуда, расположенного под ММ (21,43 %).

Литература

1. *Ташнік*, М. В. Вариабельность интрамурального расположения венечных артерий / М. В. Ташник // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 29–35.

2. *Bourassa*, M. Symptomatic Myocardial Bridges: Overview of Ischemic Mechanisms and Current Diagnostic and Treatment Strategies / M. Bourassa, A. Butnaru, J. Lespérance // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 351–359.

3. *Corban*, M. Myocardial Bridging.Contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies / M. Corban, O. Hung, P. Eshtehardi // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63, № 22. – P. 2346–2355.

4. *Lee*, M. Myocardial Bridging: An Up-to-Date Review / M. Lee, C. Chen // J Invasive Cardiol. – 2015. – Vol. 27, № 11. – P. 521–528.

5. *Möhlenkamp*, S. Update on Myocardial Bridging / S. Möhlenkamp, W. Hort // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2616–2622.

6. *Rajendran*, R. The prevalence of myocardial bridging on multidetector computed tomography and its relation to coronary plaques / R. Rajendran, M. Hegde // Polish Journal of Radiology. – 2019. – Vol. 84. – P. e478–e483.

References

1. *Tashnik*, M. V. Variability of the intramural location of the coronary artery / M. V. Tashnik // Klinichnaanatomija ta operativna hirurgija. – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 29–35.

2. *Bourassa*, M. Symptomatic Myocardial Bridges: Overview of Ischemic Mechanisms and Current Diagnostic and Treatment Strategies / M. Bourassa, A. Butnaru, J. Lespérance // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 351–359.

3. *Corban*, M. Myocardial Bridging.Contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies / M. Corban, O. Hung, P. Eshtehardi // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 63, № 22. – P. 2346–2355.

4. *Lee*, M. Myocardial Bridging: An Up-to-Date Review / M. Lee, C. Chen // J Invasive Cardiol. – 2015. – Vol. 27, № 11. – P. 521–528.

5. *Möhlenkamp*, S. Update on Myocardial Bridging / S. Möhlenkamp, W. Hort // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2616–2622.

6. *Rajendran*, R. The prevalence of myocardial bridging on multidetector computed tomography and its relation to coronary plaques / R. Rajendran, M. Hegde // Polish Journal of Radiology. – 2019. – Vol. 84. – P. e478–e483.

Поступила 21.09.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.128

И. Д. Дуб, М. В. Доронин, Р. Н. Курленко, В. М. Савицкий

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА. СЛУЧАЙ В ПРАКТИКЕ УРОЛОГА

ГУ «432 ордена Красной Звезды Главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», г. Минск

В данной статье показаны особенность течения и трудности диагностики болезни Стилла взрослых. Болезнь Стилла – это редкое мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной природы, частота встречаемости которого составляет 0,1–0,4 случаев на 100 тыс. населения. Поэтому каждый случай заболевания представляет значительный интерес для врачей не только терапевтического, но и хирургического профиля. Для демонстрации клинического случая болезни Стилла нами представлен пациент Б. в возрасте 20 лет, который поступил в урологический стационар с длительной лихорадкой, признаками синдрома системного воспалительного ответа, подозрением на карбункул почки. Пациенту проведено комплексное обследование, в ходе которого исключен диагноз карбункула почки и подтверждено наличие болезни Стилла взрослых, что позволило назначить адекватную терапию и достигнуть стойкой ремиссии.

Ключевые слова: *болезнь Стилла у взрослых, дифференциальный диагноз, длительная лихорадка.*

I. D. Dub, M. V. Doronin, R. N. Kurlenko, V. M. Savitski

STILL'S DISEASE. CASE IN UROLOGIST PRACTICE.

This article shows the peculiarity of the course and difficulties of diagnosing Still's disease in adults. Still disease is a rare multisystemic inflammatory disease of unknown nature. The incidence of Still's disease is 0.1–0.4 cases per 100 thousand population. Therefore, each case of the disease is of significant interest to doctors of various specialties. The article presents patient B. at the age of 20, who entered a urological hospital with long-term fever, signs of systemic inflammatory response syndrome, suspected kidney carbuncle. The patient underwent a comprehensive examination. As a result of the examination, the diagnosis of kidney carbuncle was excluded and the presence of Still's disease in adults was confirmed. After intensive care, persistent remission of the disease was achieved. This clinical case have demonstrated peculiarities of the course and diagnostic of patient with Still 's disease.

Key words: *Still's disease adults, differential diagnosis, prolonged fever.*

Болезнь Стилла – это редкое мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной природы, ведущими симптомами которого являются поражение суставов, лихорадка, кожная сыпь и нейтрофильный лейкоцитоз при отсутствии ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови и синовиальной жидкости. Данные о частоте распространенности БСВ разнятся, однако согласно отечественной и зарубежной литературе частота ежегодных новых случаев составляет 0,1–0,4 на 100 тыс. населения. Первый пик заболеваемости приходится на 15–25 лет, второй – на 36–46 лет, Описаны случаи встречаемости БСВ в возрасте 70 лет и старше. БСВ является диагнозом исключения и при всем многообразии ее клинических признаков не существует определенной модели проявления симптомов [1–3]. Кроме основной триады, которая не всегда проявляется в начале болезни, описывают такие редкие симптомы, как лимфоаденопатия шейных, подчелюстных, паховых лимфоузлов, боли в горле с признаками фарингита, гепатоспленомегалия, серозиты, поражения сердечно-сосудистой системы в виде перикардитов и легочных инфильтратов, напоминающих альвеолит или пневмонит [4–6]. Анализ клинических случаев, пред-

ставленных в литературе, позволяет выделить другие редкие проявления, такие как боль в животе, боль в яичках, поражения почек, сопровождающиеся в период лихорадки протеинурией, микрогематурией и лейкоцитурией [2, 4]. Пациент с вышеперечисленной симптоматикой, протекающей на фоне признаков синдрома системного воспалительного ответа, нередко оказывается в хирургическом стационаре и побуждает хирургов к проведению в отношении его агрессивной тактики лечения, что в определенных условиях может ухудшить состояние пациента и прогноз заболевания в целом.

Цель исследования

Показать трудности диагностики и сложность принятия клинического решения у пациента с редким системным заболеванием, болезнью Стилла взрослых, поступившего в урологическое отделение с клиническими признаками сепсиса и подозрением на наличие карбункула почки.

Клиническое наблюдения

Для демонстрации клинического случая болезни Стилла нами представлен пациент Б. в возрасте 20 лет, который обратился к врачу с жалобами на слабость, заложенность носа, боли в горле. В объективном статусе наблюдались выраженные явления фарингита, повышение температуры до 37,4 °С, в общем анализе крови умеренный лейкоцитоз (лейкоциты $11{,}2\times10^9$/л). Был госпитализирован в терапевтическое отделение 222 МЦ ВВС и войск ПВО с диагнозом острая респираторная инфекция. Пациенту была назначена антибактериальная терапия доксициклином в стандартной дозировке, которая через трое суток была заменена на внутримышечные инъекции цефтриаксона (в связи с отсутствием терапевтического эффекта и сохраняющимся фебринолитетом до 38,5 °С). Помимо антибактериальной терапии, пациент получал инфузионную терапию раствором натрия хлорида с аскорбиновой кислотой и системно нестероидные противовоспалительные препараты. В первый день введения цефтриаксона (после 2-х внутримышечных инъекций) дежурным врачом была зафиксирована аллергическая реакция по типу крапивницы на коже рук и туловища, которая была устранена однократным внутривенным введением раствора преднизолона 1 мг/кг массы тела. Выполнена смена антибактериальной терапии: цефтриаксон был отменен и назначено внутримышечное введение раствора гентамицина 4 % – 2 мл. Однако после вечернего введения гентамицина в вышеуказанной дозировке на высоте лихорадки у пациента повторно отмечена зудящая кожная сыпь по типу крапивницы, которая также была купирована введением преднизолона. Попутно у пациента появились миалгии и боли в животе, поясничной области слева. При ультразвуковом исследовании живота были выявлены признаки карбункула левой почки, в связи с чем пациент переведен в урологическое отделение 432 ГВКМЦ ВС РБ.

При первичном осмотре в приемном отделение у пациента сохранялись прежние жалобы, температура тела до 38,5 °С, отмечался выраженный лейкоцитоз до $20{,}9\times10^9$/л с палочкоядерным сдвигом до 16 %, повышение СОЭ до 38 мм/ч, С-реактивного белка (далее СРБ) до 165 нг/мл и прокальцитонина до 0,72 нг/мл (при норме менее 0,25). Кожных проявлений, описанных ранее, не наблюдалось, общий анализ мочи, показатели мочевины, креатинина были в пределах референтивных значений, сохранен нормальный электролитный состав крови. Ультразвуковое сканирование показало наличие в паренхиме нижнего полюса левой почки жидкостного образования 9×11 мм с перифокальным воспалительным валом толщиной 4 мм (рис. 1).

Рисунок 1. Эхоскопия левой почки (при поступлении): стрелкой показано жидкостное образование в паренхиме левой почки

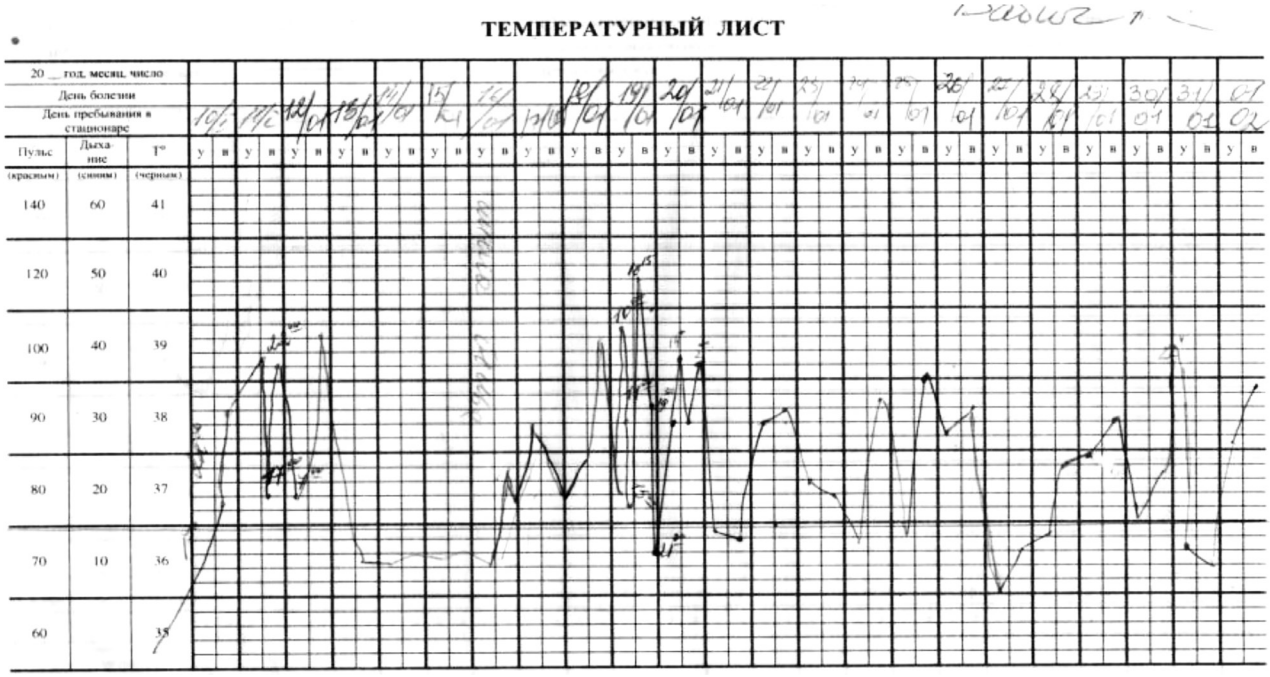


Рисунок 2. Температурный лист: температурная кривая неправильного типа, соответствующая атипической лихорадке

На основании объективного осмотра и лабораторных анализов, изменения, полученные при ультразвуковом исследовании, были расценены как нагноение кисты левой почки. С предварительным диагнозом карбункул левой почки пациент был госпитализирован в урологическое отделение. С учетом минимальных местных проявлений (по данным ультразвукового исследования) пациенту была назначена стартовая антибактериальная терапия (метрогил, левофлоксацин), инфузионная и дезинтоксикационая терапия.

В последующем отмечалось прогрессивное ухудшение состояния пациента: появились боли в суставах, миалгии, увеличились подмышечные, паховые лимфатические узлы, колебания температуры тела соответствовали неправильному типу с большими суточными размахами, различной степенью повышения и неопределенной длительностью (максимальная температура достигала 38,5–40 °С) (рис. 2); гемодинамика имела тенденцию к гипотензии с среднесуточным значением артериального давления в пределах 90–100/60–70 мм рт. ст., частота пульса находилась в пределах 90–110 уд. в минуту; прогрессивно нарастал лейкоцитоз с $23{,}4\times10^9$/л до $31{,}5\times10^9$/л.

В то же время боли в горле, поясничной области и животе не беспокоили, отмечалось снижение уровня С-реактивного белка до 101 нг/мл, сохранялись нормальные значения биохимического состава крови, по данным ультразвукового исследования эхоскопическая картина значительных изменений не претерпевала. Врач ультразвуковой диагностики предполагал у пациента паранефрит слева. Основанием данного заключение являлось наличие полоски жидкости в паранефральной клетчатке толщиной 2–3 мм (рис. 3). На высоте лихорадки проводился трехкратный посев крови в результате, которого роста флоры не наблюдалось. В посеве мочи рост микрофлоры не получен.

Дальнейшая поэтапная смена антибактериальных средств (меропенем, ванкомицин,

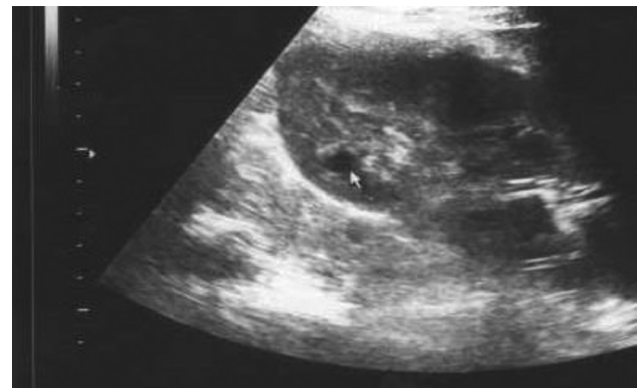


Рисунок 3. Эхоскопия левой почки (7 сутки): стрелкой показано жидкостное образование в паренхиме левой почки

линезолид) были не эффективны, потрясающие ночные ознобы, временно купируемые введением нестероидных противовоспалительных препаратов истощали пациента. У пациента наблюдалось снижение уровня общего белка до 49,1 г/л, количества гемоглобина до 105 г/л при нормальном содержании эритроцитов периферической крови, повышение уровня печеночных ферментов на фоне ультразвуковых признаков гепатоспленомегалии. Вносились предложения о выполнении пациенту оперативного вмешательства, однако компьютерная и магнитно-резонансная томография почек исключили диагноз почечного нагноения.

Пациент консультирован представителем кафедры военно-полевой терапии, было предположено системное ревматоидное заболевание, возможно Болезнь Стилла взрослых. Пациент также был осмотрен инфекционистом, кардиологом, аллергологом. Обсуждались криптогенный сепсис, лимфогранулематоз, септический эндокардит, лихорадка неясного генеза, системные заболевания соединительной ткани. Дальнейшее обследование пациента проводили в терапевтическом отделении, где антибактериальная терапия была продолжена. В плане диагностического поиска пациенту были выполнены следующие исследования: компьютерная томография органов грудной и брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансная томография головного мозга, выполнены лабораторные исследования для исключения вирусных и паразитарных инфекций как причины лихорадки, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, УЗИ органов малого таза, щитовидной железы, эхоскопия сердца, рентгенологическое исследование придаточных пазух носа. Выполнена пункция костного мозга, исследование ПЦР на лимфотропные вирусы, исследована спинномозговая жидкость, проведены диаскинтест, реакция Манту и биопсия пахового лимфоузла. По итогам расширенного обследования окончательный диагноз так и не был установлен.

На 20 сутки обследования и лечения у пациента развились генерализованная сыпь на плечах, лице, конечностях местами сливного характера и диспластический двусторонний коксартроз 1 стадии, однако лабораторные маркеры системных заболеваний у данного пациента отсутствовали. Таким образом, у пациента были исключены очаговая и генерализованная инфекция, не подтверждены неоплазия и гемобластоз. В то же время наличие лабораторных маркеров неспецифического воспаления, лихорадки в сочетании с кожной сыпью, артралгиями и лимфаденопатией не позволяло полностью исключить наличие болезни Стилла. В качестве дополнительного лабораторного маркера был исследован уровень ферритина сыворотки крови, который был значительно повышен. Поэтому наиболее вероятным диагнозом представлялась болезнь Стилла. Было принято решение об отмене антибиотикотерапии и проведении терапии глюкокортикостероидами. На фоне терапии метилпреднизолоном состояние пациента значительно улучшилось: температура тела нормализовалась, сыпь исчезла, боли в суставах уменьшились, нормализовались показатели анализов крови. Пациент был выписан на 45 сутки по достижению ремиссии.

Обсуждение

При проведении ретроспективного анализа клинического случая редкого заболевания сложность принятия правильного решения становится очевидной. По данным Каневской М. З., Кондратьевой Т. Б. (2018) болезнь Стилла взрослых по-прежнему относится к группе трудных для диагностики и курации заболеваний с неясным прогнозом [4]. В отечественной и зарубежной литературе выделяют достаточное количество отличительных признаков болезни, но несмотря на кажущуюся специфичность, их можно отнести к любому другому системному заболеванию: ревматоидному артриту, гематофагоцитарному синдрому, узелковому полиартерииту, периодической болезни и др. Острое начало, нарастание лихорадки, изменения печеночных ферментов и гепатоспленомегалии требует исключения не только вирусных гепатитов, но и других инфекции (сепсис), онкозаболеваний [1–6].

Данное клиническое наблюдение имеет свои особенности: триада симптомов, характерная для БСВ, нарастала постепенно. В начале болезни БСВ выступал под маской острого респираторного заболевания с предполагаемой аллергической реакцией на антибактериальные препараты в виде сыпи на коже конечностей.

В силу редкости заболевания данный вид кожных проявлений было трудно определить как один из симптомов болезни Стилла. В последующем нарастание клиники синдрома системного воспаления и случайная находка кисты левой почки определило тактику лечения данного пациента по заведомо ошибочному пути. Изменения структуры и функции левой почки, полученные при обследовании, и отсутствие динамики (положительной либо отрицательной) не объясняли тяжесть состояния пациента и прогрессивное ухудшение его общего состояния. Это, в сущности, позволило исключить нагноительный процесс в левой почке и избежать выполнения хирургического вмешательства, которое могло существенно повлиять на течение и прогноз заболевания. В конечном итоге отсутствие эффекта от применения сложных и длительных схем антибактериальной терапии, появление характерной кожной сыпи и деструктивных изменений в тазобедренных суставах, привлечение в лечебно-диагностический процесс специалистов различного профиля привело к установлению окончательного клинического диагноза (на 30-й день болезни) и назначению эффективной терапии. Применение глюкокортикоидов стабилизировало прогрессивно ухудшающееся состояние пациента и дало возможность выписать его из стационара в удовлетворительном состоянии по достижению стойкой ремиссии.

Таким образом, представленный клинический случай показывает, насколько сложно предположить наличие болезни Стилла при отсутствии основной триады симптомов. К характерной особенности БСВ необходимо отнести то, что все без исключения пациенты в дебюте болезни оказываются «на койке» непрофильного отделения, а стартовое лечение, назначаемое пациенту, не приносит улучшения и зачастую, помимо самой болезни, может служить причиной прогрессивного ухудшения его общего состояния. Являясь диагнозом исключения, БСВ требует значительных материальных и психологических затрат в ходе диагностического поиска и несмотря на низкую частоту встречаемости не должна выпадать из внимания врача-специалиста любого профиля.

Литература

1. *Балабанова*, Р. М. Болезнь Стилла взрослых: диагностика и лечение / Р. М. Балабанова, О. Н. Егорова // Современная ревматология. – 2009. – № 3. – С. 45–52.

2. *Имаметдинова*, Г. Р. Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи / Г. Р. Имаметдинова, Н. В. Чичасова // Современная ревматология. – 2014. – № 4. – С. 45–52.

3. *Калидаева*, Е. А. Трудности диагностики болезни Стилла у взрослых / Е. А. Калидаева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 2. – С. 28–32.

4. *Каневская*, М. З. Болезнь Стилла у взрослых (клинические наблюдения) / М. З. Каневская, Т. Б. Кондратьева // Клиницист. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 57–62.

5. *Лебедева*, В. В. Особенности болезни Стилла, развившееся у взрослых, в XXI в. / В. В. Лебедева, Ю. В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 4. – С. 506–514.

6. *Муравьев*, Ю. В. Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых / Ю. В. Муравьев, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 58–65.

References

1. *Balabanova*, R. M. Bolezn' Stilla vzroslyh: diagnostika i lechenie / R. M. Balabanova, O. N. Egorova // Sovremennaya revmatologiya. – 2009. – № 3. – S. 45–52.

2. *Imametdinova*, G. R. Bolezn' Stilla vzroslyh: klinicheskie sluchai / G. R. Imametdinova, N. V. CHichasova // Sovremennaya revmatologiya. – 2014. – № 4. – S. 45–52.

3. *Kalidaeva*, E. A. Trudnosti diagnostiki bolezni Stilla u vzroslyh / E. A. Kalidaeva [et al.] // Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2014. – T. 29, № 2. – S. 28–32.

4. *Kanevskaya*, M. Z. Bolezn' Stilla u vzroslyh (klinicheskie nablyudeniya) / M. Z. Kanevskaya, T. B. Kondrat'eva // Klinicist. – 2018. – T. 12, № 1. – S. 57–62.

5. *Lebedeva*, V. V. Osobennosti bolezni Stilla, razvivsheesya u vzroslyh, v XXI v. / V. V. Lebedeva, Yu. V. Murav'ev // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2018. – № 4. – S. 506–514.

6. *Murav'ev*, Yu. V. Bolezn' Stilla, razvivshayasya u vzroslyh / Yu. V. Murav'ev, E. L. Nasonov // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2011. – № 2. – S. 58–65.

Поступила 18.10.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.133

В. Н. Сидоренко, Е. Ф. Подрезенко, И. А. Табакова, Н. А. Шнайдер

ШЕЕЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ – ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИМ ОПЕРАЦИЯМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет», УЗ «5-я Городская клиническая больница»

В материале статьи представлена эпидемиология эктопической беременности. По мировой статистике частота внематочной беременности встречается от 3 до 5,5 %. При этом летальность составляет чуть меньше 1 % (10 случаев на 1000 человек). Основными причинами аномального прикрепления плодного яйца в шейке матки являются атрофические и дистрофические изменения слизистой полости матки, а также наличие истмико-цервикальной недостаточности и особенности самого плодного яйца. Особое внимание уделено современным возможностям диагностики шеечной беременности, а также дифференциальной диагностике. Указаны современные методы лечения данной патологии. Шеечная беременность относится к неотложным состояниям в гинекологии и требует экстренного комплексного подхода как в диагностике, так и в лечении. Особое внимание уделено современным направлениям в лечении – органосберегающим технологиям.

В статье представлены 4 клинических случая шеечной беременности с дифференцированным подходом в тактике лечения.

Ключевые слова: *шеечная беременность, кровотечение, диагностика, органосохраняющие технологии.*

V. N. Sidorenko, E. F. Podresenko, I. A. Tabakova, N. A. Schneider

CERVICAL PREGNANCY – A DIFFERENTIATED APPROACH TO ORGAN-PRESERVING OPERATIONS

The article presents the epidemiology of ectopic pregnancy. According to world statistics, the frequency of ectopic pregnancy occurs from 3 to 5.5 %. At the same time, the mortality rate is slightly less than 1 % (10 cases per 1000 people). The main reasons for the abnormal attachment of the ovum in the cervix are atrophic and dystrophic changes in the mucous membrane of the uterine cavity, as well as the presence of isthmic-cervical insufficiency and features of the ovum itself. Particular attention is paid to the modern diagnostic capabilities of cervical pregnancy, as well as differential diagnosis. The modern methods of treatment of this pathology are indicated. Cervical pregnancy is a gynecological emergency and requires an urgent comprehensive approach in both diagnosis and treatment. Particular attention is paid to modern trends in treatment – organ-saving technologies.

The article presents 4 clinical cases of cervical pregnancy with a differentiated approach to treatment tactics.

Key words: *cervical pregnancy, bleeding, diagnostics, organ-preserving technologies.*

Внематочной называется такая беременность, при которой оплодотворенная яйцеклетка имплантируется и развивается вне полости матки.

Внематочная беременность была и остается актуальной проблемой акушерства и гинекологии ввиду непредсказуемости ситуации, массивной кровопотери и неблагоприятного исхода. По мировой статистике частота внематочной беременности с летальным исходом составляет чуть меньше 1 % (10 случаев на 1000 человек).

В России в 2014 году смертность от внематочной беременности составила 1 %, а в 2015 году составила 3,6 % [1].

Качество неотложной помощи при эктопической беременности зависит от способности врача быстро ориентироваться в диагностике и оказании неотложной помощи, связанной с внутренним и или наружным кровотечением, и возможным развитием геморрагического шока.

Различают трубную (интерстициальная, истмическая, ампулярная, фимбриальная), яичниковую, шеечную и брюшную беременность. Также к данной группе относят гетеротопическую беременности (случаи, когда один плод развивается в матке, а другой вне ее, или оба плода находятся в одной или двух трубах). Частота внетубарной эктопической беременности достигает 5–8,3 % [5].

Шеечная беременность – это редкая форма эктопической беременности, которая характеризуется имплантацией оплодотворенной яйцеклетки в цервикальном канале. Данная форма внематочной беременности ассоциируется с высоким риском развития массивных кровотечений из сосудов шейки матки. Частота шеечной беременности варьирует в пределах 0,1–0,4 %. До внедрения в широкую клиническую практику ультразвуковых методов диагностики летальность при данной патологии колебалась от 14 до 50 %. Следует отметить, что в настоящее время частота шеечной беременности может быть больше в связи с широким распространением вспомогательных репродуктивных технологий.

Этиология и патогенез

Наиболее частыми причинами аномального прикрепления плодного яйца при шеечной беременности являются изменения эндометрия, обусловленные частыми искусственными абортами, повторными диагностическими выскабливаниями слизистой оболочки матки, эндометритом, в том числе хроническим, длительным применением внутриматочных контрацептивов, искусственными методами оплодотворения и др. Все перечисленное может привести к атрофическим и дистрофическим изменениям слизистой полости матки, что приводит к затруднению или невозможности имплантации оплодотворенной яйцеклетки в теле матки [3].

На развитие шеечной беременности влияет наличие истмико-цервикальной недостаточности и особенности самого плодного яйца. Недостаточная зрелость трофобласта и его малая активность нарушают имплантацию плодного яйца в полости матки и бластоциста опускается в шеечный канал [7].

Ворсины хориона при шеечной беременности глубоко проникают в слизистый и мышечный слой, нередко прорастают всю стенку шейки матки и внедряются в околоматочную клетчатку. По мере роста плодного яйца происходит истончение стенок шейки матки и отслойка хориона. Хорошо развитая сеть кровеносных сосудов и наличие варикозных узлов в шейке матки способствуют возникновению кровотечения. Кровотечение, обычно возникающее в I триместре беременности, может быть опасным для жизни и требует экстренного хирургического вмешательства [1–7].

Диагностика и дифференциальная диагностика при шеечной беременности

Жалобы пациенток при шеечной беременности неспецифичные: могут быть любые нарушения менструального цикла, такие как несвоевременное наступление менструации или межменструальные кровянистые выделения, а также болевой синдром, являющийся определенным маркером возможности развития эктопической беременности. При своевременной диагностике жалоб у пациенток может и не быть вовсе.

С появлением высокочувствительных и высокоспецифичных методов определения концентрации ХГЧ и разработкой нормативных показателей уровня ХГЧ для раннего срока беременности проблема дифференциальной диагностики физиологической и эктопической беременности практически решается. Как и при физиологической беременности, внематочная беременность характеризуется синте-

зом ХГЧ с первых дней после прикрепления оплодотворенной яйцеклетки. Однако динамика ХГЧ при эктопической беременности имеет ряд отличий. Установлено, что в 95 % случаев концентрация ХГЧ в крови пациенток с эктопической беременностью достоверно ниже соответствующих нормативных показателей для данного срока физиологической беременности. Только на очень ранних сроках развития трубной беременности (как правило, до 3–5-й недели) концентрация и динамика концентрации ХГЧ не отличаются от соответствующих показателей при нормальной беременности [1].

Таким образом, первым признаком, при котором можно заподозрить внематочную беременность, можно считать сниженный уровень по сравнению с референтными значениями ХГЧ.

В целом диагноз шеечной беременности не всегда легко поставить. Необходимо учитывать, что окончательный диагноз должен быть поставлен только после обнаружения плодного яйца с помощью УЗИ, так как повышенную концентрацию ХГЧ можно обнаружить не только при шеечной беременности, а также при неразвивающейся маточной беременности.

Несоответствие концентрации ХГЧ сроку беременности – основание для назначения УЗИ с целью обнаружения плодного яйца и повторного определения ХГЧ в крови для оценки динамики изменения уровня данного гормона [6].

При физикальном осмотре живот безболезненный, напряжение мышц отсутствует, симптомы раздражения брюшины отрицательные, но может наблюдаться надлобковая болезненность. При осмотре с помощью зеркал и локализации плодного яйца в нижней или средней части шейки, обнаруживают «бочкообразное» утолщение шейки, эксцентричное расположение наружного зева, а у ряда пациенток на влагалищной части шейки матки заметна сеть расширенных венозных сосудов; отмечается выраженный цианоз слизистой шейки и влагалища. При бимануальном исследовании шейка матки представляется шарообразно увеличенной, мягкой консистенции и на ней в виде «шляпки гриба» находится более плотное тело матки небольших размеров [1, 5, 7].

УЗИ исследование является информативным методом в диагностике шеечной беременности на фоне небольшого увеличения матки (до 4–6 недель) и утолщения гравидарного эндометрия, а также «пустой» полости матки, обнаруживают расширение цервикального канала. В цервикальном канале визуализируется анэхогенное образование, окруженное ободком из ворсинчатого хориона (плодное яйцо или эмбрион) ниже уровня внутреннего зева. Его размер будет соответствовать сроку беременности, а также возможно определить сердечную деятельность.

Дополнительным подтверждением именно шеечной беременности является отрицательный симптом «скольжения» при трансвагинальном ультразвуковом исследовании, когда при надавливании на шейку матки датчиком плодное яйцо не смещается по цервикальному каналу. Положительный результат указывает на неполный самопроизвольный аборт [6].

В случае получения отрицательного результата УЗИ и положительной реакции на ХГЧ целесообразно повторить исследование на определение концентрации ХГЧ в крови пациентки с интервалом 2–3 дня. При условии отсутствия динамики или незначительном увеличении концентрации гормона целесообразно повторное УЗИ для визуализации плодного яйца.

Исследование с помощью цветового допплеровского картирования позволяет определить высокую степень васкуляризации перитрофобластической области (максимальная систолическая скорость >20 см/с, пульсационный индекс <1,0).

Методы лечения

При подозрении на шеечную беременность женщину необходимо срочно госпитализировать в гинекологическое отделение.

До недавнего времени единственным методом лечения шеечной беременности служила

срочная операция – лапаратомия и экстирпация матки. Однако сейчас решением консилиума возможно проведение органосохраняющих методов лечения шеечной беременности: выскабливание и наложение кругового шва на шейку матки или выскабливание и обтурация плодовместилища катетером Фолея и др. Также возможно лечение с помощью лазерной вапоризации или лапароскопического клиппирования внутренних подвздошных артерий с вакуум-аспирацией плодного яйца и тампонадой цервикального канала катетером Фолея [8].

В последние годы в клиническую практику вошел новый метод лечения – эндоваскулярная эмболизация маточных артерий. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) – это малоинвазивное вмешательство, в ходе которого через прокол артерии на бедре в сосуды, питающие матку, вводятся частички специального медицинского пластика, полностью прекращающие в них кровоток. Важно отметить, что на здоровые сосуды эмболизация не оказывает практически никакого воздействия – это связано с особенностями их строения и техникой самого вмешательства. ЭМА в качестве планового предоперационного лечения направлена на уменьшение кровопотери в ходе гистерэктомии. Для лечения шеечной беременности с применением ЭМА в качестве основного метода зарубежными авторами были предложены следующие методики: ЭМА + тампонада шейки матки баллонным катетером Фолея + инъекции метотрексата 1 мг/кг/сут; ЭМА желатиновой губкой + выскабливание; ЭМА платиновыми спиралями + инъекции метотрексата [7, 10].

Однако надо учитывать, что органосохраняющие методы чреваты таким грозным осложнением, как профузное кровотечение. При изолированном использовании каждого из этих методов зачастую наблюдается или кровотечение из сосудов ложа удаленного плодного яйца, или прогрессирование шеечной беременности.

Органосберегающие хирургические вмешательства можно комбинировать с медикаментозным лечением эктопической беременности. Через 7 дней после начала медикаментозного лечения проводят вакуум-экскохлеацию плодного яйца и тампонаду цервикального канала стерильным бинтом, смоченным аминокапроновой кислотой, с последующим его удалением через 2 дня.

Консервативный метод лечения включает парентеральное или интраамниотическое применение цитостатических и эмбриотоксических препаратов: метотрексата, актиномицина Д, хлористого калия, гиперосмолярного раствора глюкозы, простагландинов, мифепристона. Медикаментозная терапия имеет ряд условий и противопоказаний: срок беременности, наличие кровотечения, сопутствующая экстрагенитальная патология. Кроме того, при прогрессировании беременности может присоединиться инфекция на фоне длительно продолжающихся кровянистых выделений. Исходно высокий уровень β-ХГЧ, диаметр плодного яйца более 35 мм, а также регистрация сердцебиения эмбриона и визуализация желточного мешка являются прогностическими показателями не эффективного консервативного лечения. Критериями токсичности и показаниями к прекращению лечения являются повышение активности печеночных ферментов или креатинина; признаки супрессии костного мозга; дерматит, стоматит, гастрит или плеврит [4].

Накоплен достаточно большой опыт использования метотрексата – противоопухолевого средства группы антиметаболитов, под действием которого подавляется митоз в активно пролиферирующих тканях, в том числе и в трофобласте. Однако это высокотоксичный препарат, и его применение связано с большим количеством побочных эффектов. До настоящего времени не разработаны конкректные показания и противопоказания к его применению, не определены чёткие схемы использования и эффективные дозы, назначаемые при внематочной беременности. Таким образом, использование метотрексата при лечении внематочной беременности возможно только по рекамендации консилиума и письменного информированного согласия пациентки [4, 10].

Послеоперационное ведение. В послеоперационный период женщине назначают стандартную антибактериальную, инфузионную и противоанемическую терапию (при необходимости).

В случае геморрагического шока консервативное послеоперационное лечение дополняют интенсивной гемостатической, инфузионной, гемотрансфузионной терапией. Эти назначения ориентированы на быстрое восстановление внутрисосудистого объёма, нормализацию коллоидно-осмотического давления, кислородной ёмкости, реологических и коагуляционных свойств крови. Одновременно проводят симптоматическую коррекцию сопутствующих состояний.

В послеоперационный период особое внимание следует обратить на обязательное исследование динамики содержания β-ХГЧ в сыворотке крови каждые 2 дня, начиная со вторых суток. При адекватном хирургическом лечении содержание β-ХГЧ в крови через 2 дня должно быть менее 50 % от величины показателя до операции. В случае отсутствия адекватного снижения гормона рекомендуется назначение 40–50 мг метотрексата внутримышечно, если через 2 дня поле инъекции концентрация β-ХГЧ превышает 25 % первоначального уровня, повторить введение препарата в той же дозе [3].

Реабилитация и диспансеризация

После операции по поводу внематочной беременности женщине требуется реабилитация, включающая комплекс лечебных мероприятий, направленных на восстановление эубиоза половых путей, лечение хронических воспалительных заболеваний, восстановление двухфазного менструального цикла. Период реабилитации после лапароскопического удаления внематочной беременности может достигать до 1 месяца. Также следует назначить гормональную контрацепцию в течение 2–6 мес. Планировать зачатие рекомендуют минимум через 6 месяцев, но в идеале через 9–12.

Дифференциальную диагностику шеечной беременности проводят с угрожающим абортом, пузырным заносом, нарушением менструального цикла, заболеваниями шейки и тела матки на основе жалоб, осмотра шейки матки в зеркалах и гинекологического исследования, а также по результатам анализа на определение концентрации β-ХГЧ и УЗИ органов малого таза.

Клинический случай 1.

Пациентка А, 24 лет, поступила 06.04.2020 с жалобами на тянущие боли внизу живота, кровянистые выделения со сгустками из половых путей в течение 4 дней, задержку менструации на 12 дней.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 11 лет, по 3 дня, через 28 дней, регулярные, умеренные, безболезненные. Половую жизнь ведет с 15 лет, 1 беременность и 1 роды. В 2019 году проведена операция по поводу полипа тела матки – ГС, полиэктомия. Направлена врачом женской консультации с диагнозом: самопроизвольный выкидыш в малом сроке гестации.

Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые без изменений нормальной окраски. Температура 36,5 °С. Дыхание везикулярное, патологических шумов нет, ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 78 уд/мин, АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Перистальтика обычная. Печень не увеличена, безболезненная. Перитонеальные симптомы отрицательные. Симптом Пастернацкого отрицательный. Диурез в норме, мочеиспускание свободное, безболезненное.

Осмотр в зеркалах: стенки влагалища чистые, выражена складчатость; шейка матки деформирована старыми разрывами, эрозирована, гипертрофирована, наружный зев цервикального канала расположен эксцентрично. Выделения кровянистые скудные. Бимануальное исследование: влагалище свободное, своды глубокие и болезненные. Влагалищная часть шейки матки расположена кзади, длина 3,0 см плотная, наружный зев закрыт. Тело матки расположено кпереди не увеличено, плотное, поверхность гладкая. Область придатков без особенностей.

УЗИ: плодное яйцо располагается в средней трети шейки матки.

Клинический анализ крови, общий и биохимический анализ, анализ мочи без особенностей.

Диагноз: шеечная беременность поставлен на основания данных УЗИ, жалоб пациентки, осмотра в зеркалах и гинекологического осмотра.

Решением консилиума определена тактика ведения пациентки: учитывая анамнез, возраст женщины и срок беременности выполнить вакуум-аспирацию цервикального канала и полости матки, с коагуляцией ложа. Получено письменное информированное согласие на проведение указанного вмешательства и при необходимости (кровотечение) – расширение объёма оперативного вмешательства до экстирпации матки. 09.04.2020 проведено удаление плодного яйца путём вакуум-аспирации цервикального канала и полости матки под контролем УЗИ и коагуляция его ложа. Операция прошла успешно.

Назначено: метотрексат 50 мг внутривенно (согласие на введение получено); антибактериальная терапия – цефтриаксон 1,0 внутривенно 2 раза в день; фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день и омепразол 20 мг 2 раза в день внутрь для минимизации риска развития патологии слизистых оболочек. Учитывая резус отрицательную принадлежность крови, была проведена профилактика резус сенсибилизации – внутримышечно введена 1 доза антирезусного гамма-глобулина.

Пациентка выписана домой на 5-е сутки. Даны рекомендации: наблюдение гинекологом по месту жительства; половой покой в течение 3 недель; прием комбинированного гормонального контрацептивного препарата с 1-го дня менструации; контроль анализа крови на β-ХГЧ через 7–10 дней и УЗИ контроль через 2 недели. Прегравидарная подготовка перед последующей беременностью в течение 3–4 месяцев.

Клинический случай 2.

Пациентка К, 30 лет, поступила в приемное отделение 27.09.2020 с жалобой на задержку менструации на 2 недели. Имеет положительный тест мочи на ХГЧ от 19.09.2020 и результат УЗИ области малого таза от 26.09.2020: беременность малого срока в области внутреннего зева шейки.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации начались в 12 лет в течение 5 дней, через 29 дней, регулярные, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 18 лет, 3 беременности, 1 роды и 2 аборта. Гинекологические заболевания отрицает. Болеет бронхиальной астмой в течение 10 лет.

Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые без изменений нормальной окраски. Температура 36,7 °С. Дыхание везикулярное, патологических шумов нет, ЧДД 14 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 72 уд/мин, АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Перистальтика обычная. Печень не увеличена, безболезненная. Перитонеальные симптомы отрицательные. Симптом Пастернацкого отрицательный. Диурез в норме, мочеиспускание свободное, безболезненное.

Осмотр в зеркалах: выражена складчатость стенок влагалища; шейка матки эрозирована и рубцово деформирована. Выделения из влагалища темно-коричневые, скудные. Бимануальное исследование: влагалище свободное, своды глубокие и болезненные. Влагалищная часть шейки матки расположена кзади, гипертрофирована, длина 2,5–3,0 см плотная, наружный зев закрыт, расположен эксцентрично. Тело матки расположено кпереди слегка больше нормы, мягковатой консистенции, поверхность гладкая. Область придатков без особенностей.

При ультразвуковом исследовании плодное яйцо обнаружено ниже внутреннего зева в средней трети цервикального канала, соответствует 4–5 неделе беременности. Клинические анализы крови, анализ мочи без особенностей.

Выставлен клинический диагноз: шеечная беременность.

Консилиум определил план лечения: с цитостатической целью показано введение раство-

ра Методжект 75 мг на 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия внутривенно. Раствор этамзилата натрия 12,5 % – 2 мл внутримышечно с гемостатической целью; фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день и омепразол 20 мг 2 раза в день внутрь;

Учитывая анамнез, возраст и срок беременности, решено выполнить удаление плодного яйца путем выскабливания в условиях операционной под контролем УЗИ. Пациентка подробно письменно проинформирована о возможных осложнениях (кровотечение) и расширении объёма оперативного вмешательства до экстирпации матки без придатков. 30.09.2020 успешно проведена операция. Выписана на 4-е сутки.

Пациентке были даны следующие рекомендации при выписке: наблюдение гинекологом по месту жительства; половой покой в течение 3 недель; продолжить прием фолиевой кислоты 1 месяц и омепразола 2 недели в таких же дозировках; прием комбинированного гормонального контрацептивного препарата с 1-го дня менструации; контроль анализа крови на β-ХГЧ через 7–10 дней и УЗИ контроль через 2 недели и далее на 5–7 день цикла; прегравидарная подготовка перед последующей беременностью за 3–4 месяца.

Клинический случай 3.

Пациентка Е, 37 лет, поступила 21.12.2020 с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, до этого мажущие выделения в течение 4 дней, боли внизу живота и задержку менструации на 7 дней. Со слов пациентки имеет положительный тест мочи на ХГЧ.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 12 лет в течение 5 дней, через 21–22 дня, регулярные, умеренные, безболезненные. Введет половую жизнь с 18 лет, в анамнезе 2 беременности, одни роды и один аборт.

Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые без изменений нормальной окраски. Температура 36,6 °С. Дыхание везикулярное, патологических шумов нет, ЧДД 14 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 88 уд/мин, АД 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Перистальтика обычная. Печень не увеличена, безболезненная. Перитонеальные симптомы отрицательные. Симптом Пастернацкого отрицательный. Диурез в норме, мочеиспускание свободное, безболезненное.

При осмотре в зеркалах обнаружен сгусток крови объемом 50 мл, шейка матки синюшного окраса, гипертрофирована, наружный зев расположен эксцентрично. Выделения из цервикального канала умеренные кровянистые со сгустками. Бимануальное исследование: влагалище свободное, своды глубокие и болезненные. Влагалищная часть шейки матки расположена кзади и бочкообразно расширена, длина 2,0–3,0 см плотная, наружный зев пропускает палец. Тело матки расположено кпереди и увеличено до размеров 5–6 недели беременности. Область придатков без особенностей.

В общем анализе крови повышено количество лейкоцитов (14,34*10^9/л), снижены показатели эритроцитов (2,72*10^{12}/л), гемоглобин (85 г/л) и соответственно гематокрит (35,7 %). Показатели гемостаза в норме.

По данным УЗИ плодное яйцо визуализируется ниже внутреннего зева шейки матки.

Клинический диагноз: шеечная беременность анемия средней степени тяжести.

После получения информированного согласия на оперативное вмешательство согласно решению консилиума 21.12.2020 было проведено выскабливание цервикального канала и полости матки, а также коагуляция ложа плодного яйца. Операция прошла успешно. Назначена антианемическая терапия. Пациентка выписана на 4-е сутки. Даны рекомендации по реабилитации после перенесенной операции.

Клинический случай 4.

Пациентка И., 30 лет, самостоятельно обратилась в приемное отделение по поводу продолжающихся кровянистых выделений из половых путей, в течение 4 недель тянущие боли внизу живота и повышение температуры до 38 °С.

В акушерско-гинекологическом анамнезе: менструации с 13 лет по 5 дней, через 25–

28 дней, регулярные, умеренные безболезненные. Половой жизнью живет с 17 лет, было 4 беременности, 1 роды, 2 самопроизвольных выкидыша и 1 аборт по медицинским показаниям. В анамнезе полип эндометрия, по поводу которого в 2017 году была проведена гистероскопия с раздельным выскабливанием цервикального канала и полости матки.

Осмотр в зеркалах: стенки влагалища чистые, выражена складчатость; шейка матки гипертрофирована. Выделения кровянистые, скудные. Бимануальное исследование: влагалище свободное, своды глубокие и болезненные. Влагалищная часть шейки матки расположена кзади, плотная, в средней и верхней трети бочкообразно увеличена, наружный зев закрыт. Тело матки расположено кпереди увеличено до размера при 6–7 недели беременности. Область придатков без особенностей.

По данным УЗИ – шеечная беременность 9–10 недель, неразвивающаяся.

На основании жалоб пациентки, анамнеза, осмотра и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования выставлен диагноз: неразвивающаяся беременность в сроке 9–10 недель шеечной локализации. Осложнения основного заболевания: постгеморрагическая анемия средней степени и эндометрит.

По решению консилиума определена тактика: на фоне антибактериальной терапии провести экстирпацию матки с маточными трубами.

После предоставления пациентке полной информации о возможных исходах и осложнениях получено письменное информированное согласие на проведение указанного вмешательства. Операция выполнена успешна, кровопотеря составила 300 мл. По ходу операции была проведена гемотрансфузия, введено 600 мл свежезамороженной плазмы, 500 мл эритроцитарной массы.

Выписана пациентка на 8 день в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Эктопическая (шеечная) беременность относится к неотложным состояниям в гинекологии, требующая экстренного комплексного подхода как в диагностике, так и в дифдиагностике и лечении.

Успех в оказании помощи таким пациентам во многом зависит от своевременности обращения пациентов, постановки диагноза и коллегиального решения о выборе метода лечения.

Комбинированные органосохраняющие операции с использованием метотрексата определяются решением консилиума с письменного информированного согласия и показаны пациентам гемодинамически стабильным, при наличии относительно низкого уровня В – ХГЧ (в идеале менее 1500 МЕ/л), отсуствии у эмбриона сердечной деятельности по УЗИ, уверенности в отсутствии маточной беременности, отсутствии повышенной чувствительности к метотрексату, а также готовности пациентки к последующему наблюдению.

Литература

1. *Акушерство*: национальное руководство. Коллектив авторов; под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1080 с.

2. *Макухина*, Т. Б. Опыт органосохраняющего лечения шеечной беременности с использованием селективной эмболизации маточных артерий / Т. Б. Макулина, И. О. Князев, Р. О. Князев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 1.– С. 29–31.

3. *Новые* возможности в лечении шеечной беременности / И. И.Гришин, Ю. Э. Доброхотова, С. А. Капранов // Лечебное дело. – 2016. – № 4. – С. 93–97.

4. *Органосохраняющее* комбинированное лечение эктопической беременности с имплантацией в шейке матки на сроке 7 недель / С. И. Аскольская, С. И. Аликберова, Ю. В. Попов, Д. П. Лебедев, О. Е. Нечаева // Клиническая практика. – 2016. – № 4. – С. 35–42.

5. *Радзинский*, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М.: Status Praesens, 2017. – 872 с.

6. *Роль* эхографии в дианостике и успешном лечении шеечной беременности двойней /И. А. Озерская, Е. П. Долгова, Г. И. Федорова, И. А. Петров // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 3. – С. 78–81.

7. *Синчихин*, С. П. Вариант лечения шеечной беременности молодой нерожавщей женщины / С. П. Синчихин, А. В. Буров, А. Н. Макаров // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – № 1. – С. 58–62.

8. *Случай* ранней диагностики и лечения шеечной беременности с сохранением репродуктивных органов / В. Н. Сидоренко, М. А. Шкроб, Е. Н. Кирилло-

ва, Л. С. Ладутько, Т. М. Олешкевич, Я. Б. Станкевич // Мед. новости. – 2015. – № 2. – С. 39–46.

9. *Способ* лечения шеечной беременности / Ю. Э. Доброхотова, С. А. Капранов, И. И. Гришин // Российский мед. журнал. – 2016. – № 22(2). – С. 75–81.

10. *Verma*, U. Conservative managament of cervical ectopic pregnancy / U. Verma // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 91(3). – P. 671–674.

References

1. *Akusherstvo*: nacional'noe rukovodstvo. Kollektiv avtorov; pod red. G. M. Savel'evoj, G. T. Suhih, V. N. Serova, V. E. Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2015. –1080 s.

2. *Makuhina*, T. B. Opyt organosohranyayushchego lecheniya sheechnoj beremennosti s ispol'zovaniem selektivnoj embolizacii matochnyh arterij / T. B. Makulina, I. O. Knyazev, R. O. Knyazev // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. – 2018. – № 1. – S. 29–31.

3. *Novye* vozmozhnosti v lechenii sheechnoj beremennosti / I. I.Grishin, Yu. E. Dobrohotova, S. A. Kapranov // Lechebnoe delo. – 2016. – № 4. – S. 93–97.

4. *Organosohranyayushchee* kombinirovannoe lechenie ektopicheskoj beremennosti s implantaciej v shejke matki na sroke 7 nedel' / S. I. Askol'skaya, S. I. Alikberova, Yu. V. Popov, D. P. Lebedev, O. E. Nechaeva // Klinicheskaya praktika. – 2016. – № 4.– S. 35–42.

5. *Radzinskij*, V. E. Akusherskaya agressiya / V. E. Radzinskij. – M.: Status Praesens, 2017. – 872 c.

6. *Rol'* ekhografii v dianostike i uspeshnom lechenii sheechnoj beremennosti dvojnej / I. A. Ozerskaya, E. P. Dolgova, G. I. Fedorova, I. A. Petrov // Ul'trazvukovaya i funkcional'naya diagnostika. – 2015. – № 3. – S. 78–81.

7. *Sinchihin*, S. P. Variant lecheniya sheechnoj beremennosti molodoj nerozhavshchej zhenshchiny / S. P. Sinchihin, A. V. Burov, A. N. Makarov // Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov. – 2007. – № 1. – S. 58–62.

8. *Sluchaj* rannej diagnostiki i lecheniya sheechnoj beremennosti s sohraneniem reproduktivnyh organov / V. N. Sidorenko, M. A. Shkrob, E. N. Kirillova, L. S. Ladut'ko, T. M. Oleshkevich, Ya. B. Stankevich// Med. novosti. – 2015. – № 2. – S. 39–46.

9. *Sposob* lecheniya sheechnoj beremennosti / Yu. E. Dobrohotova, S. A. Kapranov, I. I. Grishin // Rossijskij med zhurnal. – 2016. – № 22(2). – S. 75–81.

10. *Verma*, U. Conservative managament of cervical ectopic pregnancy / U. Verma // Fertil. Steril. – 2009. – Vol. 91(3). – P. 671–674.

Поступила 26.10.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.142

Е. В. Захарова[1,2], А. В. Губкина[2,3]

В ЦЕЛЯХ УКРЕПЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

УЗ «Минский клинический консультативно-диагностический центр»,[1]
«Государственное управление и право» Академии управления при Президенте РБ,[2]
УО «Белорусский государственный медицинский университет»[3]

Систематизированное, неколлизионное законодательство является непременным условием формирования правовой культуры медицинских работников.

Современные условия оказания медицинской помощи диктуют необходимость пересмотра действующего Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-XII «О здравоохранении».

Новый Закон Республики Беларусь от 11 декабря 2020 г. № 94-З «Об изменении законов по вопросам здравоохранения и оказания психологической помощи» вносит ряд концептуальных изменений в действующее медицинское законодательство.

В процессе совершенствования законодательства в сфере здравоохранения определяется цель управления здравоохранением – укрепление здоровья населения, расширение в том числе профилактического направления, информирования и мотивации пациентов на здоровый образ жизни, пропаганда здорового образа жизни, для специалистов – повышение квалификации, использование высокотехнологичных методов лечения.

Ключевые слова: *медицинское право, закон о здравоохранении, медицинское законодательство.*

L. V. Zakharava, H. V. Gubkina

FOR THE PURPOSE OF POPULATION HEALTH

Systematized, non-collisional legislation is a required condition of the medical officers legal culture making.

Modern medical care circumstances underline the need of the current Law of the Republic of Belarus from June, 18th 1993 № 2435-XII «About health care» revision.

The new Law of the Republic of Belarus from December, 11th 2020 № 94-З «About health care and psychological help laws changes» makes some conceptual changes to the current health care legislation.

In the process of improving legislation in the field of healthcare, the goal of healthcare management is determined - strengthening the health of the population, expanding, inter alia, the preventive direction, informing and motivating patients to a healthy lifestyle, promoting a healthy lifestyle, for specialists – advanced training, the use of high-tech treatment methods.

Key words: *medical law, health care law, medical legislation.*

О медицинском праве впервые было заявлено на IV-й Международной медико-правовой конференции в Праге еще в 1977 г. Первоначально оно было сосредоточено на определении юридических прав и обязанностей только медицинских работников. Выделялось три основных подхода к самодостаточности медицинского права: во-первых, медицинское право рассматривалось как подотрасль права социального обеспечения, во-вторых, оно оценивалось как комплексная отрасль законодательства с собственным предметом правового регулирования, наконец, как самостоятельная отрасль права. В пользу последнего приводится особая социальная и экономическая значимость сферы здравоохранения,

т. е. наличие самостоятельного предмета правового регулирования, а также значительного количества специальных источников права, регламентирующих правовой статус медицинских учреждений, пациентов, медицинских работников.

Предметом медицинского права являются общественные отношения, возникающие в сфере охраны здоровья граждан, которые можно и необходимо урегулировать юридически. Собственный, уникальный метод правового регулирования у медицинского права отсутствует, но используются способы регулирования правовых отношений других отраслей законодательства, например, дозволения, запреты, обязывания. Медицинское право Республики Беларусь основано на общеправовых принципах континентальной системы права, в которой основным источником права является нормативный правовой акт.

Одним из факторов, влияющих на формирование профессиональной правовой культуры медицинских работников, на уровень их правовых знаний, является систематизированное, беспробельное, неколлизионное законодательство. Так, Закон Республики Беларусь от 11 декабря 2020 г. № 94-З «Об изменении законов по вопросам здравоохранения и оказания психологической помощи» вносит ряд концептуальных изменений в действующий Закон Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-XII «О здравоохранении».

Так, он расширяет определение клинического протокола: «клинический протокол – технический нормативный правовой акт, утверждаемый Министерством Здравоохранения и устанавливающий общие, *приводимые в структурированном виде* требования к *объему* оказания медицинской помощи пациенту *с учетом возможных видов медицинской помощи, форм и условий ее оказания* при определенном заболевании, определенном синдроме или определенной клинической ситуации, а также *содержащий варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинских работников с учетом синдрома, течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, клинической ситуации, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи*». В офтальмологической практике применяются клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с болезнями глаза и его придаточного аппарата согласно Приказу Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 12.02.2007 № 82 в редакции Приказа Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 05.08.2016 № 742, однако ведется активная работа по их пересмотру. В стоматологической практике в зависимости от направления деятельности применяются клинические протоколы диагностики и лечения пациентов, такие как Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области», утвержденный Постановлением Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 04.08.2017 № 80, «Клинический протокол диагностики и лечения пациентов на ортодонтическом стоматологическом приеме при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения» согласно приказу Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 26 декабря 2011 № 1245, «Клинический протокол диагностики и лечения пациентов на ортопедическом стоматологическом приеме при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях районных, областных, и республиканских организаций здравоохранения» согласно приказу Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 26 декабря 2011 № 1245, «Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) на терапевтическом стоматологическом приеме в амбулаторных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения» от 26 декабря 2011 № 1245, «Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (дети до 18 лет) на терапевтическом стоматологическом приеме в амбулаторных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения» от 26 декабря 2011

№ 1245 и другие регламентирующие документы. Аналогичным образом организована работа врачей других специальностей.

Статья 1 дополнена важнейшим понятием *«качество медицинской помощи – совокупность характеристик медицинской помощи, отражающих ее способность удовлетворять потребности пациента, своевременность оказания медицинской помощи, степень ее соответствия клиническим протоколам и иным нормативным правовым актам в области здравоохранения, а также степень достижения запланированного результата оказания медицинской помощи»*.

Неукоснительное соблюдение норм законодательства в области здравоохранения является гарантом качественного оказания медицинской помощи медицинским работником. Ввиду этого перечень видов медицинских экспертиз дополнен экспертизой качества медицинской помощи. Согласно **Статье 373**, *«Экспертиза качества медицинской помощи проводится в организациях здравоохранения в целях выявления нарушений при оказании медицинской помощи. Экспертиза качества медицинской помощи проводится в случаях: летальных исходов; наличия заявлений и жалоб на качество медицинской помощи; в иных случаях, установленных Министерством Здравоохранения»*.

Закон Республики Беларусь от 11 декабря 2020 г. № 94-З «Об изменении законов по вопросам здравоохранения и оказания психологической помощи» дополнен важнейшей **Статьей 13** *«Государственный социальный заказ в области здравоохранения»*. Ее целью является реализация конституционного права граждан на охрану здоровья путем повышения доступности оказания медицинской помощи.

Большое внимание в Законе Республики Беларусь от 11 декабря 2020 г. № 94-З «Об изменении законов по вопросам здравоохранения и оказания психологической помощи» уделено информационному обеспечению в области здравоохранения. Согласно **статье 376**, *централизованная информационная система здравоохранения представляет собой интегрированную информационную систему, обеспечивающую централизованное хранение и обработку медицинской информации в области здравоохранения, включая базы (банки) данных, реестры (регистры) в здравоохранении, информационное взаимодействие и доступ в установленном порядке пользователей централизованной информационной системы здравоохранения к указанной информации. Централизованная информационная система здравоохранения обеспечивает возможность предоставления гражданам доступа к услугам в области здравоохранения с использованием личного электронного кабинета пациента. Личный электронный кабинет пациента представляет собой веб-интерфейс доступа пациента к общегосударственной автоматизированной информационной системе, предназначенный для обеспечения электронного взаимодействия с централизованной информационной системой здравоохранения*. На базе УЗ МККДЦ успешно функционирует автоматизированная информационная система «Клиника». На клинических базах стоматологического факультета Белорусского государственного медицинского университета работают информационные системы «Клиника». «Поликлиника», «Стоматология». Большую роль в информатизации здравоохранения нашей страны играет Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения.

В этой связи дополнены полномочия Совета Министров и Министерства Здравоохранения в области здравоохранения, а также местных исполнительных комитетов. В частности, Министерство Здравоохранения будет определять порядок разработки, формирования, ведения, эксплуатации информационных систем, информационных ресурсов, баз (банков) данных и (или) реестров (регистров) в здравоохранении, входящих в состав централизованной информационной системы здравоохранения, требования к ним, а также порядок их взаимодействия с централизованной информационной системой здравоохранения.

Современное развитие общества подразумевает высокую правовую информированность не только специалистов сферы здравоохранения, но и пациентов. Закон Республики Беларусь от 11 декабря 2020 г. № 94-З «Об изменении законов по вопросам здравоохранения и оказания психологической помощи» закрепляет право пациента на отказ от внесения информации, составляющей врачебную тайну, в централизованную информационную систему, за исключением информации, предоставляемой организациями здравоохранения в правоохранительные органы в соответствии с законодательством; право на ознакомление с медицинскими документами, имеющимися в организации здравоохранения и отражающими информацию о состоянии его здоровья, фактах обращения за медицинской помощью.

Непрерывное образование, повышение профессионального уровня врача является неотъемлемой частью его успешной работы. Так, **статья 61** *«Резидентура»* вводит новый институт взамен существующей ранее клинической ординатуре. *Резидентура – форма индивидуальной профессиональной подготовки врачей специалистов, лиц, получивших высшее медицинское образование за пределами Республики Беларусь, в целях углубления профессиональных знаний и совершенствования практических навыков, освоения передовых медицинских технологий, изменения профиля медицинской специальности.*

Данные изменения Закона Республики Беларусь о Здравоохранении способствуют укреплению правовой основы для реализации конституционных прав граждан на охрану здоровья и получение медицинской помощи, позволяют обеспечить качественно новый уровень правового регулирования социально-правовых отношений, реализуемых в сфере здравоохранения.

В процессе совершенствования законодательства в сфере здравоохранения определяется цель управления здравоохранением – укрепление здоровья населения, расширение в том числе профилактического направления, информирования и мотивации пациентов на здоровый образ жизни, пропаганда здорового образа жизни, для специалистов – повышение квалификации, использование высокотехнологичных методов лечения.

Литература

1. *Закон* Республики Беларусь «О здравоохранении» от 18 июня 1993 г. № 2435-XII.

2. *Закон* Республики Беларусь «Об изменении законов по вопросам здравоохранения и оказания психологической помощи» от 11 декабря 2020 г. № 94-З.

3. *Клинические* протоколы диагностики и лечения взрослого населения с болезнями глаза и его придаточного аппарата согласно Приказу Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 12.02.2007 № 82 в редакции Приказа Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 05.08.2016 № 742.

4. *Клинический* протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями челюстно-лицевой области», утвержденный Постановлением Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 04.08.2017 № 80.

5. «*Клинический* протокол диагностики и лечения пациентов на ортодонтическом стоматологическом приеме при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения» согласно приказу Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 26 декабря 2011 № 1245.

6. «*Клинический* протокол диагностики и лечения пациентов на ортопедическом стоматологическом приеме при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях районных, областных, и республиканских организаций здравоохранения» согласно приказу Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 26 декабря 2011 № 1245.

7. «*Клинический* протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) на терапевтическом стоматологическом приеме в амбулаторных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения» от 26 декабря 2011 № 1245.

8. «*Клинический* протокол диагностики и лечения пациентов (дети до 18 лет) на терапевтическом стоматологическом приеме в амбулаторных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения» от 26 декабря 2011 № 1245.

9. *Социология* Здоровья Практикум БГМУ. – 2015. – 30 с.

References

1. *Zakon* Respubliki Belarus' O zdravoohranenii ot 18 iyunya 1993 g. № 2435-XII.

2. *Zakon* Respubliki Belarus' Ob izmenenii zakonov po voprosam zdravoohraneniya i okazaniya psihologicheskoj pomoshchi ot 11 dekabrya 2020 g. № 94-Z.

3. *Klinicheskie* protokoly diagnostiki i lecheniya vzroslogo naseleniya s boleznyami glaza i ego pridatochnogo apparata soglasno Prikazu Ministerstva Zdravoohraneniya Respubliki Belarus' ot 12.02.2007 № 82 v redakcii Prikaza Ministerstva Zdravoohraneniya Respubliki Belarus' ot 05.08.2016 № 742.

4. *Klinicheskij* protokol «Diagnostika i lechenie pacientov s zabolevaniyami chelyustno-licevoj oblasti», utverzhdennyj Postanovleniem Ministerstva Zdravoohraneniya Respubliki Belarus' ot 04.08.2017 № 80.

5. «*Klinicheskij* protokol diagnostiki i lecheniya pacientov na ortodonticheskom stomatologicheskom prieme pri okazanii medicinskoj pomoshchi v ambulatornyh usloviyah rajonnyh, oblastnyh i respublikanskih organizacij zdravoohraneniya» soglasno prikazu Ministerstva Zdravoohraneniya Respubliki Belarus' ot 26 dekabrya 2011 № 1245.

6. «*Klinicheskij* protokol diagnostiki i lecheniya pacientov na ortopedicheskom stomatologicheskom prieme pri okazanii medicinskoj pomoshchi v ambulatornyh usloviyah rajonnyh, oblastnyh, i respublikanskih organizacij zdravoohraneniya» soglasno prikazu Ministerstva Zdravoohraneniya Respubliki Belarus' ot 26 dekabrya 2011 № 1245.

7. «*Klinicheskij* protokol diagnostiki i lecheniya pacientov (vzrosloe naselenie) na terapevticheskom stomatologicheskom prieme v ambulatornyh usloviyah rajonnyh, oblastnyh i respublikanskih organizacij zdravoohraneniya» ot 26 dekabrya 2011 № 1245.

8. «*Klinicheskij* protokol diagnostiki i lecheniya pacientov (deti do 18 let) na terapevticheskom stomatologicheskom prieme v ambulatornyh usloviyah rajonnyh, oblastnyh i respublikanskih organizacij zdravoohraneniya» ot 26 dekabrya 2011 № 1245.

9. *Sociologiya* Zdorov'ya Praktikum BGMU. – 2015. – 30 s.

Поступила 01.10.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.147

Н. В. Карлович[1], Т. В. Мохорт[1], Ю. А. Волчек[2]

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ АЛЬДОСТЕРОН-РЕНИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,[1]
УЗ «4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко»[2]

У 207 пациентов с различными стадиями ХБП и 60 лиц группы сравнения определены показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и их взаимосвязь с функцией почек и уровнем ПТГ. Установлено, что для пациентов с ХБП характерна тенденция к более низкому содержанию альдостерона в сыворотке крови, вплоть до терминальной стадии ХБП, а также гиперренинемия на ранних стадиях ХБП и ее снижение при прогрессировании заболевания. Максимальная частота гиперальдостеронизма зарегистрирована у диализных и трансплантированных пациентов. Установлена слабая корреляционная связь между уровнями ПТГ и альдостероном у пациентов с ХБП. При этом выявлены разнонаправленные изменения медиан концентраций в крови альдостерона и ренина в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием ВГПТ.

Ключевые слова: *альдостерон-рениновое соотношение, гиперальдостеронизм, гиперренинемия, гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек.*

N. V. Karlovich, T. V. Mohort, Y. A. Volchek

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM: TRADITIONAL FUNCTION AND PLEIOTROPIC EFFECTS OF REGULATION OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM

In 207 patients with different stages of CKD and 60 individuals in the comparison group, the parameters of the renin-angiotensin-aldosterone system and their relationship with renal function and PTH levels were determined. It was found that patients with CKD are characterized by a tendency towards a lower level of aldosterone in the blood serum, up to the terminal stage of CKD, as well as hyperreninemia in the early stages of CKD and its decrease with the progression of the disease. The highest incidence of hyperaldosteronism was recorded in dialysis and transplant patients. A weak correlation was found between PTH and aldosterone levels in patients with CKD. At the same time, multidirectional changes in the medians of blood concentrations of aldosterone and renin were revealed in subgroups of patients with the presence and absence of SHPT.

Key words: *aldosterone-renin ratio, hyperaldosteronism, hyperreninemia, hyperparathyroidism, chronic kidney disease.*

В последние годы появились данные о взаимосвязи альдостерона и других компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с гормональной системой, регулирующей фосфорно-кальциевый и костный гомеостаз. Немногочисленное количество исследований в данной области продемонстрировало, что компоненты РААС действуют на гормоны, регулирующие гомеостаз кальция и фосфора, а витамин Д, паратиреоидный гормон (ПТГ) и фактор роста фибробластов 23 (FGF 23) действуют на альдостерон и другие компоненты РААС. Такое взаимное влияние является важным компонентом патогенеза развития клинических исходов как при гиперпаратиреозе, так и при гиперальдостеронизме [1–7].

Взаимосвязь РААС и системы Са-Р-ПТГ-витамин Д-FGF23-кости показана в первую очередь у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом и первичным гиперпаратиреозом. Практи-

чески отсутствуют данные об изменениях РААС при вторичном гиперальдостеронизме и вторичном гиперпаратиреозе [3–7].

Как известно, ВГПТ является одним из наиболее частых осложнений ХБП. В настоящее время ВГПТ рассматривается в контексте минеральных и костных нарушений, ассоциированных с ХБП, которые включают минеральные нарушения, костную патологию и метастатическую (в первую очередь сосудистую) кальцификацию [8]. Результатом данного взаимодействия являются два фатальных осложнения: низкотравматические переломы костей и сердечно-сосудистые осложнения. В генезе сердечно-сосудистых осложнений, помимо сосудистой кальцификации, важное значение имеет эндотелиальная дисфункция, прогрессия атеросклероза, кальцификация сердечных клапанов, гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, гипертрофические процессы в миокарде и сосудистой стенке [8]. Активация РААС, в том числе опосредованная ВГПТ, может являться важным коморбидным фактором развития и прогрессии сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Цель исследования – определить показатели РААС у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек и оценить их взаимосвязь с вторичным гиперпаратиреозом.

Материалы и методы

В исследование включены 267 человек в возрасте от 20 до 80 лет; средний возраст составил 48,0 ± 15,1 лет (95 % ДИ 46,2 – 49,8), в том числе 122 мужчин и 145 женщин. Из них 207 пациентов с ХБП и 60 лиц без признаков ХБП. Основной причиной ХБП была диабетическая нефропатия: у 95 (35,5 %) пациентов. Среди других причин развития были хронический гломерулонефрит – 49 человек (18,4 %), артериальная гипертензия – 20 человек (7,5 %), врожденные аномалии развития мочевых путей (поликистоз почек, гипоплазия почек) – 18 человек (6,7 %); оставшиеся 9,4 % составили хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, интерстициальный нефрит.

Для первичного анализа пациентов с ХБП разделили на 6 подгрупп в зависимости от стадии ХБП: 1-я – 46 пациентов с ХБП 1–2 ст., 2-я – 37 пациентов с ХБП 3, 3-я – 41 пациент с ХБП 4, 4-я – 25 человек с ХБП 5, не получающих заместительную почечную терапию, 5-я – 42 диализных пациента, 6-я – 16 пациентов с почечным трансплантатом. Стадию ХБП определяли на основании расчета СКФ по формуле MDRD.

В сыворотке крови участников исследования определяли концентрации: альдостерона, ренина – на полуавтоматическом иммуноферментном плашечном анализаторе BRIO с использованием коммерческих наборов Wuhan Fine Biotech Co., Ltd; ПТГ – на автоматическом иммуноферментном анализаторе COBAS 6000 e601 с использованием коммерческих наборов Roche Diagnostics. Для оценки состояния РААС также использовали альдостерон-ренинновое соотношение (АРС), которое рассчитывали путем деления концентрации альдостерона на концентрацию ренина.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «Statistica» 10.0 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Для количественных значений с нормальным распределением применяли параметрические методы сравнения (*t*-критерий Стьюдента). В зависимости от вида распределения результаты исследования представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение (SD), 95 % доверительного интервала (95 % ДИ), медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ-UQ). К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы (*U*-критерий Манна–Уитни, H-тест Kruskal-Wallis ANOVA, Fisher exact test, корреляционный анализ (Spearman rank correlation), регрессионный анализ. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты оценки показателей крови в общей когорте пациентов с ХБП и у лиц без ХБП представлены в таблице 1.

В группе пациентов с ХБП медиана альдостерона и АРС достоверно ниже, а ренина – достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения без признаков ХБП. В отношении ПТГ получены данные, которые соответствуют ранее

Таблица 1. **Показатели у пациентов с ХБП и в группе сравнения**

Показатель	Me (LQ-UQ)		*U*-тест Манна-Уитни
	Пациенты с ХБП, *n* = 207	Лица без ХБП (группа сравнения), *n* = 60	
Альдостерон, пг/мл	54,6 (33,8–156,3)	188,1 (140,9–231,6)	*U* = 2813,0; *p* = 0,000000
Ренин, пг/мл	822,5 (59,6–2000,0)	60,0 (13,3–71,1)	*U* = 2316,5; *p* = 0,000000
АРС	0,23 (0,05–0,91)	3,45 (2,96–6,85)	U = 73,0; p = 0,000000
ПТГ, пг/мл	102,9 (48,3–259,7)	43,6 (33,2–54,7)	*U* = 2669,5; *p* = 0,000000

Таблица 2. **Анализ показателей РААС в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП и в контрольной группе, Me (LQ-UQ)**

Группы	Альдостерон, пг/мл	Ренин, пг/мл	АРС
0 (группа сравнения)	181,8 (14,7–348,7)	48,4 (2,2–128,0)	6,9 (2,0–27,4)
1–6 (все пациенты с ХБП)	196,6 (1,3–1897,7)	974,1 (2,2–2000)	1,5 (0,0–101,0)
Различия между группой сравнения и пациентами с ХБП	*p* = 0,0000	*p* = 0,0000	*p* = 0,0000
1 (ХБП 1–2)	131,6 (1,3–717,8)	1275,5 (59,6–2000,0)	2,4 (0,0–101,0)
2 (ХБП 3)	138,1 (9,4–1762,4)	1075 (8,9–2000,0)	3,1 (0,0–101,0)
3 (ХБП 4)	201,7 (3,2–1767,9)	1037,9 (2,2–2000,0)	0,7 (0,0–6,2)
4 (ХБП 5)	47,4 (9,9–173,8)	1001,8 (5,5–2000,0)	0,5 (0,0–1,8)
5 (ХБП 5Д)	379,3 (8,6–1790,5)	753,9 (7,2–2000,0)	0,8 (0,0–2,4)
6 (Т)	256,1 (12,0–1897,7)	269,2 (6,5–2000,0)	1,2 (0,2–2,1)
Различия среди пациентов с разными стадиями ХБП	Хи-квадрат = 50,1; *p* = 0,0000	Хи-квадрат = 77,0; *p* = 0,000	Хи-квадрат = 78,0; *p* = 0,000

опубликованным: медиана ПТГ достоверно выше, чем в группе сравнения [9].

Далее был проведен анализ показателей РААС в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП, результаты представлены в таблице 2.

При анализе подгрупп в зависимости от стадии ХБП установлено, что гиперренинемия значимо характерна для пациентов 1–2 стадии ХБП (Хи-квадрат = 77,0; *p* = 0,000). Чрезмерная выработка ренина запускает каскад превращений, приводящих к АГ, которая носит «нестойкий» характер, объясняющийся краткосрочным действием АТ II. По мере прогрессирования повреждения почки концентрация ренина снижается. Вероятно, это объясняется угнетением активации юкстагломерулярных клеток почки.

Медиана концентрации альдостерона возрастает по мере прогрессирования ХБП. Достоверно высокие показатели концентрации альдостерона определены у пациентов 3 группы (201,7 ± 413,2; Хи-квадрат = 50,1; *p* = 0,0000). Установлено, что для пациентов 5 стадии ХБП (не получающих заместительную почечную терапию) характерны минимальные значения альдостерона. Вероятно, это связано с применением диуретиков, являющихся конкурентными антагонистами альдостерона, 4 группой пациентов.

Группу пациентов, получающих постоянную заместительную почечную терапию методами диализа и после трансплантации почки (группы 5Д, 6), стоит рассматривать обособленно: для них характерны повышение уровней альдостерона и гипоренинемия по сравнению с другими группами. В тоже время возможно снижение концентрации альдостерона с лабораторными проявлениями гипоальдостеронизма, что характеризуется значениями нижнего квартиля концентрации альдостерона в нашем исследовании и подтверждается в работе Гончарова П. П., который выявил гипоальдостеронизм в 9,7 % случаев у трансплантированных пациентов [10].

Нами был проведен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи СКФ и уровнями альдостерона и ренина, АРС. Установлена достоверная (*p* = 0,0279) прямая (*r* = 0,15) корреляционная связь между СКФ и АРС в целом у обследованных пациентов (рис. 1). Достоверной взаимосвязи между данными параметрами отдельно в группе контроля и у пациентов с ХБП не выявлено.

Референтные интервалы в общей популяции, в соответствии с рекомендациями произ-

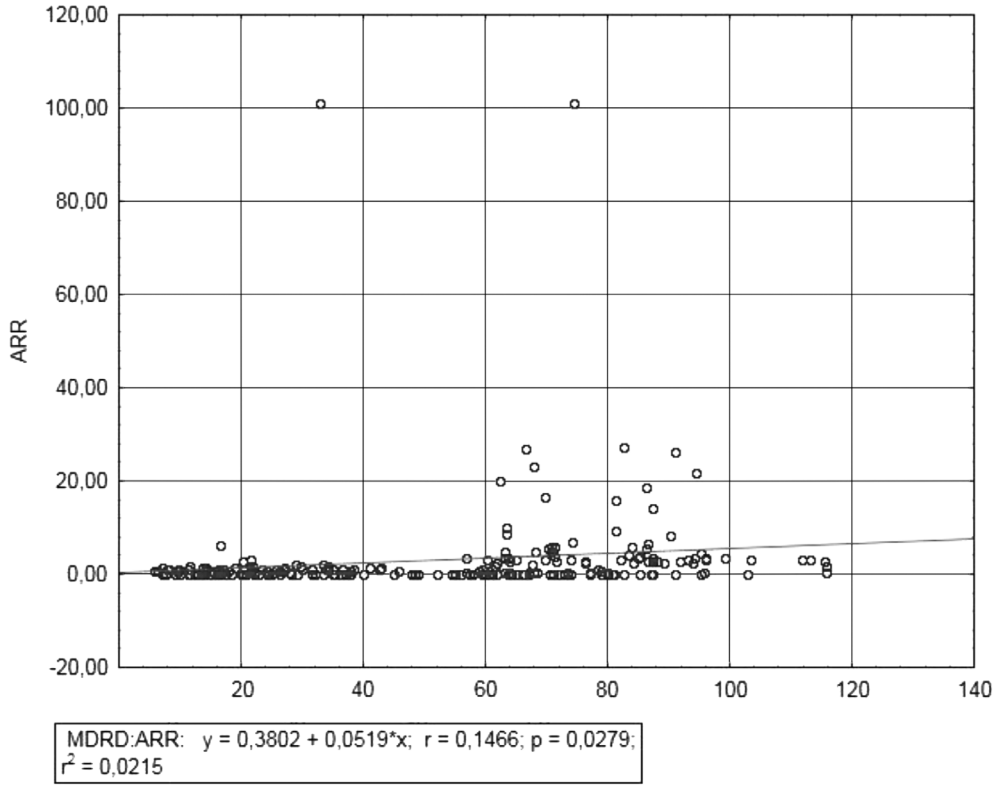


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния АРС у обследованных пациентов в зависимости от СКФ

водителя наборов, составили для альдостерона 22–353 пг/мл, ренина 7,5–42,3 пг/мл. Результаты анализа доли лиц с показателями альдостерона и ренина в пределах референтного интервала, и с отклонениями в сторону снижения или повышения, представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, в целом у пациентов с ХБП гипоальдостеронизм и гиперальдостеронизм зарегистрирован в 9,3 % случаев. Частота гиперальдостеронизма максимальна у диализных пациентов, гипоальдостеронизма – у трансплантированных пациентов. Однако четкой тенденции частоты встречаемости нарушений концентрации альдостерона в крови у пациентов с различными стадиями ХБП не установлено, что подтверждает высказанное ранее предположение о влиянии в первую очередь приема гипотензивных лекарственных средств и достигнутого контроля АД.

Таблица 3. **Доли лиц с показателями альдостерона и ренина в пределах и за пределами референтного интервала в подгруппах пациентов с различными стадиями ХБП и в группе сравнения**

Группы	Доля лиц с уровнем альдостерона (%)			Доля лиц с уровнем ренина (%)		
	<22	22–353	>353	<7,5	7,5–42,3	>42,3
0 (группа сравнения)	1,7	98,3	0	0	88,3	11,7
1–6 (все пациенты с ХБП)	9,3	81,5	9,3	3,4	15,1	81,5
Различия между группой сравнения и пациентами с ХБП	NS			*p* = 0,047		
1 (ХБП 1–2)	6,5	87,0	6,5	0	0	100,0
2 (ХБП 3)	5,6	91,7	2,8	0	8,3	91,7
3 (ХБП 4)	12,5	80,0	7,5	9,8	12,2	78,0
4 (ХБП 5)	8,0	92,0	0	4,0	24,0	72,0
5 (ХБП 5Д)	9,5	66,7	23,8	2,4	26,2	71,4
6 (Т)	18,8	68,8	12,5	6,3	37,5	56,3
Различия среди пациентов с разными стадиями ХБП	Хи-квадрат = 6,6 сс = 6 *p* = 0,3610			Хи-квадрат = 163,3 сс = 6 *p* = 0,000		

При анализе частоты встречаемости гиперренинемии отмечено, что у пациентов с ХБП 1–2 данный феномен регистрируется в 100 % случаев, по мере снижения почечной функции частота гиперренинемии снижается до 72 % у пациентов с ХБП 5 и 56,3 % – у трансплантированных пациентов.

Немногочисленные результаты проведенных исследований указывают на прямую стимулирующую взаимосвязь между ПТГ и альдостероном, которая подтверждена на моделях первичного гиперальдостеронизма и первичного гиперпаратиреоза [1, 4–6]. Нами не найдены публикации исследований подобной взаимосвязи у пациентов с ВГПТ.

При проведении корреляционного анализа (рис. 2) нами установлена прямая (r = 0,17) корреляционная связь между уровнями ПТГ и альдостероном у пациентов с ХБП (p = 0,0066). Данная зависимость установлена и в группе контроля (y = 138,4272 + 0,9645*x; r = 0,2486; p = 0,0554).

При оценке зависимости концентрации ренина и АРС от уровня ПТГ достоверности в группе пациентов с ХБП и контроле не выявлено.

Для углубленного анализа взаимосвязи с ПТГ и развитием ВГПТ было проведено сравнение показателей РААС при разделении на подгруппы с наличием или отсутствием ВГПТ и расчетом коэффициента корреляции. Для диагностики ВГПТ были применены установленные нами ранее критерии [11]. Верхний предел референтного интервала уровня ПТГ у пациентов с ХБП (СКФ > 35 мл/мин) совпадает с общепопуляционным. Для пациентов с ХБП и СКФ 15–35 мл/мин верхний предел референтного интервала уровня ПТГ составляет 185 пг/мл (в 3 раза превышает общепопуляционный), а для пациентов с ХБП и СКФ < 15 мл/мин – 500 пг/мл (в 7,5 раза превышает общепопуляционный).

По результатам попарного сравнения подгрупп ВГПТ+ и ВГПТ– с применением U-критерия Манна-Уитни установлены достоверные различия уровня альдостерона в группе 2 (z = –2,05; p = 0,040) и группе 3 (z = –2,08; p = 0,037). Вместе с тем сравнение медиан концентраций в крови альдостерона и ренина в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием ВГПТ выявило разнонаправленные изменения данных

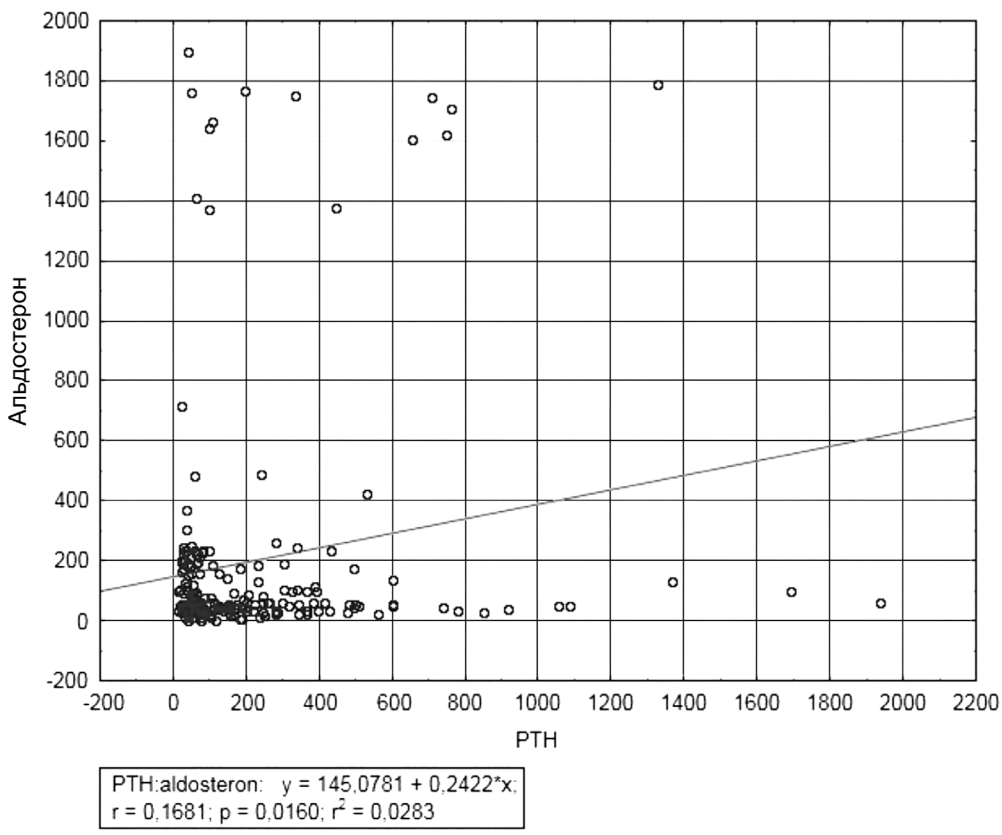


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния для альдостерона и ПТГ у пациентов с ХБП

Таблица 4. **Анализ показателей РААС пациентов в группах в зависимости от наличия или отсутствия ВГПТ**

Группы пациентов в зависимости от СКФ, мл/мин	Подгруппы	Альдостерон		Ренин		АРС	
		Me (Q25–Q75)	*r*	Me (Q25–Q75)	*r*	Me (Q25-Q75)	*r*
Группа 1 (>35)	ВГПТ+	45,9 (28,8–70,0)	–0,033	878,1 (222,7–1841,6)	–0,278	0,1 (0,0–0,3)	0,237
	ВГПТ–	90,6 (41,7–194,1)	0,068	1480,7 (276,3–2000,0)	–0,012	0,1 (0,0–0,3)	0,038
Группа 2 (35–15)	ВГПТ+	91,8 (48,2–136,2)	0,372	1450,1 (94,8–2000,0)	0,330	0,2 (0,1–0,8)	–0,771
	ВГПТ–	40,8 (25,0–149,6)	0,120	276,7 (30,9–2000,0)	–0,101	0,8 (0,1–1,1)	0,026
Группа 3 (<15)	ВГПТ+	51,2 (50,1–62,5)	1,000	88,9 (59,6–2000,0)	0,500	0,6 (0,0–0,9)	–0,500
	ВГПТ–	35,9 (29,4–56,0)	0,007	1221,4 (37,1–2000,0)	0,352	0,1 (0,0–1,0)	–0,444
Группа 4 (диализ)	ВГПТ+	114,3 (40,9–1618,8)	0,046	396,3 (40,0–2000,0)	0,038	0,9 (0,8–1,0)	–0,090
	ВГПТ–	55,7 (42,1–108,7)	0,094	90,6 (44,7–2000,0)	0,142	0,8 (0,4–1,0)	–0,110

r – коэффициент корреляции с уровнем с ПТГ.

показателей. Аналогичная картина была получена при анализе коэффициентов корреляций.

Новые данные об активации РААС на фоне ХБП, а также о взаимосвязи показателей РААС и паратгормона дополняют патофизиологическую картину развития сердечно-сосудистых осложнений при ХБП, а также ВГПТ на фоне ХБП. Это открывает новые терапевтические возможности профилактики и коррекции заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить причинно-следственные связи выявленных изменений и расширить представления о взаимодействии РААС и гормональной системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен. Важно проанализировать влияние степени достижения контроля АГ применяемых с этой целью лекарственных средств.

Заключение

1. Для пациентов с ХБП характерны изменения РААС, характеризующиеся:

тенденцией к более низкому содержанию альдостерона в сыворотке крови, по сравнению с пациентами без ХБП, вплоть до терминальной стадии ХБП;

максимальной частотой гиперальдостеронизма у диализных и трансплантированных пациентов (23,8 и 12,5 %, соответственно);

гиперренинемией на ранних стадиях ХБП и ее снижением при прогрессировании заболевания;

снижением АРС, в первую очередь, в связи с гиперренинемией.

2. Установлена слабая, но достоверная прямая ($r = 0,17$; $p = 0,0160$) корреляционная связь между уровнями ПТГ и альдостероном у пациентов с ХБП.

3. Выявлены разнонаправленные изменения медиан концентраций в крови альдостерона и ренина в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием ВГПТ.

Литература

1. *Nishiyama*, A., Kobori H. Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney // Clin. Exp. Nephrol. – 2018. – № 22(6). – P. 1231–1239.

2. *Fischer*, E., Hannemann A., Rettig R., Lieb W., Nauck M., Pallauf A., Bidlingmaier M., Beuschlein F., Wallaschofski H., Reincke M. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99(3). – P. 965–71.

3. *Petramala*, L., Zinnamosca L., Settevendemmie A., Marinelli C., Nardi M., Concistre A. et al. Bone and mineral metabolism in patients with primary aldosteronism // International journal of endocrinology. – 2014. – P. 836529.

4. *Zheng*, M. H., Li F. X., Xu F., Lin X., Wang Y., Xu Q. S., Guo B., Yuan L. Q. The Interplay Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Parathyroid Hormone. Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – № 11. – P. 539.

5. *Vaidya*, A., Brown J. M., Williams J. S. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones // J. Hum Hypertens. – 2015. – № 29(9). – P. 515–21.

6. *Jiang*, Y., Zhang C., Ye L., Su T., Zhou W., Jiang L. et al. Factors affecting parathyroid hormone levels in different types of primary aldosteronism // Clin. Endocrinol. – 2016. – Vol. 85. – P. 267–74.

7. *Koiwa*, F., Komukai D., Hirose M., Yoshimura A., Ando R., Sakaguchi T. et al. Influence of renin-angiotensin system on serum parathyroid hormone levels in uremic patients // Clin. Exp. Nephrol. – 2012. – № 16(1). – P. 130–5.

8. *Карлович*, Н. В. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: монография // Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт; УО БГМУ. – Минск, 2021. – 177 с.

9. *Карлович*, Н. В. Вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина Д3 и нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с различными стадиями хронической

болезни почек // Лечебное дело. – 2016. – № 5(51). – С. 35–39.

10. *Гончаров*, П. П. Альдостерон и функция сердечно-сосудистой системы (к 50-летию открытия альдостерона) // Проблемы эннддокринологии. – 2004. – Т. 50, № 6. – С. 29–32.

11. *Карлович*, Н. В., Спиридонова О. С., Сазонова Е. Г., Мохорт Т. В. Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 186–194.

References

1. *Nishiyama*, A., Kobori H. Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney // Clin Exp Nephrol. – 2018. – Vol. 22(6). – P. 1231–1239.

2. *Fischer*, E, Hannemann A., Rettig R., Lieb W., Nauck M., Pallauf A., Bidlingmaier M., Beuschlein F., Wallaschofski H., Reincke M. A high aldosterone to renin ratio is associated with high serum parathyroid hormone concentrations in the general population // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99(3). – P. 965–71.

3. *Petramala*, L., Zinnamosca L., Settevendemmie A., Marinelli C., Nardi M., Concistre A. et al. Bone and mineral metabolism in patients with primary aldosteronism // International journal of endocrinology. – 2014. – P. 836529.

4. *Zheng*, M. H., Li F. X., Xu F., Lin X., Wang Y., Xu Q. S., Guo B., Yuan L. Q. The Interplay Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Parathyroid Hormone // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – № 11. – P. 539.

5. *Vaidya*, A, Brown J. M, Williams J. S. The renin-angiotensin-aldosterone system and calcium-regulatory hormones // J. Hum. Hypertens. – 2015. – № 29(9). – P. 515–21.

6. *Jiang*, Y., Zhang C., Ye L., Su T., Zhou W., Jiang L. et al. Factors affecting parathyroid hormone levels in different types of primary aldosteronism // Clin. Endocrinol. – 2016. – Vol. 85. – P. 267–74.

7. *Koiwa*, F., Komukai D., Hirose M., Yoshimura A., Ando R., Sakaguchi T. et al. Influence of renin-angiotensin system on serum parathyroid hormone levels in uremic patients // Clin. Exp. Nephrol. – 2012. – № 16(1). – P. 130–5.

8. *Karlovich*, N. V. Vtorichniy giperparatireos pri hronicheskoy bolezni pochek: monografiya / N. V. Karlovich, T. V. Mokhort; UO BGMU. – Minsk, 2021. – 177 s. [in Russian]

9. *Karlovich*, N. V. Vtorichniy giperparatireos, deficit vitamin D3 i narusheniya fosforno-kalcievogo obmena u pacientov s razlichnimi stadiyami hronicheskoy bolezni pochek // Lechebnoe delo. – 2016. – № 5(51). – S. 35–39 [in Russian]

10. *Goncharov*, P. P. Aldosteron i funkciya serdechno-sosudistoy sistemy (k 50-letiyu otkritiya aldosterona) // Problemy endokrinologii. – 2004. – T. 50, № 6. – P. 29–32 [in Russian]

11. *Karlovich*, N. V. Spiridonova O. S., Sazonova E. G., Mokhort T. V. Opredelenie referentnogo intervala paratgormona u pacientov s razlichnimi stadiyami hronicheskoy bolezni pochek // News of the National Academy of Sciences Belarusi. Serya medycinskih navuk. – 2020. – T. 19, № 2. – S. 186–194 [in Russian]

Поступила 15.11.2021 г.

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.154

В. Э. Бутвиловский

О СТАНОВЛЕНИИ КАФЕДРЫ БИОЛОГИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Организация кафедры биологии проходила совместно с организацией кафедры гистологии. Временем образования совместной кафедры считается 1922 год, когда она была создана на медицинском факультете Белорусского государственного университета под руководством профессора А. А. Щепотьева.

Формирование медицинского факультета БГУ в основном было закончено к 1925 году. Постановлением совета Народных комиссаров БССР от 21.06.1930 года медицинский факультет БГУ был реорганизован в Белорусский государственный медицинский институт.

Приказом директора Белорусского государственного медицинского института № 85 от 06.10.1931 г. на санитарно-профилактическом факультете была образована кафедра биологии.

В разное время кафедрой заведовали: профессор Щепотьев А. А. (1922–1928), профессор Мавродиади П. А. (1928–1932), профессор Соболев И. Г. (1932–1937), доцент Станкевич Е. Г. (1937–1955), доцент Бухавцова А. Д. (1955–1970), доцент Гладкая Л. С. (1971–1973), профессор Гусева И. С. (1973–1986), профессор Заяц Р. Г. (1987–2005), доцент Бутвиловский В. Э. (2005–2016), доцент Чаплинская Е. В. (2016–2019).

Учебная работа на кафедре ведется по двум направлениям: обучение студентов и обучение слушателей подготовительного отделения факультета профориентации и довузовской подготовки.

Преподаваемые дисциплины: «Медицинская биология и общая генетика» – для студентов I-го курса лечебного, педиатрического, военно-медицинского, медико-профилактического, стоматологического факультетов и медицинского факультета иностранных студентов; «Биология» – для студентов I-го курса фармацевтического факультета; «Биология» – для слушателей подготовительного отделения факультета профориентации и довузовской подготовки, являющихся гражданами Республики Беларусь, а также для слушателей – иностранных граждан.

Для иностранных студентов и слушателей преподавание учебных дисциплин ведется на русском и английском языках.

Обучение проводится в форме лекций и лабораторных занятий с применением элементов самостоятельной управляемой работы учащихся (тестовый самоконтроль, тематические доклады и рефераты).

Используются традиционные (методические рекомендации, пособия, сборники тестов и ситуационных задач) и современные учебно-информационные ресурсы (ЭУМК, компьютерные презентации лекций, компьютерные тесты, интерактивные ресурсы в Internet и локальной сети БГМУ).

В процессе обучения осуществляются все виды контроля знаний: текущий, промежуточный и итоговый. Аттестация студентов проводится в виде письменного экзамена. Итоговая оценка формируется по накопительной системе, включающей среднегодовой балл успеваемости студента, результаты сдачи коллоквиумов и экзамена, с учетом рейтинга его научно-исследовательской активности на кафедре.

Методическая работа направлена на повышение эффективности учебного процесса и постоянное совершенствование педагогического мастерства профессорско-преподавательского состава кафедры.

По всем преподаваемым дисциплинам в соответствии с направлениями учебной деятельности кафедры созданы оригинальные УМК и ЭУМК, включающие типовые и рабочие учебные программы, практикумы, учебно-методические пособия, тесты, конспекты и мультимедийные презентации лекций, сборники задач, методические рекомендации и др.

По многим направлениям учебно-методической работы в университете кафедра биологии была первооткрывателем: это первый официальный сайт кафедры (http://biology.bsmu.by), первый электронный учебник («Медицинская паразитология»), накопительная (рейтинговая) систе-

ма итоговой оценки знаний студентов, учебные практикумы, тесты и др.

В 2011 году издан национальный учебник «Медицинская биология и общая генетика» / Заяц Р. Г., Бутвиловский В. Э., Давыдов В. В., Рачковская И. В. – Минск: Выш. шк., 2011. – 495 с. (3 издания).

На кафедре разработаны учебно-методические комплексы и ЭУМК (15).

Научные исследования сотрудников разнообразны. За время существования кафедры проводились научные исследования по различным аспектам биологии и медицины: это проблемы паразитологии, молекулярной эволюции, филогенетике, антропологии, биохимии дерматозов, наследсвенных заболеваний и др.

Сотрудники кафедры принимают активное участие в работе научных съездов, конференций и семинаров, где обсуждаются и вопросы преподавания медицинской биологии, проблемы трихинеллезной инвазии, вирусного гепатита, геномики и протеиномики, антропогенетики.

За 90-летний период на кафедре биологии защищено 2 докторские и 17 кандидатских диссертаций.

Издано более 550 учебно-методических работ, 3 монографии и более 800 научных публикаций.

В студенческом научном кружке занимается около 60 студентов в год. Ежегодно студенты-кружковцы предоставляют более 30 докладов на конференции. Среди наших кружковцев есть лауреаты Республиканского конкурса научных работ студентов вузов РБ.

Преподаватели кафедры постоянно курируют группы студентов I курса различных факультетов (педиатрического, санитарно-гигиенического, фармацевтического, медико-профилактического), а также отечественных слушателей подготовительного отделения. Большую воспитательную работу проводит профессорско-преподавательский состав кафедры с иностранными студентами и слушателями подготовительного отделения.

Заслуги преподавателей кафедры отмечены знаками «Отличник здравоохранения» и «Отличник образования», званиями «Почетный донор СССР», «Почетный донор Республики Беларусь», «Лауреат премии НАН РБ», персональными надбавками за выдающийся вклад в развитие высшего образования Республики Беларусь, почетными грамотами Совета Министров Республики Беларусь, Министерства Здравоохранения, Министерства образования и БГМУ.

В настоящее время на кафедре работают 6 доцентов, 6 старших преподавателей, 7 ассистентов и 5 лаборантов.

Свой юбилей коллектив кафедры встречает полным сил, новых планов, идей, надежд и забот. Сотрудников объединяет высокое чувство профессионального долга и ответственное отношение к делу, требовательность к себе и к студентам, доброжелательное отношение друг к другу, а эти качества – залог успеха!

DOI: https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.1.156

Г. Н. Чистенко

ИЗ ИСТОРИИ СОЗДАНИЯ КАФЕДРЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Николай Иванович Лебедев родился 6 января 1919 года в деревне Гниловка Тверской губернии. Здесь он окончил неполную среднюю школу и в 17 лет сделал выбор, навсегда связав судьбу с медициной. Этот путь для Николая Ивановича начался в 1936 году с поступления в фельдшерско-акушерскую школу в Вышнем Волочке. После завершения обучения он получил направление на работу в один из сельских фельдшерско-акушерских пунктов Калининской области. Всего лишь несколько месяцев проработал фельдшером и в конце 1939 года был призван в ряды Красной Армии. Сначала служил красноармейцем, а затем был переведен на должность фельдшера батальонного медицинского пункта, в которой принимал непосредственное участие в советско-финской войне.

С первого и до последнего дня Великой Отечественной войны Николай Иванович Лебедев находился в действующей армии. Будучи фельдшером полкового медицинского пункта 273-го стрелкового полка, а затем старшим фельдшером 276-го отдельного (саперного) батальона, он оказывал помощь раненым и участвовал в боях с немецко-фашистскими захватчиками на Карельском фронте, в составе 2-го и 3-го Украинского фронтов освобождал Австрию, Венгрию, Румынию, Югославию. В боевых действиях был ранен и контужен.

После окончания войны будущий профессор еще в течение двух лет служит военным медиком и демобилизуется из рядов Вооруженных Сил только в 1947 году. В этом же году он поступает на лечебный факультет Минского государственного медицинского института. Учеба была завершена в 1953 году, и Николай Иванович был назначен заведующим районным отделом здравоохранения и врачом-инфекционистом в городской поселок Руденск Минской области. С 1954 года его дальнейшая жизнь и деятельность связана с Минским медицинским институтом. Обучение в аспирантуре на кафедре инфекционных болезней, проведение исследований по клинике и эпидемиологии инфекционных заболеваний, учебно-воспитательная и методическая работа – все это, помноженное на богатый жизненный опыт, способствовало становлению талантливого доктора как высококвалифици-

рованного педагога и специалиста в области инфекционной патологии.

Научно-исследовательская работа Николая Ивановича Лебедева является весьма обширной по интересам и глубокой по содержанию. Первым направлением научных поисков было изучение скарлатины – инфекции, характеризовавшейся в тот период высокой эпидемиологической и социальной значимостью. Обобщающим итогом исследований по проблеме скарлатины стала успешная защита в мае 1958 года кандидатской диссертации на тему «Клинико-эпидемиологическая характеристика скарлатины в городе Минске за последние годы».

Второе направление научной деятельности ученого – проблема сальмонеллеза. По эпидемиологическим аспектам данного заболевания им опубликовано более 40 научных работ. Результатом исследований явилась успешная защита в 1972 году докторской диссертации «Эпидемиология и нозогеография сальмонеллезов в БССР». Это был один из первых обобщающих трудов по сальмонеллезам в Советском Союзе. В нем вскрыты механизм развития и проявления эпидемического процесса сальмонеллезов, определены ведущие источники и факторы передачи возбудителей, показано географическое распространение, разработана клиническая классификация таких заболеваний. В 1980 году в издательстве «Беларусь» выходит монография Никлая Ивановича Лебедева «Сальмонеллезы: эпидемиология, клиника, профилактика». В общей же сложности его перу принадлежат более 80 научных работ, он является автором монографии, соавтором двух пособий для практических врачей. Под его научным руководством выполнены и защищены молодыми учеными три кандидатские диссертации.

Научные исследования профессора Лебедева всегда были связаны с нуждами практического здравоохранения. Он постоянно выезжал в командировки в районы, где осложнялась эпидемическая ситуация, оказывал консультативную помощь врачам в Минске и республике и всегда откликался на просьбы Министерства здравоохранения в подготовке инструктивно-методических документов. Им были составлены, а затем утверждены Минздравом БССР методические рекомендации «Об организации работы по борьбе с сальмонеллезами в республике» (1975 год), «Профилактика внутрибольничных заражений сальмонеллезами в стационарах» (1978 год).

Исследования по сальмонеллезам Николаем Лебедевым были начаты на кафедре инфекционных болезней, где он десятилетие работал ассистентом. В марте 1967-го Николай Иванович избирается доцентом этой же кафедры, а в октябре 1969 года назначается исполняющим обязанности заведующего вновь созданной кафедры эпидемиологии. В 1974-м ему присваивается ученое звание профессора. Именно

на должности заведующего кафедрой эпидемиологии в полной мере раскрылся научный талант профессора Лебедева, проявились организаторские способности, чувство и такт педагога-воспитателя.

Николай Иванович Лебедев уделял очень много внимания подготовке и чтению лекций. Удовлетворительных учебников по эпидемиологии в то время было очень мало, поэтому лекционными курсами дорожили и преподаватели, и студенты. Николай Иванович отличался хорошо поставленным громким голосом, лекции читал увлеченно и увлекательно.

Много времени профессор уделял общественной работе. В течение пяти лет возглавлял партийную организацию санитарно-гигиенического факультета, был членом правления Белорусского научного общества микробиологов, эпидемиологов и паразитологов, председателем республиканской проблемной комиссии «Эпидемиология, паразитарные и инфекционные болезни», членом редакционного совета «Журнала микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии».

Профессор Лебедев был весьма трудолюбив. В одной из бесед с молодыми преподавателями он особо подчеркнул, что для достижения результатов в науке требуется упорство и труд, и привел пример: во время работы над кандидатской диссертацией у него было столь сильное перенапряжение, что, выйдя во двор дома, где снимал квартиру, упал в обморок.

Николай Иванович любил студентов и очень расстраивался, если на экзаменах они что-то не знали. Каждый такой случай являлся предметом для обсуждения на заседании кафедры.

За ратные и трудовые заслуги Николай Иванович Лебедев был награжден Орденом Отечественной войны 1 степени, двумя орденами Красной Звезды, восемью медалями.

Последнюю лекцию профессор Лебедев прочитал 16 сентября 1985 года. В это время он уже был серьезно болен и с огромным трудом поднялся на четвертый этаж в лекционную аудиторию 4-й столичной клинической больницы. Никакие уговоры сотрудников кафедры подменить его не возымели действия... В нашей памяти в заключительный рабочий день Николай Иванович так и остался сидящим за столом и читающим лекцию студентам 6-го курса санитарно-гигиенического факультета по эпидемиологии и профилактике сыпного тифа.

P. S. Профессором Николаем Лебедевым со дня основания кафедры был утвержден принцип: «Учебный процесс – это основа кафедральной работы». Ему он остался верен до последнего рабочего дня. Этому принципу следует и нынешнее поколение преподавателей кафедры эпидемиологии.

Александр Николаевич СТОЖАРОВ

(К 75-летию со дня рождения и 50-летию практической деятельности)

12 декабря 2021 года исполнилось 75 лет со дня рождения главного редактора издания «Медицинский журнал», профессора кафедры радиационной медицины и экологии, доктора биологических наук Александра Николаевича СТОЖАРОВА.

Александр Николаевич Стожаров современный динамичный ученый крупнейшего медицинского вуза страны, который все свои усилия направляет на сохранение и развитие основных достижений университета, включая учебную, методическую, воспитательную, научную, консультативную, экспертную и другие виды деятельности.

Свой профессиональный путь А. Н. Стожаров начал в 1965 году с поступления в Минский государственный медицинский институт на лечебный факультет. Буквально со второго курса стал работать в кружке на кафедре биологической химии. Александр Николаевич изучал механизмы энергетического обмена в клетках, в частности, вопросы биологического окисления: влияния различных компонентов на систему тканевого дыхания. Еще будучи студентом имел печатные работы, выступал с докладами на студенческих конференциях, в том числе в вузах СССР.

После окончания института поступил в очную аспирантуру на кафедру биохимии МГМИ и в 1974 году защитил кандидатскую диссертацию.

Дальнейшая трудовая и научная деятельность была посвящена биохимии. Александр Николаевич работал на кафедре биохимии МГМИ с 1974 года в должности ассистента, а с 1984 – доцента. Научные исследования и разработки были посвящены проблеме немышечной подвижности. Получены новые данные о регуляторных механизмах энергетического обмена в клетках. Было доказано существование белка, подобного актину мышц в митохондриях немышечных клеток, выявлена его структура и функции.

Результаты научных исследований легли в основу докторской диссертации на тему: «Физико-химические свойства митохондриального актиноподобного белка и его взаимосвязь со структурной организацией и функциями митохондрий» в 1986 году. В 1987 году А. Н. Стожарову было присвоено звание профессора.

Научно-исследовательская деятельность органически сочеталась с активной общественной работой. Так, с 1988 по 1991 годы А. Н. Стожаров был избран секретарем парткома, в течение ряда лет был депутатом совета Московского района г. Минска, членом райкома партии Московского района. Активно работал со студентами: дважды руководил студенческими строительными отрядами в качестве сводного командира, а также в 1984–1988 годах занимал должность декана медицинского факультета иностранных учащихся.

В 1990 году основал и возглавил первую в Республике Беларусь кафедру радиационной медицины и экологии. Сформулировал основы двух новых дисциплин – радиационной медицины и медицинской экологии. Кафедра в Беларуси является ведущей по преподаванию радиационной и экологической медицины: за годы ее существования под руководством Александра Николаевича разработаны образовательные стандарты, типовые программы, что явилось основой для методического обеспечения преподавания этих дисциплин в других медицинских вузах страны.

С 1993 по 1996 годы Александр Николаевич Стожаров занимал должность директора крупнейшего в республике Научно-исследовательского института радиационной медицины Минздрава РБ, продолжая руководить кафедрой. Организовал работу по реализации медицинского раздела Государственной программы ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС.

За время работы кафедры под руководством Александра Николаевича накоплен уни-

кальный учебный, методический и научный материал, благодаря которому она по праву стала ведущей в республике. Профессор Стожаров является автором учебного пособия с грифом Министерства образования Республики Беларусь «Медицинская экология». Под его редакцией вышел национальный учебник «Радиационная медицина», лабораторный практикум «Радиационная и экологическая медицина», ряд других пособий, имеющих гриф Министерства образования РБ.

Под непосредственным руководством А. Н. Стожарова совместно с медицинским университетом г. Фукусима (Япония) был издан международный учебник «Radiation medicine», к которому проявляют интерес и в других странах. Александр Николаевич – современный динамичный педагог. Одним из первых, с 2000 года, внедрил в учебный процесс новые прогрессивные формы обучения, при помощи которых студенты всех факультетов получили возможность использования электронной библиотеки, самотестирования по темам практических занятий, а также дистанционной сдачи зачета. Является автором четырех кафедральных WEB-сайтов, ряда уникальных видеолекций и обучающих видеоматериалов.

В течение ряда лет являлся членом экспертного совета ВАК Республики Беларусь, сопредседателем (с белорусской стороны) наблюдательного совета по выполнению белорусско-американского протокола по изучению рака и других заболеваний щитовидной железы после катастрофы на Чернобыльской АЭС. На настоящий момент является членом: экспертного совета по проблемам Чернобыльской катастрофы при Министерстве здравоохранения РБ; Ученого Совета БГМУ, РНПЦ гигиены и др. Назначен Постановлениями Совета Министров Республики Беларусь Председателем Национальной комиссии Беларуси по радиационной защите при Совете Министров Республики Беларусь и представителем Правительства Республики Беларусь в Научном комитете Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации. Неоднократно участвовал в работе международных научных конференций в Вюрцбурге, Вашингтоне, Вене. Профессора А. Н. Стожарова хорошо знают и уважают специалисты в области обеспечения радиационной безопасности во многих регионах нашей страны и за рубежом.

На протяжении нескольких лет Александр Николаевич – главный редактор «Медицинского журнала», входит в редколлегию других республиканских журналов.

А. Н. Стожаров Заслуженный Деятель науки Республики Беларусь, автор свыше 250 научных работ. Его научные интересы связаны с выяснением влияния факторов внешней среды на организм человека: молекулярные и биохимические механизмы первичных радиобиологических процессов, медицинские и биологические последствия катастрофы на ЧАЭС, радиационная безопасность. Имеет монографию, изобретение, 13 рационализаторских предложений. Среди его учеников доктора и кандидаты наук. Многолетний и добросовестный опыт работы профессора Стожарова отмечен многочисленными наградами, среди которых: Почетная грамота Верховного Совета Республики Беларусь, медаль имени Франциска Скорины, грамоты Министерства образования и Министерства здравоохранения РБ. За многолетнюю плодотворную научно-педагогическую деятельность, высокий профессионализм, значительный личный вклад в подготовку высококвалифицированных специалистов, воспитание молодежи, достижения в сфере науки, охраны здоровья и медицины Александр Николаевич был награжден Благодарностью Президента Республики Беларусь. А к 100-летию нашего университета, как одному из тех, кто внес в историю БГМУ существенный вклад, профессору Стожарову вручен юбилейный нагрудный знак «100 гадоў Беларускаму дзяржаўнаму медыцынскаму ўніверсітэту».

Гармонично сочетающиеся аналитический ум и гуманитарные начала, большая трудоспособность, творческая и деловая активность, широчайшая эрудиция, профессионализм, умение окружить себя заинтересованными людьми и передать им знания, накопленные за много лет, делают авторитет Александра Николаевича Стожарова неоспоримым для коллег и учеников.

Сотрудники кафедры радиационной медицины и экологии, а также редакция «Медицинского журнала» сердечно поздравляют Александра Николаевича с юбилеем, желают неиссякаемой энергии, успехов, надежных единомышленников. Будьте здоровы и счастливы!